

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Hans-Jakob Steiger

**Untersuchung zur lokalen antivasospastischen Wirkung von
Nimodipin slow-release Systemen nach
experimenteller Subarachnoidalblutung an der Ratte**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jason Michael Perrin

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. Joachmin Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Daniel Hänggi
Korreferent: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

The effect of an intracisternal Nimodipine slow-release system on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid haemorrhage in the rat

D. Hänggi, B. Turowski, J. Perrin, M. Rapp, J. Liersch, M. Sabel, H.-J. Steiger

Cerebral Vasospasm, Acta Neurochirurgica Supplementum Volume 104, 2008, pp 103-107

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretische Grundlagen	5
1.1	Zerebrale Aneurysmen	5
1.1.1	Epidemiologie zerebraler Aneurysmen	5
1.1.2	Pathogenese und Risikofaktoren zur Bildung zerebraler Aneurysmen	5
1.1.3	Verteilung zerebraler Aneurysmen	7
1.2	Klinische Manifestation intrazerebraler Aneurysmen	7
1.2.1	Epidemiologie der aneurysmatischen SAB	8
1.2.2	Klinik der aneurysmatischen SAB	9
1.2.3	Klassifikation der SAB	9
1.2.4	Diagnostik der aneurysmatischen SAB	10
1.2.5	Therapie der aneurysmatischen SAB	15
1.2.6	Komplikation der aneurysmatischen SAB	17
1.2.7	Prognose der aneurysmatischen SAB	18
1.3	Zerebraler Vasospasmus	18
1.3.1	Epidemiologie des ZVS	19
1.3.2	Pathomechanismus des ZVS	19
1.3.3	Klinik des ZVS	21
1.3.4	Diagnostik des ZVS	22
1.3.5	Therapie des ZVS	23
1.4	Ziel der Untersuchung	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Versuchsaufbau	28
2.2	Nimodipin und Polymer Release Systeme	29
2.2.1	Allgemeines zu Nimodipin	29
2.2.2	Wirkmechanismus und Pharmakokinetik	29
2.2.3	Wechselwirkung und Nebenwirkung	30
2.2.4	Polymer Präparation	30
2.3	Versuchstiere	30
2.4	SAB Model und chirurgische Implantation der Polymere	31
2.5	Angiographie und Auswertung	33
2.6	Statistische Auswertung	37
3	Ergebnisse	38
4	Diskussion	43
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	49
7	Danksagung	63
8	Curriculum Vitae	64

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ant.	anterior
art.	arteria
AVM	arteriovenöse Malformation
CBF	zerebraler Blutfluss
cCT	kraniale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
Com.	Communis
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ICA	Arteria carotis interna
MCA	Arteria cerebri media (engl. Medial cerebral artery)
MRA	Magnetresonanztomographische Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Subarachnoidalraum
TCD	transkranielle Dopplersonographie
ZVS	zerebraler Vasospasmus

1. Theoretische Grundlagen

1.1 Zerebrale Aneurysmen

Per Definition sind Aneurysmen lokale Ausbuchtungen arterieller Gefäßwände beziehungsweise der Gefäßwände. Man unterscheidet sakkuläre echte Aneurysmen von fusiformen falschen Aneurysmen. Zerebral treten diese Gefäßpathologien gehäuft an den Teilungsstellen insbesondere der mittelgroßen Arterien des Circulus Willisi auf.

1.1.1 Epidemiologie zerebraler Aneurysmen

Intrazerebrale Aneurysmen treten hervorgehend aus radiologischen und rechtsmedizinischen Studien mit einer Häufigkeit von 2 % bis 5 % auf [1, 2]. Geschätzt wird, dass in 2 % der adulten Bevölkerung ohne wesentliche Risikofaktoren ein asymptomatisches intrazerebrales Aneurysma vorliegt [3]. In 20 bis 30 % der diagnostizierten Fälle werden multiple intrakranielle Aneurysmen gefunden [4, 5]. Insgesamt sind Frauen um den Faktor 1,6 häufiger betroffen [6]. Das durchschnittliche Alter bei Feststellung eines zerebralen Aneurysmas liegt bei 50 Jahren [6]. Das Risiko einer Ruptur und somit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist abhängig von Größe und Lokalisation des Aneurysmas [7, 8]. Nichtrupturierte intrakranielle Aneurysmen über 7mm unterliegen einem höheren Rupturrisiko, gleiches gilt für Aneurysmen des hinteren zerebralen Kreislaufes [7, 8].

1.1.2 Pathogenese und Risikofaktoren zur Bildung zerebraler Aneurysmen

Wie bereits oben beschrieben unterscheidet man zwischen zwei Formen der intrakraniellen Aneurysmen, falsche und echte beziehungsweise sakkuläre Aneurysmen. Als falsche Aneurysmen werden zum einen sogenannte fusiforme Aneurysmen, bei denen es aufgrund atherosklerotische degenerative Veränderung zu einer Dilatation der gesamten Zirkumferenz eines Gefäßes kommt, und zum anderen mykotische Aneurysmen, die septischen Embolien zugrunde liegen [9], bezeichnet.

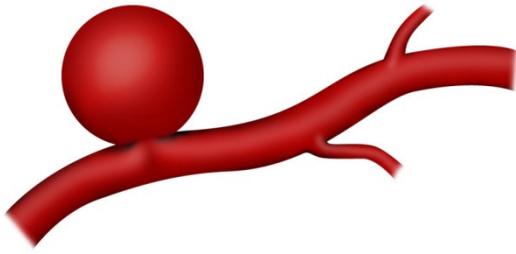


Abb. 1: Sakkuläres Aneurysma

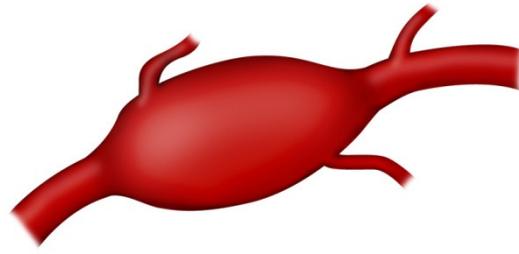


Abb. 2: Fusiformes Aneurysma

Der genaue Pathomechanismus zur Genese der sakkulären intrakraniellen Aneurysmen ist noch Gegenstand der aktuellen Wissenschaft und nicht eindeutig geklärt.

Ein komplexes multifaktorielles Geschehen sowohl auf hämodynamischer als auch auf molekularer Ebene wird für die Bildung verantwortlich gemacht [10, 11]. Durch exzessiven hämodynamischen Stress kommt es zu lokalen Schädigungen der Lamina elastica interna. Des Weiteren führen turbulente Strömungsverhältnisse zu Mikrovibrationen, die ebenfalls zu vorzeitigen lokalen Degenerationen der Gefäßwände führen können.

Patienten mit pathologischen zerebralen Flussverhältnissen, z. B. durch eine arterielle Hypertonie oder Atherosklerose, sind prädisponiert für akzelerierte degenerative Gefäßwandveränderungen und haben somit ein höheres Risiko, zerebrale Aneurysmen zu entwickeln [10-13]. Nikotinkonsum [14, 15], familiäre Vorbelastung [16-18] und hereditäre Bindegewbserkrankungen [19-22] sind ebenfalls mit einer erhöhten Neigung zur Aneurysmabildung assoziiert.

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Pathomechanismen begünstigen vermutlich folgende intrazerebrale mikroanatomische Besonderheiten die Entstehung zerebraler Gefäßwandprotusion.

Im Vergleich zu extrakraniellen Gefäßen besitzen die Wandschichten intrakranieller Gefäße eine geringere Elastizität, die Tunica muscularis hat eine geringere Muskelmasse, die Adventitia ist dünner und die Lamina elastica interna ist prominenter [23]. Des Weiteren bietet wahrscheinlich das kaum vorhandene Binde- und Stützgewebe des Subarachnoidalraumes (SAR) wenig Widerstand gegenüber einer solchen „Ausbeulung“ [24, 25].

1.1.3 Verteilung zerebraler Aneurysmen

Sakkuläre Aneurysmen sind typischerweise an Stellen der maximalen hämodynamischen Belastungen lokalisiert, den Gabelungen der großen bis mittelgroßen Hirngefäße [26]. Der größte Anteil der zerebralen Aneurysmen befindet sich mit ca. 85 % im anteriorem Hirnkreislauf, dem sogenannten Karotisstromgebiet. Hierbei kommen sie häufig an der Teilungsstelle der Arteria communicans anterior und der Arteria cerebri anterior, der Teilungsstelle Arteria communicans posterior und der Arteria carotis interna sowie der Bifurkation der Arteria cerebri media vor. Die weiteren 15 % der intrakraniellen sakkulären Aneurysmen sind entsprechend im vertebrobasilären Stromgebiet nachzuweisen und zwar am häufigsten an der Basilarisbifurkation bzw. der Basilarisspitze [14].

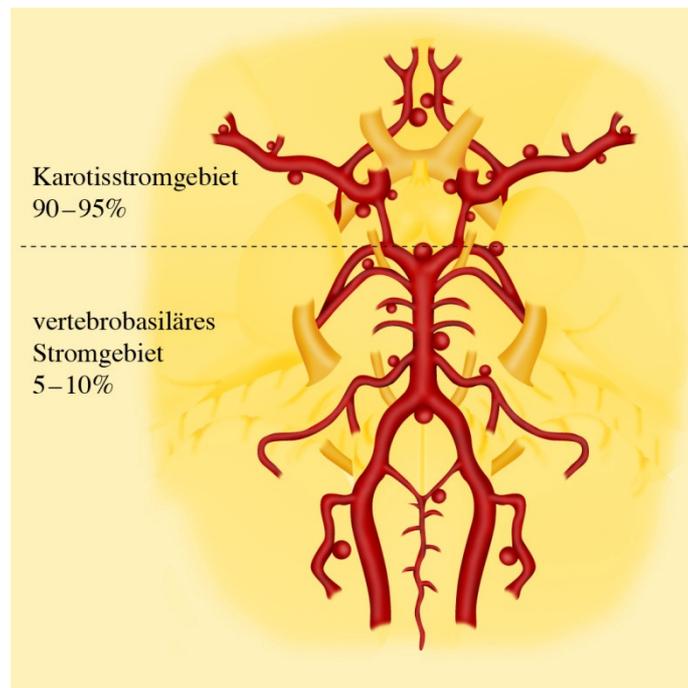


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung zerebraler Aneurysmen

1.2 Klinische Manifestation intrazerebraler Aneurysmen

Die häufigste und zugleich schwerwiegendste klinische Manifestation eines zerebralen Aneurysmas ist die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Anders als durch solch einen apoplektiformer Verlauf können sich Aneurysmen durch Lokalsymptome bemerkbar machen. Diese können sowohl algetischen als auch paralytischen Charakters sein, zum Beispiel in Form

einer Mydriasis und Ptose durch Affektion des Nervus oculomotorius bei einem paralytischen Aneurysma der Arteria communicans posterior.

Unter Subarachnoidalblutung versteht man den Austritt von Blut in den SAR. Bei Ruptur eines Aneurysmas breitet sich das Blut unter dem aktuell herrschenden arteriellen Druck rasch im SAR aus, wodurch es zu einem schnellen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP = Intracranial Pressure) kommt.

Ursachen einer Subarachnoidalblutung können sein:

- Trauma als häufigste Ursache einer SAB [27, 28]
- spontane SAB
 - rupturierte Aneurysmen, mit 85 % die häufigste Ursache [29]
 - 10 % durch nonaneurysmatische perimesenzepale Blutungen [29]
 - 5 % durch eine Mehrzahl an seltenen zerebralen Pathologien, z. B, arteriovenöse Malformationen oder hirneigene Tumoren [29, 30]

1.2.1 Epidemiologie der aneurysmatischen SAB

Im internationalen Durchschnitt ist die jährliche Inzidenz einer aneurysmatischen SAB zwischen 7 bis 10 Fällen auf 100 000 Personen [31]. Die höchste Rate mit 20 bis 30 Fällen auf 100.000 Personen findet sich in Japan und Finnland [31]. Die aneurysmatische SAB macht in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika 2 % bis 5 % der registrierten Schlaganfälle aus [32, 33]. Anders als bei den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen tritt die aneurysmatische SAB früher auf und Frauen sind im Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer [23]. Das Durchschnittsalter liegt bei 55 Jahren [31, 33].

Trotz des zwischen 55 und 60 Jahren liegenden Altersgipfel sind 20 % der betroffenen Personen zwischen 15 und 45 Jahre alt [34]. Aus diesem Grund ist die sozial-wirtschaftliche Auswirkung dieses Leidens nicht zu vernachlässigen.

Die Risikofaktoren einer aneurysmatischen SAB ähneln denen der Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen selbst. Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Kokainmissbrauch und exzessiver Alkoholkonsum gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher [35]. Aus genetischer Sicht sind Verwandtschaft 1. Grades [35, 36] und hereditäre

Bindegewebserkrankungen wie die polyzystische Nierenerkrankung, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, fibromuskuläre Dysplasie und Pseudoxanthoma elasticum ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert [20]. Ferner ist das Rupturrisiko von Größe und Lokalisation eines Aneurysmas abhängig. Hierbei besitzen Aneurysmen ab 7 mm und Aneurysmen des hinteren Hirnkreislaufes ein höheres Rupturrisiko [7].

1.2.2 Klinik der aneurysmatischen SAB

Aufgrund der pathophysiologischen Ereignisse tritt bei Ruptur in über 95 % der Fälle ein blitzartig einsetzender „Vernichtungskopfschmerz“ mit einer dem Patienten bisher unbekanntem Intensität auf. Je nach Intensität und Lokalisation der Blutung kann dieser, jedoch erst nach Stunden, von Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, Photophobie, fokale neurologische Defizite und Vigilanzstörungen bis hin zum Koma begleitet sein [37]. Viele der Symptome, vor allem die Vernichtungskopfschmerzen können nur in 50 % der Fälle adäquat eruiert werden, so dass die initiale Rate an Fehldiagnosen sehr hoch ausfällt [37, 38].

Zu bedenken ist jedoch, dass nur bei 10 % der Patienten, die einen Vernichtungskopfschmerz beschreiben, tatsächlich eine SAB vorliegt. Dennoch sollte bei einem plötzlich aufgetretenen Kopfschmerzereignis eine akute SAB stets differentialdiagnostisch berücksichtigt werden [39, 40].

Bei 30 bis 50 % der Patienten geht ca. 6 bis 20 Tagen vor der klassischen Symptomatik ein sogenannter „Sentinal“ oder „Warning Headache“ voraus [39, 41]. Dieser wird meist von keiner weiteren Symptomatik begleitet und sistiert binnen eines Tages.

1.2.3 Klassifikation der SAB

Es gibt eine Vielzahl an Klassifikationsmöglichkeiten zur möglichst objektiven Schweregradeinteilung einer akuten SAB. Bewährt haben sich jedoch die klinisch-neurologische Graduierung nach der World Federation of Neurological Surgeons [42], kurz WFNS Grad, welche die Einteilung nach „Hunt and Hess“ [43], mit jeweils der Einstufung von I – V (siehe Tab. 1 und 2) abgelöst hat.

Zum Erstellen des WFNS-Grades wird zu dem klinisch-neurologischen Status des Patienten der Glasgow-Coma-Scale (GCS) mit berücksichtigt. Der GCS ist ein sehr ubiquitäres Scoresystem zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes eines Patienten nach Schädel-Hirn-Verletzungen [44]. Die klinische Klassifikation eines SAB-Patienten ist wichtig für die Entscheidung des Weiteren diagnostischen und therapeutischen Prozederes. Ferner haben sie teils eine gewisse prognostische Vorhersagekraft.

Klinisch-neurologische Graduierung nach akuter SAB nach Hunt und Hess (1968)	
Grad I	neurologisch unauffällig, leichter Kopfschmerz
Grad II	starker Kopfschmerz, Meningismus, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenstörungen
Grad III	leichte Bewusstseinsstörungen, aber erweckbar; Verwirrtheit, neurologische Herdsymptome
Grad IV	Bewusstseinsstörungen mit erhaltener Abwehr auf Schmerzreize, schwere neurologische Ausfälle (Halbseiten- oder Hirnstammsymptome)
Grad V	tiefes Koma, beginnende Enthirnungsstarre, moribund

Tab. 1: Klinische Graduierung nach Hunt und Hess [43]

Klinisch-neurologische Graduierung nach der World Federation of Neurological Surgeons (1988)		
Grad	GCS Score	motorisches Defizit
I	15	nein
II	13 bis 14	nein
III	13 bis 14	ja
IV	7 bis 12	ja/nein
V	3 bis 6	ja/nein

Tab. 2: WFNS Klassifikation [42]

1.2.4 Diagnostik der aneurysmatischen SAB

Diagnostisch gibt es mehrere Möglichkeiten, den Verdacht einer akuten SAB zu erhärten. Die kontrastfreie kraniale computertomographische Schichtbildaufnahme, das cCT, dient heute als Standard zur Diagnosesicherung. Hierbei sollten möglichst dünnschichtige Aufnahmen der Schädelbasis erfolgen, um die Sensitivität für kleinere Blutungen zu steigern [45]. Innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Blutungsereignis besitzen moderne Computertomogramme

eine sehr hohe Sensitivität von 98 bis 100 % [46, 47], die jedoch bei zunehmender zeitlicher Latenz zum Ereignis stark abnimmt. Erfolgt ein cCT zum Beispiel 5 Tage nach dem initialen Blutungsereignis, liegt die Sensitivität bei nur noch ca. 58 % [46, 48-50]. Dies ist auf zwei Prozesse zurückzuführen. Es setzt zum einem ein Liquorzirkulations-bedingter Dilutionsprozess ein, der das Blut umverteilt und verdünnt. Ferner kommt es im Verlauf zu einem Proteinabbau, wodurch die Densität im cCT in den Hämatomarealen abnimmt [51]. Darüber hinaus kann das cCT Aufschluss über die Ventrikelweite, vorhandene intrazerebrale Hämatome, bestehende Infarkte, die intrazisternale Blutmenge und in 70 % der Fälle die mögliche Lokalisation des rupturierten Aneurysmas geben [45, 52, 53]. Hohe Aussagekraft, kurze Untersuchungszeiten und die breitflächige Verfügbarkeit machen das cCT zum standardisierten diagnostischen Verfahren im Falle eines akuten Verdachts auf eine SAB [31].

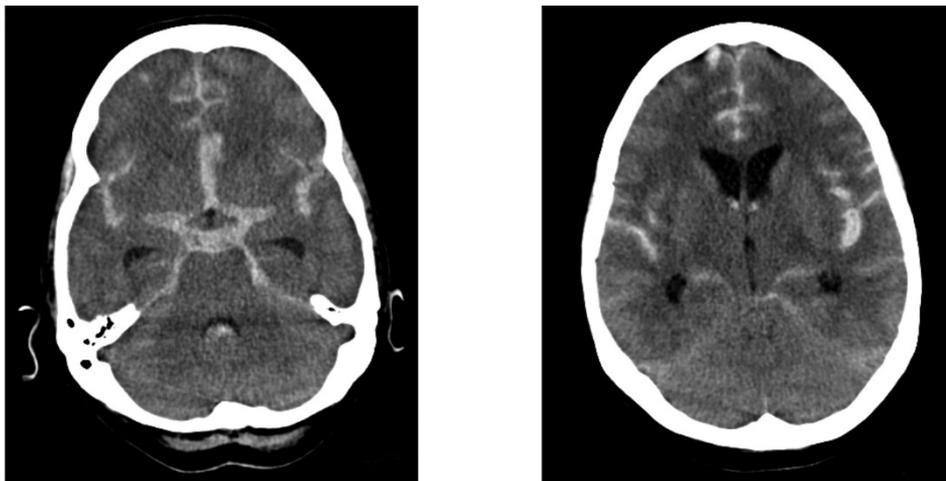


Abb. 4:

Axial geschichtetes cCT nativ einer 53-jährigen Patientin mit einer aneurysmatischen SAB WFNS Grad I, Fisher Grad 4 bei rupturiertem Basilariskopfaneurysma. Die linke Schichtaufnahme zeigt eine ausgedehnte SAB im Bereich der basalen Zisternen und der sylfischen Fissuren beidseitig. Im rechten Abbild macht sich ein beginnender hydrocephaler Aufstau bemerkbar durch die weiten verplumpten Seitenventrikel.

Anhand der unten aufgeführten modifizierten Fisher-Klassifikation, bei der man die sichtbare Blutverteilung im cCT als Evaluationskriterium verwendet, wird das jeweilige Risiko für das Auftreten eines posthämorrhagischen Vasospasmus und das Outcome des Patienten abgeschätzt. Hierbei geht eine höhere quantifizierbare Blutmenge mit einem höheren Spasmusrisiko und einem schlechteren Outcome einher [54, 55].

Graduierung zur Klassifikation der Blutverteilung nach akuter SAB im CT modifiziert nach Fisher und Kollegen	
Grad I	kein Blutnachweis
Grad II	diffuse SAB ohne Nachweis von Blutclots
Grad III	starke SAB mit Nachweis von Blutclots
Grad IV	SAB mit intrazerebralem Hämatom und/oder intraventrikuläre Einblutung

Tab. 3: modifizierte Fisher-Klassifikation [54, 55]

Bei negativem cCT-Befund (ca. 5 %) trotz positiver Anamnese, zum Beispiel durch ein Warning Leak oder ein Tage zurückliegendes Blutungsereignis, ist eine Lumbalpunktion zwingend indiziert. Erhöhter Eröffnungsdruck, direkter Blutnachweis, Xanthochromie oder der Nachweis von Ferritin und Siderophagen im Liquor können ebenfalls die Diagnose einer SAB sichern [56]. Allerdings ist zu beachten, dass bei dieser Untersuchung falsch-positive Ergebnisse vorkommen können. Eine artifizielle, durch Punktion selbst verursachte Blutung, die auch mittels der Drei-Gläser-Probe nicht sicher ausgeschlossen werden kann, muss differentialdiagnostisch bedacht werden [57]. Die Xanthochromie gilt als beweisend für das Vorliegen einer SAB und hat eine Sensitivität von 93 % [58]. Aufgrund der möglichen neurologischen Komplikationen sollte eine Lumbalpunktion nicht als primäre Diagnostik durchgeführt werden [59].

Da die Sensitivität des cCT in den ersten Tagen nach dem Blutungsereignis rasch abfällt, kann auch die MRT-Diagnostik zu Hilfe gezogen werden. Das MRT erreicht nach 4 Tagen eine Sensitivität von nahezu 100 %, da sich nach dieser Zeit genug Hämosiderin subpial bildet. Folglich kommt es zu Signalveränderungen in den T2*- und FLAIR-Sequenzen [60]. Außerdem besteht die Möglichkeit, mittels Schädel-MRT bei multiplen Aneurysmen häufig das blutende Aneurysma von den weiteren unrupturierten Aneurysmen zu unterscheiden. Allerdings ist diese Sensitivität stark von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig. Des Weiteren sind im Vergleich zur cCT Untersuchungszeiten, Kosten und Verfügbarkeit wesentlich ungünstiger.

Bei gesichertem Nachweis einer SAB dient die zerebrale Panangiographie zur Suche der Blutungsquelle beziehungsweise zum Aneurysmanachweis als „Goldstandard“. Es besitzt von allen diagnostischen Methoden die höchste Auflösung um intrakranielle Aneurysmen zu erfassen und deren anatomische Charakteristika suffizient darzustellen [61].

Typischerweise wird diese als transfemorale DSA in Seldinger-Technik durchgeführt. Wichtig hierbei ist die überlagerungsfreie Darstellung aller vier hirnversorgenden arteriellen Gefäße. Dabei sollten alle Vorzugslokalisationen von Aneurysmen sowohl an den Verzweigungen des Circulus arteriosus Willisii als auch an den basalen Hirnarterien dargestellt werden.

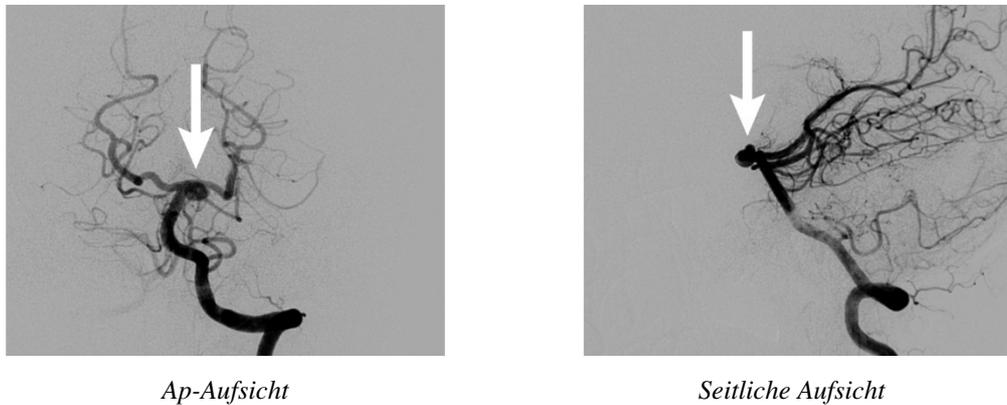


Abb. 5

Zerebrale digitale Subtraktionsangiographie derselben Patientin (siehe cCT) in 2 verschiedenen Projektionen: links in ap-Projektion und rechts seitlicher Projektion. Die Pfeile zeigen jeweils das dabei diagnostizierte Basilariskopfaneurysma

Eine einwandfreie Darstellung der Beziehung zwischen Trägergefäß und Aneurysmahals ist äußerst wichtig für die differentialtherapeutische Entscheidung zwischen endovaskulärer oder operativer Behandlung des Aneurysmas. Die möglichst frühzeitige DSA und die heutige Möglichkeit der 3-D-Rotationsangiographie tragen weiter zur genannten differentialtherapeutischen Entscheidung bedeutend bei.

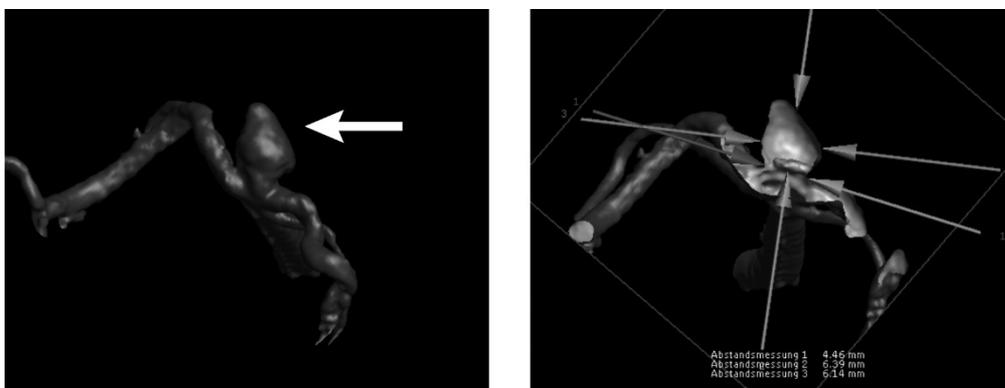


Abb. 6:

3-D-Rekonstruktion der DSA desselben Falls. Rechts sind die Messungen des 4 x 6 x 6 mm großen Aneurysma

Der Zeitpunkt der Angiographie sollte so gewählt werden, dass noch möglichst binnen 24 Stunden nach dem Blutungsereignis therapeutisch gehandelt werden kann, um das Risiko einer Reblutung gering zu halten [48].

Nach dem Stand der heutigen Technik ist die Diagnose eines Aneurysmas allein durch eine CT- oder eine MR-Angiographie möglich [62, 63]. Vorteile dieser Untersuchungen sind vor allem die geringere Invasivität und das damit verbundene geringere Untersuchungsrisiko.

Allerdings liegt die Nachweisgrenze ≥ 3 mm, sodass bei fehlendem Nachweis eines Aneurysmas eine Katheterangiographie weiterhin zwingend indiziert wäre [64]. Bei großen oder anatomisch komplexen Aneurysmen lassen sich anhand von CTA- und MRA-Untersuchungen, analog zu der Angiographie, 3D-Rekonstruktionen erstellen, die für die Therapieplanung besonders wichtig sein können [65, 66]. Hierbei kann auch die Relation der Gefäßpathologie zu umliegenden Knochenstrukturen dargestellt werden. Besonders die CTA erweist sich aufgrund der hohen Verfügbarkeit und der kurzen Untersuchungszeiten als adäquate diagnostische Alternative in rasch zu versorgenden Fällen, z. B. bei Vorliegen eines zusätzlichen intrazerebralen Hämatoms [67, 68].



Abb. 7:
 CT-Angiographie mit Rekonstruktion
 bei derselben Patientin wie oben
 beschrieben (siehe DSA).
 Hier erneut das diagnostizierte
 Basilariskopfanerium durch
 einen Pfeil kenntlich gemacht

In schätzungsweise 10 % der Fälle bleibt der Nachweis eines Aneurysmas bei gesicherter SAB aus - diese werden somit als „SAB unbekannter Ätiologie“ oder „angiographisch negative SAB“ bezeichnet. Häufig wird hierbei ein perimesencephales nichtaneurysmatisches Blutungsmuster festgestellt. Bei solch einer Konstellation und fehlendem Nachweis eines thrombosierten Aneurysmas oder eines Vasospasmus ist von einem geringen Reblutungsrisiko und einer guten Prognose auszugehen [69-71].

1.2.5 Therapie der aneurysmatischen SAB

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung kann eine verheerende Erkrankung sein und ist aufgrund möglicher primärer und sekundärer Komplikationen, die schwerwiegenden Hirnschädigungen nach sich ziehen, ein akuter neurochirurgischer Notfall. Jeder Patient sollte in einem Zentrum mit maximalen vaskulär-neurochirurgischen Versorgungsmöglichkeiten aufgenommen werden.

Priorität nach initialer Stabilisierung des Patienten ist es, die Blutungsquelle möglichst rasch auszuschalten, um eine Rezidivblutung zu verhindern [61, 72]. Das Reblutungsrisiko wird mit 2 % bis 4 % innerhalb der ersten 24 Stunden und 1 % bis 2 % pro Tag innerhalb des ersten Monats nach dem Blutungsereignis verzeichnet [61, 72, 73].

Ein weiterer wichtiger Behandlungsaspekt besteht darin, präventive Maßnahmen gegen mögliche Folgekomplikationen zu treffen beziehungsweise diese früh zu erkennen und entsprechend zu handeln (siehe Kapitel 1.2.6). Allgemeine präoperative Maßnahmen wie Bettruhe, adäquate Analgesie zur Vermeidung von Blutdruckspitzen, eventuelle Sedierung und Gabe von Laxantien können vor Ausschaltung präventiv in Bezug auf eine Reblutung wirken. Ferner sollte eine transkranielle Dopplersonographie ebenfalls präoperativ erhoben werden, um einen Baseline-Wert für den weiteren Therapieverlauf zu bestimmen (siehe Kapitel 1.3.4).

Die Ausschaltung des Aneurysmas kann befundabhängig sowohl neurochirurgisch als auch neuroradiologisch angegangen werden. Hierzu stehen das mikrochirurgische Aneurysmaclipping oder das endovaskuläre Coiling [74] durch einen interventionell erfahrenen Neuroradiologen zur Verfügung. Welche der beiden Therapieoptionen angewandt wird, sollte optimalerweise von einem interdisziplinärem Expertenteam individuell entschieden werden [31, 75]. Bestimmende Faktoren hierfür umfassen den klinisch-neurologischen Zustand des Patienten, die anatomischen Charakteristika des Aneurysmas, einschließlich Lage, Form und Größe, und die Erfahrungen bzw. Verfügbarkeit der jeweiligen Fachkollegen [61, 75, 76].

Die endovaskuläre Therapie eines intrakraniellen Aneurysmas unter Verwendung des elektronisch lösbaren Coil-Systems von Guglielmi ist nun seit ca. 20 Jahren ein fester Bestandteil der Therapie dieser Läsionen [77]. Hierbei wird ein Mikrokatheter, meist transfemorale, intra-arteriell eingeführt und retrograd unter Bildkontrolle bis zu den Zerebralgefäßen vorgeschoben. In DSA-Technik erfolgt dann die Suche nach der Blutungsquelle bzw. dem rupturierten Aneurysmas. Ist dies gefunden, wird ein feiner

Platindraht nach und nach in den Aneurysmasack eingefädelt, sodass ein Knäuel bzw. ein Coil im Lumen des Aneurysmas entsteht. In und um das Coil kommt es zu einer Thrombosierung, wodurch das Aneurysma verdichtet und somit vom Blutstrom ausgeschaltet wird [74].

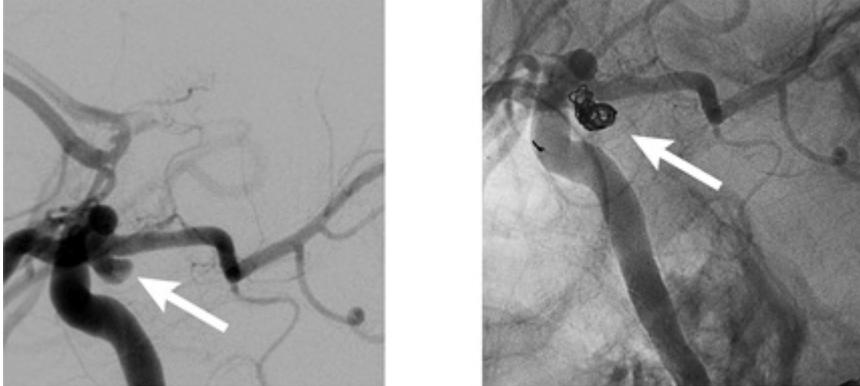


Abb. 8: DSA-Darstellung eines Coilings eines Art. communicans posterior Aneurysma

Unter dem ständigen Fortschritt in der Mikrotechnik ist das neurochirurgische Clipping eine effektive und sichere Methode zur Behandlung zerebraler Aneurysmen. Hierbei wird ein nach Lage der Pathologie standardisierter transkranialer Zugang gewählt, um das Aneurysma, vor allem den Hals, gut darzustellen bei gleichzeitiger Schonung umliegender Strukturen. Anschließend werden um den Hals des Aneurysmas ein oder mehrere Titanclips platziert, wodurch die Blutzufuhr des Aneurysmas unterbrochen wird. Mittels Mikrodoppler-Ultraschall [78, 79] und ICG-VA (Near-Infrared Indocyanine Green Video Angiography) [80, 81] kann intraoperativ sowohl die Ausschaltung des Aneurysmas als auch die Durchgängigkeit der angrenzenden Hirnarterien kontrolliert werden.

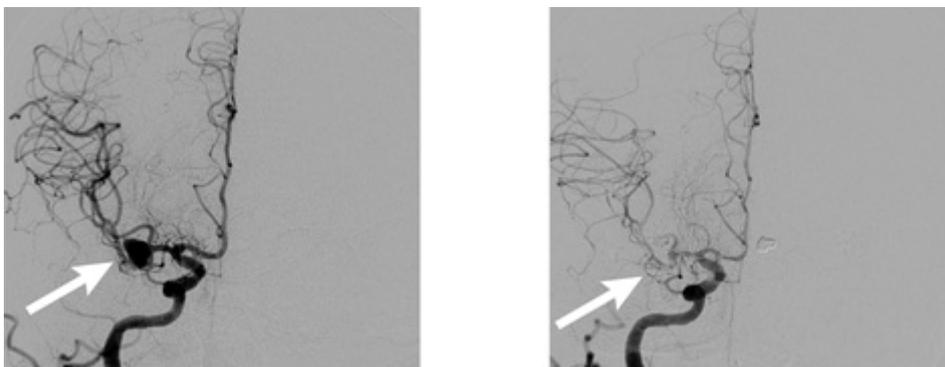


Abb. 9: DSA-Darstellung eines Clippings eines rechtsseitigen Mediaaneurysmas

Die beiden oben beschriebenen Therapieformen haben ein vergleichbares Risikoprofil. Eine höhere Verschlussrate und geringere Reblutungsrate wird beim mikrochirurgischem Clipping verzeichnet. Beim endovaskulären Coiling wurden bezüglich der kurzfristigen Prognose bessere Ergebnisse im Vergleich zum Clipping beobachtet. Daten zur Langzeitprognose liegen jedoch nicht vor, so dass keine der beiden Behandlungsmethoden klar favorisiert werden kann. Daher sollte wie oben beschrieben für jeden Patienten ein individuelles Behandlungskonzept erstellt werden [31, 75].

1.2.6 Komplikation der aneurysmatischen SAB

Die häufigste und zugleich schwerwiegendste Komplikation nach erlittener aneurysmatischer SAB ist der zerebrale Vasospasmus [82, 83]. Dieser wird im Anschluss in Kapitel 1.3 ausführlich besprochen.

Eine weitere häufige Komplikation nach SAB ist der Hydrocephalus (HC), der akut oder verzögert auftreten kann. Der akute HC kann bei 15 % der initialen CT-Aufnahmen von SAB-Patienten beobachtet werden [84]. Intraventrikuläres Blut, diffuse Verteilung des subarachnoidalen Blutes, rupturierte Aneurysmen im posteriorem Stromgebiet, fortgeschrittenes Lebensalter und die Bewusstseinslage bei Aufnahme des Patienten bestimmen das Risiko zur Entwicklung eines HC [84]. Verursacht wird dieser zum einem durch blutbedingte obstruktive Liquorzirkulationsstörung oder durch resorptive Liquorzirkulationsstörungen an den Granulationes [85]. Im Falle eines akuten HC profitieren SAB-Patienten von der Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) [61]. Indikationen zur Anlage einer EVD können eine progrediente Vigilanzminderung oder ausbleibende klinische Besserung bei Vorliegen eines HC binnen 24 Stunden sein [86]. Die dauerhafte Ableitung des Liquors durch einen ventrikulo-peritonealen Shunt bei persistierendem HC kann bei circa 30 % der Patienten erforderlich sein [87, 88].

Als ebenfalls verheerende Komplikation wäre die frühe Nachblutung bei noch nicht versorgtem Aneurysma zu erwähnen, die mit einer schlechten Prognose einhergeht [73]. Das Reblutungsrisiko ist innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten [9, 72, 73], weshalb eine möglichst rasche Ausschaltung, die sogenannte „early surgery“, empfohlen wird [9].

Weitere sekundäre Komplikationen einer aneurysmatischen SAB können sein:

- Hyponatriämie [89]
- epileptische Anfälle [90, 91]
- kardiale Komplikationen [92, 93]

1.2.7 Prognose der aneurysmatischen SAB

Anhand der prognostischen Daten lässt sich nochmals die Ernsthaftigkeit dieses Krankheitsbildes untermauern. Alter, Grad der initialen Bewusstseinslage, Menge des subarachnoidalen Blutes und Lokalisation des Aneurysmas sind die wichtigsten prognostischen Faktoren, die mit einem Outcome korrelieren [94-96].

Rupturierte Aneurysmen des hinteren Hirnkreislaufes sowie intrazisternal und intraventrikulär liegende große Blutmengen haben grundsätzlich eine schlechtere Prognose [97].

Die Gesamtmortalität nach SAB liegt im Durchschnitt bei 51 % [98]. Hiervon sterben bereits 10 % vor Einlieferung in eine Klinik und weitere 25 % binnen 24 Stunden nach Aufnahme. Circa 25-30 % haben eine moderate bis schwerwiegende Behinderung [98]. Nur ein Drittel aller überlebenden Patienten verbleiben nach Behandlung mit gutem Resultat, erreichen aber nie dieselbe Lebensqualität wie vor dem Blutungsereignis [98-100].

1.3 Zerebraler Vasospasmus

Der zerebrale Vasospasmus (ZVS) ist wie bereits erwähnt die häufigste und zugleich schwerwiegendste Komplikation nach erlittener aneurysmatischer SAB [82, 83]. Er wurde erstmals 1949 von Robertson beschrieben [101] und 1951 von Ecker und Riemenschneider erstmals angiographisch nachgewiesen [102]. Grundsätzlich kann der ZVS als unphysiologische lokale Kontraktionen von zerebralen Arterien beschrieben werden, die durch subarachnoidal gelegenes Blut, vor allem im Bereich des Circulus Wilisi, verursacht werden können. Der Pathomechanismus des ZVS ist auf ein multifaktorielles Geschehen zurückzuführen und wird noch heute kontrovers diskutiert, weshalb er weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung ist (siehe Kapitel 1.3.2).

1.3.1 Epidemiologie des ZVS

Am häufigsten ist der ZVS wegen der höheren Blutungsdichte auf eine aneurysmatische SAB zurückzuführen. Jedoch kann eine Vielzahl an zerebralen Pathologien, die zu einem Austritt von Blut in den Subarachnoidalraum führen, einen zerebralen ZVS verursachen. Klinisch und radiologisch betrachtet, liegen jeweils unterschiedliche Definitionen des ZVS vor, dessen Prognosen stark divergieren können [103].

Es wird ein symptomatischer ZVS von einem angiographischen ZVS abgegrenzt. Der symptomatische ZVS tritt in 20-40 % der aneurysmatischen SAB Patienten auf und beginnt typischerweise zwischen Tag 3 und 4 nach dem Blutungsereignis [104, 105]. Die höchste Inzidenz wird zwischen Tag 7 und 8 nach der Blutung verzeichnet [104, 105]. Definiert wird dieser als klinisch-neurologische Verschlechterung nach Ausschluss weiterer Ursachen, wie z. B. Infektion, kardiale Ereignisse, Nachblutungen oder einem Hydrocephalus.

Der angiographische ZVS hingegen kann bei 30 bis 70 % der Kontrollangiographien nach Aneurysmaverschluss festgestellt werden [106] und muss nicht zwingend mit einer klinischen Verschlechterung einhergehen. Ob ein Patient bei vorliegendem Vasospasmus symptomatisch auffällig wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die den zerebralen Blutfluss (CBF) beeinflussen. Der Grad des Spasmus, der ICP, der arterielle Blutdruck, die Kollateralversorgung und die Viskosität des Blutes sind Faktoren, die den CBF maßgeblich beeinträchtigen können. Untersuchungen zeigten, dass es bei einem CBF unter 15 ml/100 g Hirngewebe/min zu einer klinischen Symptomatik führen kann [107]. Prinzipiell treten klinische Symptome bei angiographisch nachgewiesenen 50 %en Lumenminderung der arteriellen Gefäße auf.

1.3.2 Pathomechanismus des ZVS

Trotz mannigfaltiger Grundlagenuntersuchungen zur Pathogenese des zerebralen Vasospasmus ist der genaue Mechanismus nicht eindeutig geklärt und wird weiterhin in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Bisher wurde eine Vielzahl an Mechanismen beschrieben, die mit der Entstehung des zerebralen Vasospasmus in Zusammenhang gebracht werden können. Gesichert ist, dass die Metabolite des nach extravasal geratene Blutes für einen Großteil der pathogen Faktoren verantwortlich sind [108-115]. Ferner steht auch fest, dass die Menge an subarachnoidalen Blut mit dem Grad des Vasospasmus korreliert [55, 116, 117].

Nachfolgend sind die wichtigsten Mechanismen zur Entstehung des zerebralen Vasospasmus nach SAB beschrieben:

Ein wichtiger Mechanismus geht vom Stickstoffmonoxid-(NO)-Stoffwechsel an der Gefäßwand aus. Unter physiologischen Bedingungen wirkt NO als direkter Vasodilatator durch Stimulation der zyklischen Gyanosin-Monophosphatase (cGMP) [118, 119], die dann die Empfindlichkeit der glatten Muskelzellen gegenüber NO steigert. Zum anderen wirkt NO als indirekter Vasodilatator durch Down-Regulation der Bildung von zwei potenten Vasokonstriktoren, Endothelin-1 (ET-1) und Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) [120-122]. Durch die Lyse eines subarachnoidalen Blutgerinnsels kommt es zu einer Dysbalance zwischen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren. Die Abbauprodukte verursachen vermutlich ein „NO-Trapping“ durch Bindung an Oxyhämoglobin, so dass es zu einem Mangel an Vasodilatoren kommt. Zusätzlich werden durch das geschädigte Endothel weitere Vasokonstriktoren gebildet, wie Endothelin, Serotonin und Thromboxane A2 (TXA2) [113, 123]. Hierdurch kommt es also zu einem Überhang an vasokonstriktorischen Substanzen.

Endothelin gilt im Entstehungsmechanismus des zerebralen Vasospasmus als einer der stärksten Vasokonstriktoren. Im Rahmen eines Tiermodells des zerebralen Vasospasmus konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer Up-regulation von Endothelin- und Serotonin-Rezeptoren an spastischen Hirnarterien kam. Darüber hinaus zeigte sich eine gesteigerte Kontraktilität gegenüber den o. g. Mediatoren [124, 125]. Diese Beobachtung ließ sich auch umkehren mittels entsprechende Inhibitoren [126].

Ein weiterer pathogener Faktor ist die Bildung von freien Radikalen beim Abbau des Blutgerinnsels [127]. Diese führen zu oxidativen Stress und Lipid-Peroxidation der Zellmembran, wodurch es zu einer endothelialen Dysfunktion kommt. Hierunter werden weitere Vasokonstriktoren wie z. B. Prostaglandin PGH₂, TXA₂ und Isoprostane gebildet und freigesetzt [128].

Die bei der Metabolisierung des Oxyhämoglobins produzierten Bilirubin-Oxidationsprodukte, sogenannte BOXes, werden ebenfalls als stark spasmogene Substanzen betrachtet [114]. Sie entstehen durch Oxidation von Bilirubin und Biliverdin. BOXes lassen sich im Liquor von SAB-Patienten in erhöhter Konzentration nachweisen. Analog zur Blutmenge korreliert die Konzentration der BOXes im Liquor ebenfalls mit der Wahrscheinlichkeit und dem Grad eines Vasospasmus. Vermutlich verstärken BOXes die Wirkung anderer Vasokonstriktoren, obwohl sie selbst vasokonstriktorisch wirken [114].

Ebenfalls zu erwähnen als Faktor in der Entstehung des ZVS ist die RhoA-GTPase. Ist die Aktivität dieses Enzyms gesteigert, führt dies zu einer verstärkten Kontraktilität der glatten Muskelzellen in Zerebralarterien [129, 130]. Im Rahmen eines experimentell induzierten ZVS konnte eine Aktivitätssteigerung dieses Enzyms beobachtet werden [131, 132]. Umgekehrt konnte in einer randomisierten Studie, bei der RhoA-Kinase-Inhibitoren appliziert wurden, das reduziertes Auftreten von ZVS und eine Besserung neurologischer Defizite nach aneurysmatischer SAB gezeigt werden [133].

In der aktuellen Literatur ist noch eine Vielzahl an weiteren Faktoren, die im Mechanismus zur Entstehung des zerebralen Vasospasmus eine bedeutende Rolle spielen, auffindbar. Allen gemein ist, dass sie zum einem durch die Steigerung des intrazellulären Kalziums oder durch die Steigerung der Empfindlichkeit kontraktiler Filamente gegenüber Kalzium glatte Muskelzellen der Gefäßwände erregen [134].

1.3.3 Klinik des ZVS

Klinisch stellt sich der symptomatische Vasospasmus nicht einheitlich dar, weshalb andere Ursachen für eine Verschlechterung eines SAB-Patienten zwingend ausgeschlossen werden müssen [135]. Verwirrtheit, Verschlechterung der Bewusstseinslage mit oder ohne neu auftretende neurologische Defizite zählen zu den wichtigen Warnsignalen [136]. Differentialdiagnostisch sollten Nachblutungen, hydrozephaler Aufstau, Infektionen sowie diverse Elektrolyt- oder Stoffwechsellentgleisungen bedacht werden [135]. Bei schwerstbetroffenen komatösen Patienten können subtile Veränderung, z.B. ein spontaner Anstieg des arteriellen Mitteldrucks als Zeichen einer kompensatorischen Bedarfssteigerung der zerebralen Perfusion, bereits auf einen Vasospasmus deuten [137]. Typischerweise tritt der symptomatische Vasospasmus nicht vor dem dritten Tag nach SAB auf mit der höchsten erfassbaren Inzidenz zwischen Tag 7 und 8 [104, 106, 136]. Entgegen dieser Aussage kann in 10 % der Fälle jedoch angiographisch ein Frühvasospasmus binnen 48 Stunden nach SAB nachgewiesen werden [138-140]. Der Frühvasospasmus ist assoziiert mit schlechtem neurologischem Grad bei Aufnahme, höherer SAB-Dichte im CT, intrazerebralen und intraventrikulären Hämatomen und der Größe des Aneurysmas [139]. Ferner geht der Frühvasospasmus mit einer höheren Infaktrate und einem schlechteren neurologischen Outcome einher [140, 141].

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines symptomatischen Vasospasmus lässt sich anhand einiger prädiktiver Faktoren verlässlich einschätzen. Das bildmorphologisch dargestellte initiale Blutvolumen, wie bereits anhand der modifizierten Fisher-Skala demonstriert, korreliert mit einem höheren Spasmusrisiko [55, 117, 142]. Eine kürzlich publizierte Studie konnte zeigen, dass vor allem die Quantifizierung des intrazisternalen und intraventrikulären Blutanteils ein präziser Prädiktor für die Entwicklung eines symptomatischen Vasospasmus sei [96]. Ein Patientenalter unter 50 Jahren [143, 144], Hyperglykämie [145], Hypertonie [146], Lokalisation des Aneurysmas [146] und der neurologischer Grad bei Aufnahme [147] sind ebenfalls mit einem höheren Spasmusrisiko verbunden.

1.3.4 Diagnostik des ZVS

Die Diagnose des ZVS unterliegt dem Wandel der Zeit. Die stetige technische Entwicklung der nicht invasiven Diagnostikverfahren liefern suffiziente Alternativen zum bisherigen Goldstandard, der invasiven digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) [148, 149]. Die DSA bietet den Vorteil der unmittelbaren Therapie bei Feststellung eines ZVS, z.B. in Form von intra-arterieller Applikation von Vasodilatoren. Jedoch führen ein erhöhtes Untersuchungsrisiko und die längere Dauer der nur zur Diagnostik notwendigen Untersuchung im Vergleich zu den nicht invasiven Verfahren zu dem aktuellen oben genannten Wandel.

Eines der nicht invasiven Verfahren ist die CT-Angiographie. Sie ist durch eine schnelle Anfertigung und eine hohe Genauigkeit charakterisiert [150, 151]. Diese Genauigkeit beschränkt sich allerdings auf die proximalen Gefäßsegmente [152-155]. Ein weiteres nicht invasives Verfahren mit hoher Genauigkeit ist die CT-Perfusion, die analog zur CTA ein rasch verfügbares Diagnostikum darstellt [150, 151, 156]. Ähnlich empfindlich vor allem zur Detektion von mikrovaskulären bzw. distalen Vasospasmen zeigte sich das Perfusions-Diffusions-MRT in einer Studie von Hertel et al 2005 [157]. Im Rahmen von MRT-Untersuchungen bei SAB-Patienten konnte ferner eine hohe Anzahl von asymptomatischen Infarkten festgestellt werden und somit die Indikation zur angiographischen Intervention trotz fehlender Defiziten erhärten [158]. Untersuchungsaufwand und Untersuchungsdauer machen das MRT insbesondere bei komatösen Patienten sehr unvorteilhaft.

Aufgrund der möglichen verheerenden Folgen eines zerebralen Vasospasmus ist das Monitoring ebenso wichtig wie die Diagnostik selbst. Abgesehen von engmaschigen

wiederholten neurologischen Untersuchungen bietet die transkranielle Dopplersonographie seit nun 30 Jahren eine praktikable Methode zum Erfassen eines ZVS [159]. Ein Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit eines intrakraniellen Gefäßes um 50 cm/s binnen 24 Stunden suggeriert einen Vasospasmus [160]. Dieser Verdacht kann erhärtet werden durch die Ermittlung des sogenannten Lindegaard-Index, welcher aus dem Quotienten der mittleren Flussgeschwindigkeit der Art. cerebri media und dem extrakraniellen Anteil der Art. carotis interna bestimmt wird [161]. Werte unter 3 sind als normal zu werten. Liegt der Index über 6, ist von einem deutlichen ZVS auszugehen [161].

Im Rahmen des Monitorings wurden diverse Echtzeit-Messverfahren eingesetzt, die im Gegensatz zu Flussmessungen und klinischen Untersuchungen den Nachweis einer beginnenden Ischämie über unmittelbare physiologische Veränderungen erbringen.

Zu denen gehören unter anderem die kontinuierliche Elektroenzephalographie [162], CBF-Messungen mittels Bulbus-jugularis-Oxymetrie [163], Mikrodialyse [164], die kontinuierliche Sauerstoffpartialdruck-Messung mittels LICOX[®]-Sonde und die Proton-MR-Spektroskopie [165].

1.3.5 Therapie des ZVS

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie des zerebralen Vasospasmus besteht darin, präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Hypotension und Hypovolämie zu treffen. Das Primärziel hierbei ist, eine suffiziente zerebrale Perfusion mittels hämodynamische Therapie bei auftretendem Spasmus und folglich gesteigertem Gefäßwiderstand zu erhalten. Diese hämodynamischen Alterationen sind nur bei okkludierter Blutungsquelle sicher anwendbar, weshalb die Early-Surgery-Strategie im Management des SAB-Patienten favorisiert wird. Des Weiteren sollten erhöhte Temperaturen und Hyperglykämien gemieden werden, da diese Zustände mit einem erhöhtem Spasmusrisiko assoziiert sind [145, 166, 167]. Ferner werden Entgleisungen des Elektrolythaushaltes als spasmogen beschrieben. Insbesondere Hyponatriämien [168-172] und Hypomagnesämie [173] gehen mit einem gesteigertem Infarktisiko und schlechterem Outcome einher.

Seit Erstbeschreibung im Jahr 1976 [174] findet die hämodynamische Therapie zur Behandlung des ZVS weit verbreitet Anwendung [175]. Obwohl keine randomisiert-kontrollierte Studie zur Effektivität dieser Therapie vorliegt [176], sprechen empirische Erfahrungen und Studien mit schwächerer Evidenz jedoch für ihre nutzbringende Wirkung [95, 177]. Klassischerweise zielt

die hämodynamische Therapie, auch als Tripple-H-Therapie bekannt, auf eine Hypertension, eine Hypervolämie und eine Hämodilution. Allerdings ist die Wirkung der Hämodilution umstritten. Trotz Steigerung des CBF durch Senkung der Viskosität liegt bei induzierter Hämodilution ein zerebraler Sauerstoffmangel vor [178], so dass diese immer seltener angewandt wird. Auch der Nutzen der hypervolämischen Therapie ist zweifelhaft [179]. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Hypervolämie die positive Wirkung der Hypertension auf den CBF nicht steigert [180]. Insgesamt kann unter Verwendung der hämodynamischen Therapie bei präsentem ZVS eine klinische Besserung bei 2/3 der Patienten erreicht werden [181]. Prophylaktisch induziert jedoch kann das Auftreten von DINDs nicht gesenkt und das Outcome nicht verbessert werden [182]. Komplikationen der hämodynamischen Therapie, am häufigsten in Form von Lungenödemen, Myokardischämien und Herz-Rhythmus-Störungen, treten bei 10-20 % auf [183, 184].

Ebenfalls als Standard etabliert in der Therapie beziehungsweise Prävention des ZVS ist die Verabreichung des Medikaments Nimodipin. Es wird eine orale prophylaktische Tagesdosis von 360 mg (60 mg alle 4 Stunden) binnen 4 Tage nach dem Blutungsereignis empfohlen. Eine Metaanalyse von 7 randomisierten Studien konnte folgende Erkenntnisse zur Effektivität erbringen [185]:

- Unter Nimodipin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Outcomes nach SAB.
- Nimodipin reduzierte signifikant die Inzidenz an DINDs und Infarkte im CT.
- Nimodipin senkte geringfügig die Mortalität nach SAB, jedoch nicht statistisch signifikant.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine 2007 neu durchgeführten Metaanalyse gezeigt werden [186].

Obwohl Nimodipin ein Kalzium-Kanal-Antagonist ist, wird eher eine neuroprotektive Wirkung diskutiert, da eine nachweisliche Reduktion der Inzidenz an angiographischen sowie symptomatischen Vasospasmen nicht gesichert werden konnte [185, 187-191]. Ein Teil des positiven Effektes des Medikaments wird auf die feststellbare gesteigerte Fibrinolyse bei SAB-Patienten zurückgeführt [192]. Ferner konnten diese positiven Eigenschaften des Nimodipins bei der Behandlung des klassischen ischämischen Infarktes nicht reproduziert werden [193], so dass man von einem hemmenden Einfluss auf die oben beschriebenen pathophysiologischen Prozesse in der Entstehung des ZVS ausgeht.

Weitere systemisch-pharmakologische Ansätze in der präventiven Therapie des ZVS, die noch Gegenstand der aktuellen Forschung sind, umfassen Magnesium, Statine und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.

Endothelin-1 (ET-1) gilt als der potenteste Vasokonstriktor und seine gesteigerte Aktivität spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des ZVS [115]. Es besteht daher ein großes Interesse an der Entwicklung eines ET-1-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung des ZVS, vor allem des ET-Rezeptor-A, da Aktivierung dieses Rezeptorsubtypen eine stärkere vasokonstriktorische Wirkung vermittelt [194]. In einer Phase 2 randomisierten Doppelblind Studie mit 413 Patienten senkte intravenös verabreichtes Clazosentan, ein selektiver ET-Rezeptor-A-Antagonist, die Inzidenz an angiographisch nachweisbaren Vasospasmen bei SAB-Patienten signifikant [195]. Allerdings blieben Morbidität und Mortalität unverändert [196].

Drei kleine randomisierte Placebo-kontrollierte Studien, bei denen SAB-Patienten mit Statinen behandelt wurden, schienen vielversprechende Einflüsse auf die Inzidenz von DINDs und der Mortalität nachzuweisen. Eine 2008 veröffentlichte Metaanalyse bezüglich der Verbesserung des Outcomes und Reduktion der Spasmusinzidenz nach SAB unter Statintherapie bestätigte diese Resultate [197]. Ein aktuelles Review mit gleicher Fragestellung widersprach diesen Ergebnissen und zeigte, dass eine Statintherapie statistisch keine signifikante Besserung aufwies [198]. Da keine wesentlichen Nebenwirkungen unter der Statintherapie auftraten, besteht eine relative Empfehlung für dieses Medikament zur Prävention des ZVS. Weitere Placebo-kontrollierte Studien mit höheren Fallzahlen wären also wünschenswert.

Magnesium scheint bisher ein sehr vielversprechendes Medikament zur Prävention des ZVS zu sein. In der MASH-Studie (Magnesium in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage), bei der SAB-Patienten binnen 4 Tage nach Blutungsereignis mit Magnesiumsulfat i.v. behandelt wurden, konnte eine Risikoreduktion für zerebrale Ischämie aufgezeigt werden [199]. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht erreicht werden, so dass bei mangelnder Evidenz die Ergebnisse der noch laufenden Studien (MASH-II) unter Einschluss einer größeren Zahl von Patienten abzuwarten sind [200].

Die lokale pharmakologische Prophylaxe und Therapie gilt ebenfalls als eine vielversprechende Methode in der Behandlung bzw. Vorbeugung des ZVS, die ein großes wissenschaftliches Interesse weckt. Sie kann extra- oder endovasal durchgeführt werden. Unter extravasaler Applikation versteht man die intrazisternale, subarachnoidale Platzierung von antivasospastischen bzw. vasodilatatorischen Wirkstoffpräparaten. Im Tierversuch konnte die

antivasospastische Wirkung von Mikropräparaten, sogenannte Pellets oder Prolonged-Release-Polymere, für verschiedene Wirkstoffe, wie Nicardipin und Papaverin, nachgewiesen werden [201-203]. Folglich konnte 2005 in einer Pilotstudie dieser positive Effekt mit Nicardipin-Polymere bei SAB-Patienten umgesetzt werden [204]. Dieser Erfolg war in einer kleinen randomisierten Studie 2007 reproduzierbar [205].

Die endovasale, intra-arterielle lokale Therapie hingegen gehört bereits zum Standardvorgehen, vor allem beim refraktären Vasospasmus, in der Behandlung eines SAB-Patienten. Sie umfasst die transluminale Ballondilatation [206] und die selektive intra-arterielle Injektion von Vasodilatoren [207]. Indiziert sind diese Behandlungen bei nachgewiesenem Vasospasmus. Sie sind insbesondere bei kardiopumonally gefährdeten Patienten, die einer aggressiven hämodynamischen Therapie nicht zugänglich sind, vorteilhaft.

Die Ballondilatation hat sich bei lokalen Spasmen proximaler Gefäßsegmente des Circulus Wilisi besonders bewährt [207, 208]. Die möglichst frühzeitige Anwendung bei ausgeprägten ZVS steigert den Therapieerfolg [209].

Mittels selektiver intra-arterieller Infusion von Vasodilatoren konnte ebenfalls eine klinische sowie eine angiographische Besserung bei präsentem Vasospasmus nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur Ballondilatation ist dieser positive Effekt jedoch kürzer anhaltend und muss gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden, wodurch das Behandlungsrisiko steigt. Erste Ansätze dieser Therapie wurden mit Papaverin durchgeführt. Dabei konnte ein Rückgang des angiographischen Vasospasmus verzeichnet werden [210]. Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen, wie erhöhter ICP, zerebrale Infarkte, kortikale Blindheit und Krampfanfälle, führten zur Einstellung dieser Therapie [211]. Nimodipin [212], Nicardipin [213, 214] und Verapamil [215] haben sich seither als sichere Alternativen etabliert und finden ihre Anwendung vor allem bei diffusen, distalen Vasospasmen.

Alternative Therapieversuche, die auf eine mechanische Steigerung der Auswaschrates in Form von „head-shaking devices“ oder zisternalen Lavagen beruhen, lassen sich ebenfalls in der Literatur finden [216, 217]. Auch der präventive Einsatz der intrazisternale Fibrinolyse mittels Urokinase oder rtPA sind weitere alternative Ansätze, die bisher vielversprechende Resultate bezüglich der Reduktion von DINDs und der Verbesserung des Outcomes aufweisen [218-224]. Bei noch mangelnder Evidenz, bedürfen diese jedoch noch weitere größere prospektiv randomisierte placebokontrollierte Studien.

1.4 Ziel der Untersuchung

Trotz dieser beschriebenen Therapiemöglichkeiten bleiben die Morbiditäts- und Mortalitätsrate des zerebralen Vasospasmus noch unbefriedigend hoch [48, 143, 225, 226], sodass noch nach einer effektiveren Lösungen dieses klinischen Problems gesucht werden muss.

Es gibt viele verschiedene antivasospastische Substanzen und Therapieansätze, die Gegenstand der zeitnahen Forschung sind.

Ein Therapieansatz zur Prophylaxe des zerebralen Vasospasmus ist das intraoperative intrathekale bzw. intrazisternale Einführen von antivasospastischen „Substanzimplantaten“ in Form eines Slow-Release-Systems. Zu diesem Ansatz gibt es sowohl experimentelle Tierversuchsreihen als auch klinische Studien unter der Verwendung anderer Kalziumantagonisten, wie Nicardipin oder Endothelinrezeptorantagonisten. Die klinische Anwendung eines Nimodipin-Slow-Release-Systems existiert bis dato noch nicht. Da wie oben beschrieben Nimodipin die einzige Substanz ist, die eine nachweisbare Senkung der Morbidität nach erlittener Subarachnoidalblutung hat, wollten wir mit diesem Tierversuch die Effektivität eines solchen Nimodipin-Slow-Release-Systems untersuchen. Sollte eine signifikante Wirkung dieser lokalen antivasospastischen Therapie nachgewiesen werden können, wäre eine erfolgreiche Umsetzung in klinische Studien in Zukunft denkbar.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau war so gestaltet, dass 28 männliche Wistar-Ratten in vier Gruppen zu je sieben Tieren randomisiert worden sind.

Den ersten sieben Tieren der Gruppe 1 wurde eine SAB gesetzt und anschließend ein Nimodipin-Slow-Release-System (0,5 mg/tg) in Form eines Mikropellets intrazisternal implantiert. Die Tiere der Gruppe 2 wurden demselben Eingriff unterzogen, nur dass anstelle des Nimodipins ein Placebo, also ein wirkstofffreies Mikropellet, eingesetzt wurde.

In der Gruppe 3 wurde auch eine SAB gesetzt, aber ohne Implantation eines Release Systems. Die letzte Gruppe wurde nur scheinoperiert und diente als reine Kontrollgruppe. Hierbei wurde lediglich der operative Zugang durchgeführt.

Gruppe	Tiernummer						
SAB + Nimodipin (Gruppe 1)	14	16	19	20	21	22	30
SAB (Gruppe 2)	1	2	3	28	29	32	–
SAB + Placebo (Gruppe 3)	4	5	8	24	25	31	33
Sham-OP (Gruppe 4)	11	12	13	34	35	36	–

Tab. 4: Einteilung der Versuchstiere in die jeweilige Versuchsgruppe

Alle operativen Eingriffe fanden am 1. Tag statt. Danach wurden täglich der Allgemeinzustand und der neurologische Status der Ratten überprüft. Am 6. Tag wurde eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt und anschließend fachgerecht getötet.

2.2 Nimodipin und Polymer-Release-Systeme

2.2.1 Allgemeines zu Nimodipin

Nimodipin gehört zur Substanzklasse der Kalziumkanalinhibitoren. Die korrekte IUPAC-Nomenklatur (International Union of Pure and Applied Chemistry) lautet Isopropyl-(2-Methoxyethyl)-1,4-Dihydro-2,6-Dimethyl-4-(3-Nitrophenyl)-3,5-Pyridinedicarboxylate. Mit der Summenformel $C_{21}H_{26}N_2O_7$ hat es eine molekulare Masse von 418,5 g/mol und folgende Strukturformel:

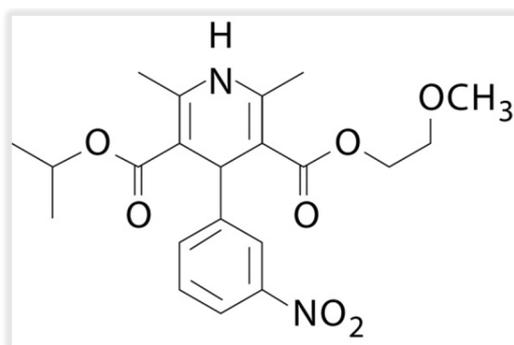


Abb. 10: Strukturformel Nimodipin

Nimodipin ist eine gelbe kristalline, wasserunlösliche und stark lipophile Substanz. Es wird hauptsächlich als 30 mg weiche Gelkapsel für die orale Gabe angeboten, wobei auch eine intravenöse Darreichungsform existiert. Übliche Handelsnamen sind Nimotop[®], Nimodipin Hexal[®] und Nimotop[®] S (Infusionslösung).

2.2.2 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Nimodipin ist ein Kalziumantagonist, der die Gamma-1-Untereinheit eines spannungsabhängigen Kalziumkanals vom L-Typ blockiert. Hierdurch wird das Einströmen von Kalziumionen in die Zellen der glatten Muskulatur verhindert, sodass die Kontraktilität der Zellen gemindert wird. Zunächst als Antihypertensivum entwickelt, hat man festgestellt, dass Nimodipin vorzugsweise an der glatten Muskulatur von Hirngefäßen wirkt [227, 228]. Hierfür werden die hohe Lipophilie der Substanz und das damit verbundene leichtere Passieren der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich gemacht.

Oral eingenommen hat Nimodipin wegen des sehr hohen First-Pass-Effektes eine 13-prozentige Bioverfügbarkeit und 100 %, wenn i.v. verabreicht. Eine Halbwertszeit von 8 bis 9 Stunden, 95-prozentige Proteinbindung und hepatische Metabolisierung sind weitere pharmakokinetische Eigenschaften dieser Substanz.

2.2.3 Wechselwirkung und Nebenwirkung

Nimodipin ist eine gut verträgliche Substanz, die kaum Wechsel- oder Nebenwirkungen hervorruft. Die wichtigste und zugleich einzig wesentliche Nebenwirkung ist eine mögliche Blutdrucksenkung, die gerade bei behandelten SAB-Patienten gefährlich sein kann, da der zerebrale Perfusionsdruck ebenfalls beim präsenten Vasospasmus nicht erniedrigt sein darf. Es ist umstritten, ob eine Verstärkung des kardiovaskulären Effektes anderer Kalziumantagonisten eine Wechselwirkung von Nimodipin ist. Die Dosis muss für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angepasst werden.

2.2.4 Polymer Präparation

Die Nimodipin-Controlled-Release-Systeme wurden nach Anforderung individuell hergestellt (Innovative Research of America Inc., Sarasota, FL, USA). Verwendet wurden somit 1,5 mm im Durchmesser messende Mikropellets mit einer Nimodipinabgaberate von 0,5 mg/tg über 7 Tage, die der Reaktion der nullten Ordnung unterliegen. Die Präparation solcher Systeme wurde bereits mehrfach dokumentiert [229-231].

2.3 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche 150 bis 250 g schwere Wistar-Ratten (n=33) verwendet. Die Tiere wurden mit einer maximalen Belegung von 5 Tieren pro Kleintierstall in klimatisierten Räumlichkeiten (ca. 20 °C und 65 % Luftfeuchtigkeit) der Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf gehalten. Sie hatten freien Zugang zu Futter und Wasser und unterlagen natürlichen Tag/Nacht-Zyklen. Das Experiment wurde von dem Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW genehmigt (Projekt G24/05, Akz. 50.05-230-24/05).

2.4 SAB Modell und chirurgische Implantation der Polymere

Alle chirurgischen Eingriffe wurden unter Vollnarkose praktiziert. Die Narkose wurde durch eine intraperitoneale Applikation von Xylazinhydrochlorid (Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht) und Ketamin (Dosierung 100mg/g Körpergewicht) herbeigeführt. Unter diesen Bedingungen blieb die Spontanatmung erhalten und es konnte eine Körpertemperatur von ca. 37°C ebenfalls aufrechterhalten werden.

Um einen reproduzierbaren experimentellen Vasospasmus auszulösen, wurde jedem Tier der Gruppen 1, 2 und 3 eine Subarachnoidalblutung unter Verwendung des Single-Hemorrhage-Model zugeführt [232-236]. Hierzu wurde nach Positionierung, artgerechter Fixierung und Rasur des Operationsfeldes, das atlanto-occipitale Band durch einen ca. 1,5 cm langen medianen nuchalen Zugang freigelegt. Anschließend wurde unter mikroskopischer Sicht die Cisterna magna mit einer feinen Nadel (27G) transmembranal punktiert und 0,2 ml Liquor cerebrospinalis aspiriert.

Nach Aspiration von 0,2ml autologem Blut aus einer Beinvene mit der gleichen Nadel, wurde das Blut-Liquor-Gemisch direkt wieder in die Cisterna magna injiziert.

Nach der gesetzten SAB wurden die Tiere für 10 Minuten in Kopftieflage fixiert, um ein Leck des injizierten Blutes aus der Punktionsstelle zu vermeiden. Im Anschluss wurde die Punktionsstelle um einen etwa 1,5 mm langen Senkrechtschnitt erweitert. Über diesen Zugang konnte nun das Mikropellet in die Cisterna magna implantiert werden. Abschließend erfolgte der chirurgische Wundverschluss.

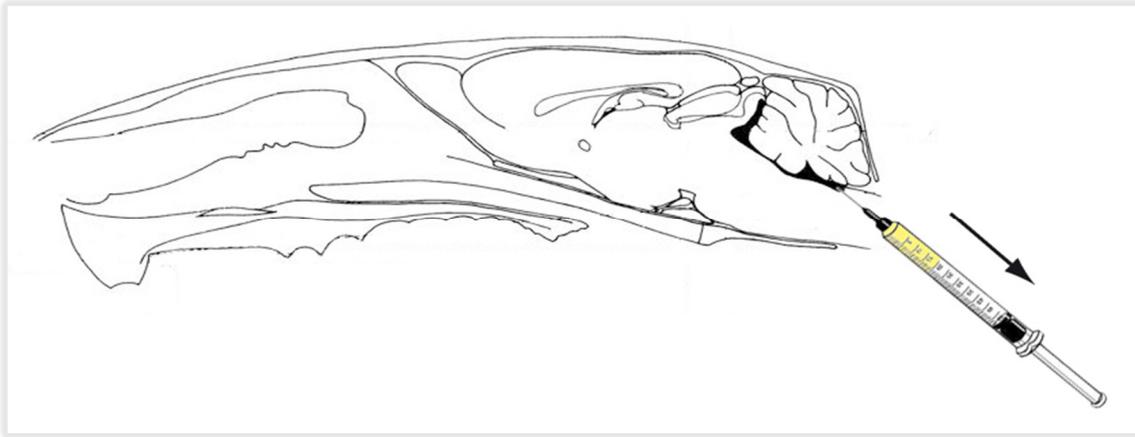


Abb. 11: Schematische Darstellung der Punktion der Cisterna magna und Aspiration von Liquor(modifiziert nach „The Anatomy of the Laboratory Mouse“, Margaret J. Cook)

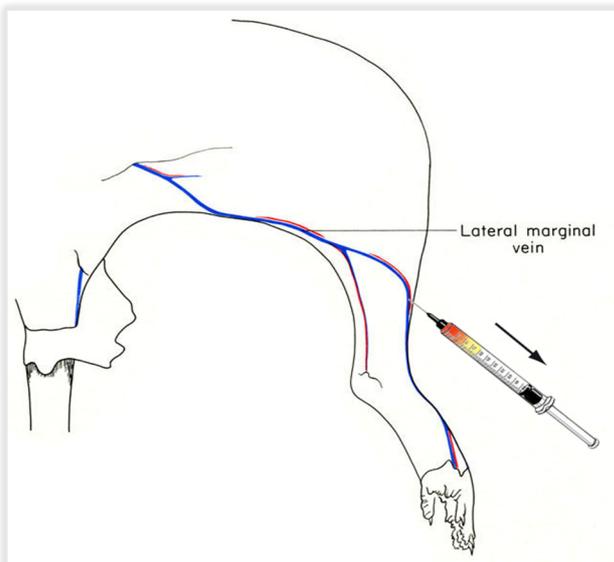


Abb. 12: Schematische Darstellung der peripheren Venenpunktion zur Blutgewinnung mit derselben Spritze, die das Liquor enthält (modifiziert nach „The Anatomy of the Laboratory Mouse“, Margaret J. Cook)

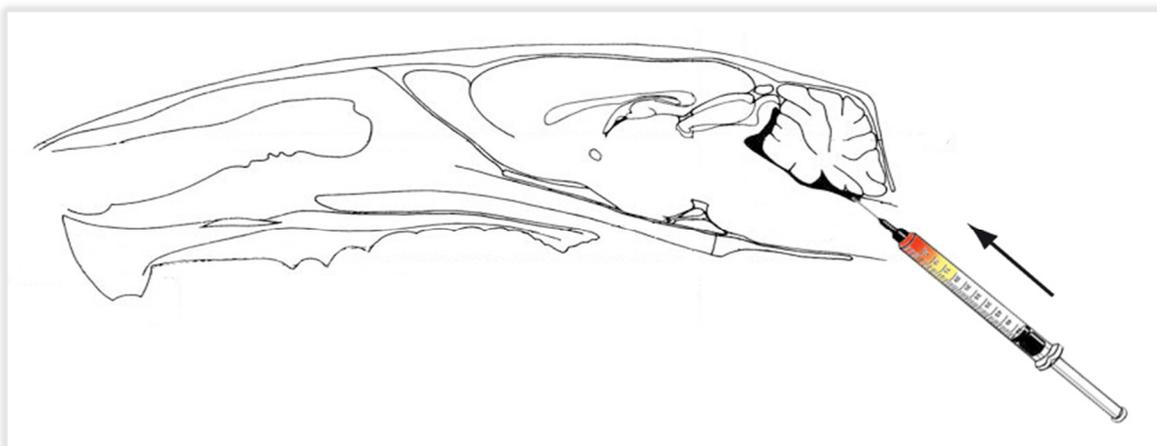


Abb. 13: Schematische Darstellung der Injektion des Blut-Liquor-Gemisches in die Cisterna magna zur Setzung der Subarachnoidalblutung (modifiziert nach „The Anatomy of the Laboratory Mouse“, Margaret J. Cook)

2.5 Angiographie und Auswertung

Alle angiographischen Untersuchungen wurden wie die Eingriffe am 1. Tag unter intraperitoneal gesetzter Vollnarkose durchgeführt. Nach korrekter Lagerung des Tieres, Fixierung und Rasur des Operationsgebietes wurde ein medianer Halsschnitt gesetzt und anschließend die A. carotis communis freigelegt.

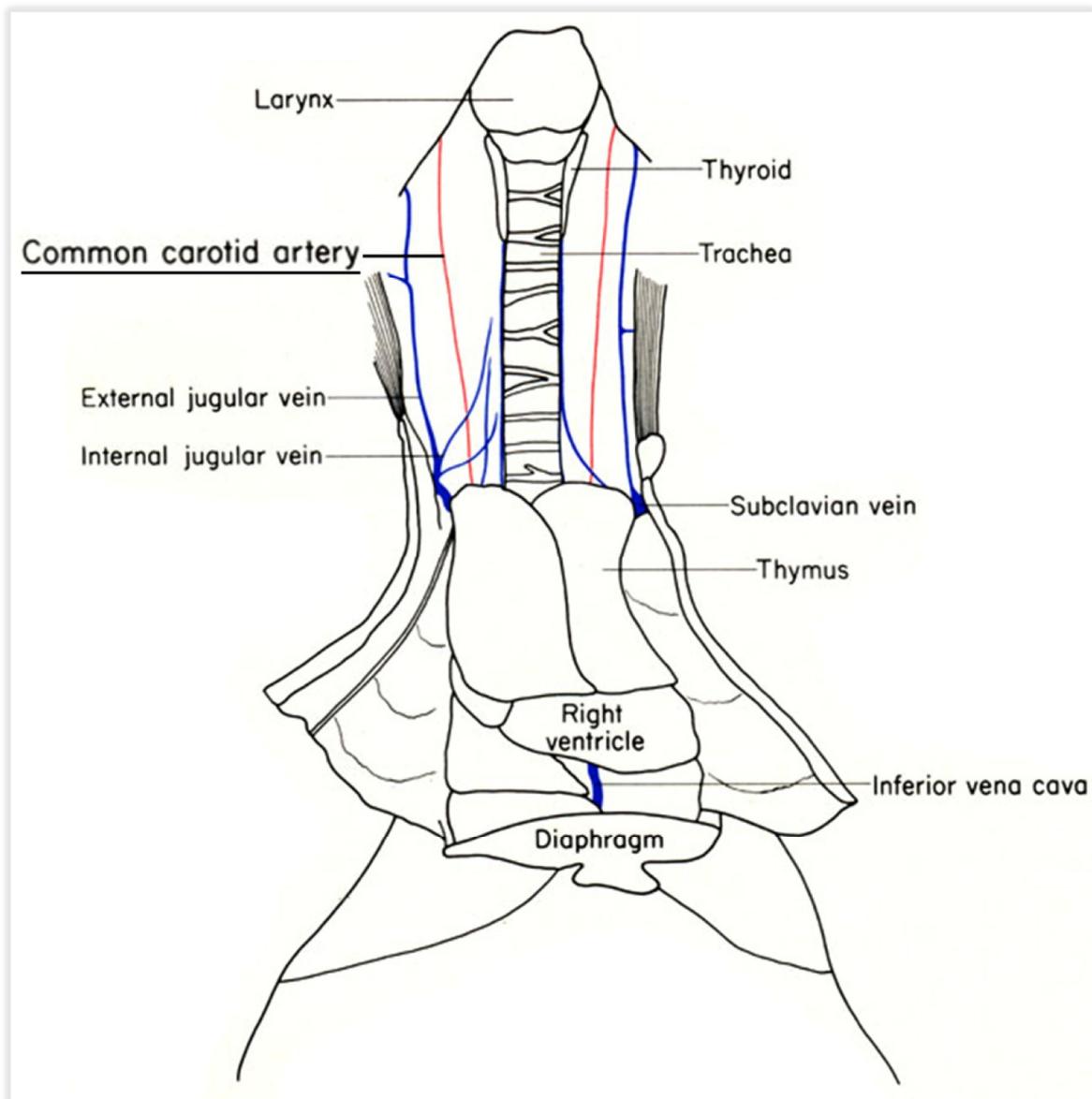


Abb. 14: Schematische Darstellung der Anatomie nach Freilegung der Arteria carotis communis, groß dargestellt (modifiziert nach „The Anatomy of the Laboratory Mouse“, Margaret J. Cook)

Nach Freilegung der Art. carotis communis wurde diese mit einem Konstrukt aus einer 27G-Nadel (0,361 mm) und einem Prowler-14-Mikrokatheter (Cordis) anpunktiert (Abb. 15).

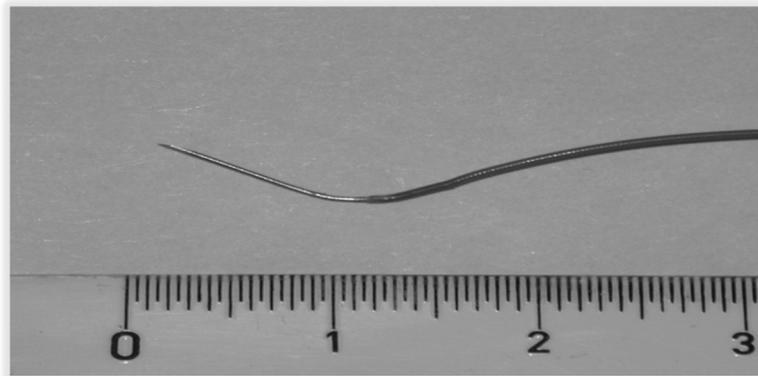


Abb. 15: Punktionskatheter aus 27G-Nadel und 14er-Mikrokatheter

Unmittelbar nach dem Punktieren der Arterie wurden unter manueller Verabreichung von 0,1 ml Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Deutschland) in der DSA-Anlage (Integris Allura, Philips, Niederlande) des Institutes für Neuroradiologie des Uniklinikums Düsseldorf die Hirngefäße des Tiers angiographiert. Um möglichst artefaktfreie Resultate zu erreichen, wurde jedes Tier bis zu vier Mal hintereinander angiographiert.

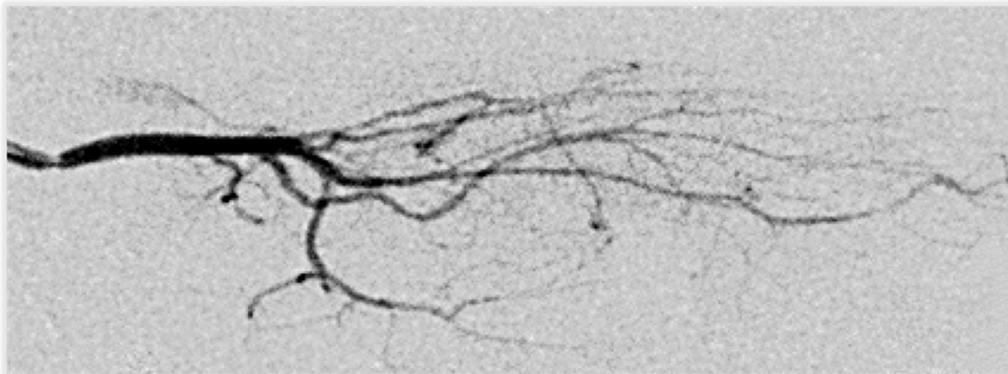


Abb. 16: Beispiel einer zerebralen digitalen Subtraktions-Angiographie der Ratte (Ratte 36)

Für die spätere Auswertung der Aufnahmen wurden festgelegte Gefäßsegmente in den DICOM-Datensätze mit Hilfe einer neu entwickelten Software vermessen (siehe Abb. 17) [237] (AngioTux, Institut für Informatik, Institut für Neuroradiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Hierbei wurden die Grauwerte der dargestellten Gefäße quantifiziert. Zwischen den gemessenen Werten und den Querschnittsflächen der Arterien zeigte sich eine genaue Korrelation.

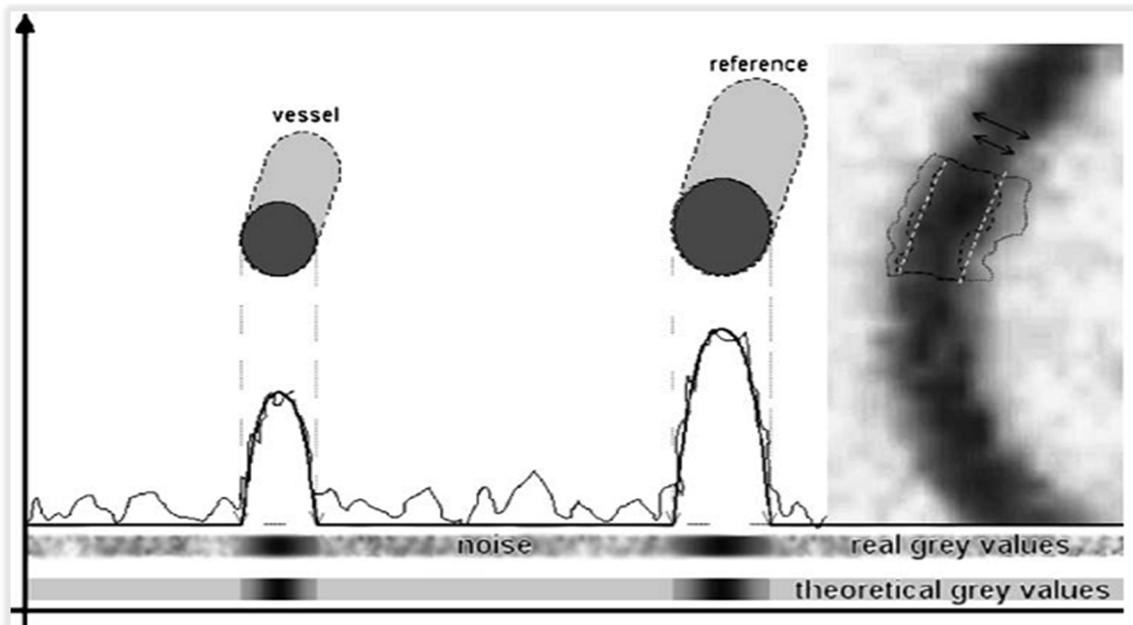


Abb. 17: Schematische Darstellung der Grauwertmessung eines kleinen intrakraniellen Gefäßes und des extrakraniellen Referenzgefäßes. Die untere horizontale Leiste zeigt theoretische Grauwerte (Phantommessung), wobei die obere die echten Grauwerte darstellt, die in der rechts zu sehenden Vergrößerung eines Gefäßsegmentes erfasst wurden. Die Doppelpfeile zeigen den Einfluss von Messstörungen, die schwarz gepunkteten Linien stellen die Messschwelle dar und die weiß gepunkteten Linien zeigen die Durchschnittsmessung.

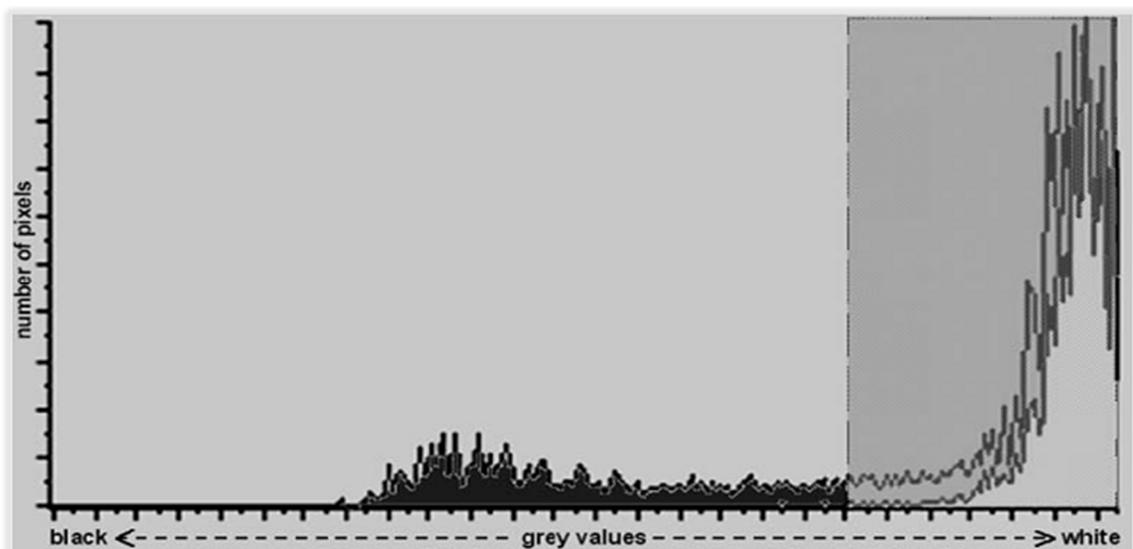


Abb. 18: Darstellung der Grauwertverteilung im gemessenen Gefäßsegment. Die reine Hintergrundmessung zeigt eine Verteilung weißer Pixel (rechts). Die über der weißen Fläche liegende Messung zeigt das Gefäßsegment mit Hintergrundstrukturen (vor Subtraktion). Links davon ist die reine Grauwertverteilung des Gefäßsegmentes dargestellt. Die Fläche unter der Kurve korreliert mit dem Volumen des untersuchten Gefäßes. Eine höhere Anzahl an Graupixeln geht mit einem größeren zweidimensionalen Durchmesser einher. Die Position der Grauwerte auf der Farbachse korrespondiert mit der Ausdehnung der dritten Dimension. Ein weiter links liegender Peak (Schwarzwerte) deutet auf ein größeres Lumen (größere Tiefenausdehnung) hin.

Bei der Auswertung wurden (nach Subtraktion der Hintergrundgrauwerte) ausgewählte Segmente intrakranieller Gefäße (Art. Carotis interna, kaudale Hirngefäße, mittlere Hirngefäße und rostrale Hirngefäße) mit einem als Referenz dienendem extrakraniellen Gefäß, der Art. stapedia, verglichen. Dieses Gefäß eignet sich besonders gut, da es extrakraniell liegt und zugleich ein Ast der Art. Carotis communis ist, d. h. ein Spasmus kann aufgrund dieser Lage nicht auftreten und es lässt sich mit derselben Punktion kontrastieren. Des Weiteren lässt es sich aufgrund eines charakteristischen Doppel-Kinkings leicht wiedererkennen.

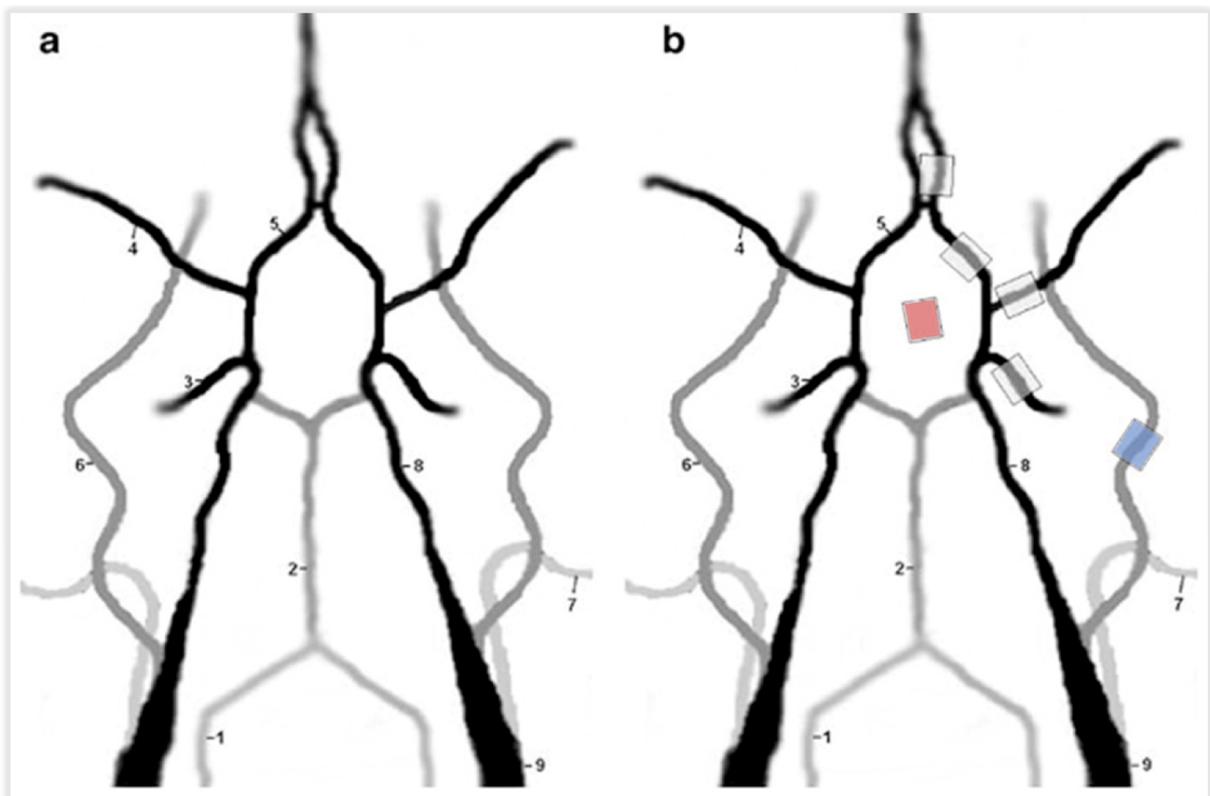


Abb. 19: *a) Schematische Darstellung der cerebralen Gefäße der Ratte: 1. Art. vertebralis, 2. Art. basilaris, 3. Art. cerebri posterior, 4. Art. cerebri media, 5. Art. cerebri anterior, 6. Art. stapedia, 7. Art. carotis externa, 8. Art. carotis interna, 9. Art. carotis communis*
b) Gefäßsegmentmessung: Die hellgrauen Felder stellen die intrakraniellen gemessenen Gefäßsegmente, die rote Fläche stellt die Hintergrundmessung und die blaue Fläche stellt das extrakranielle Referenzgefäß dar.

Nach erfolgreicher Angiographie wurden die Tiere durch eine intraperitoneale Injektion von Natriumpentobarbital (200 mg/kg Körpergewicht) getötet.

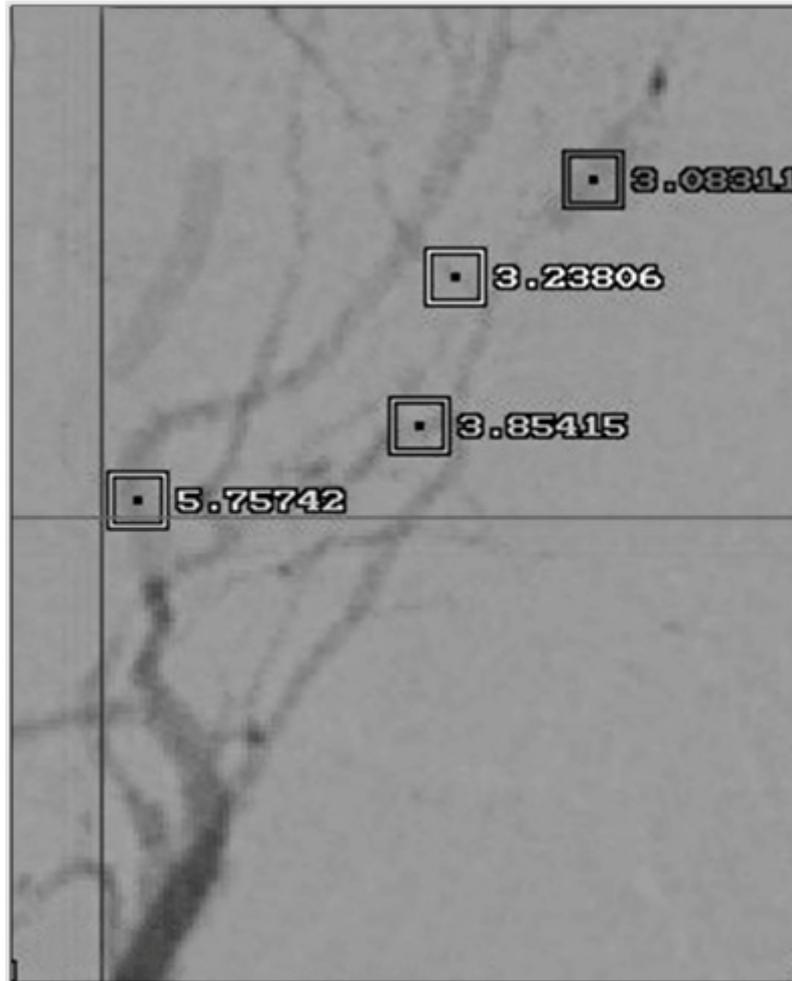


Abb. 20: Auswertung der Querschnittsfläche der zerebralen Gefäße einer Ratte in der DSA

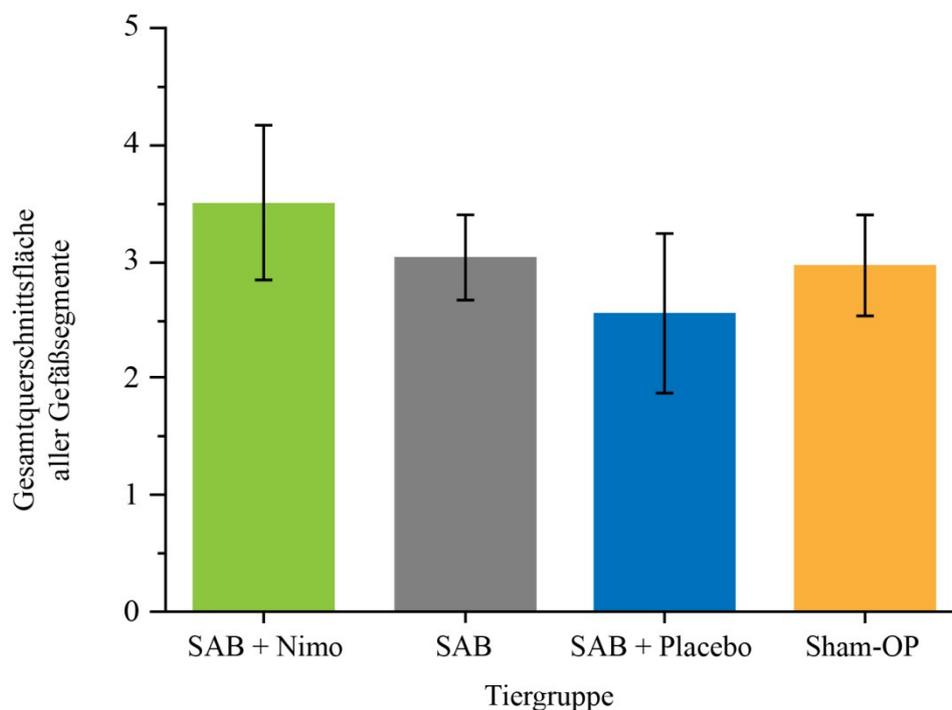
2.6 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit Origin Pro 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) durchgeführt. Gemessen wurden die relativen Querschnittsflächen definierter Gefäßsegmente. Diese wurden dann in Relation zu einem extrakraniellen Gefäßsegment, der Arteria stapedia, des jeweiligen Tieres gesetzt. Um die statistische Signifikanz zu ermitteln, wurden die definierten Gefäßsegmente mit den äquivalenten Segmenten der jeweiligen Versuchsgruppen unter Verwendung des Student's t-Testes verglichen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

Um in allen vier Gruppen die gewünschte Untersuchungszahl von sieben Tieren pro Gruppe zu erreichen, wurden 33 Tiere benötigt. Drei Tiere verstarben an Tag 1 als Folge der gesetzten Subarachnoidalblutung und weitere zwei Tiere durch die Narkose. 26 der 28 Tiere konnten am 6. Tag nach dem Ersteingriff erfolgreich angiographiert werden. Ein Tier der Kontrollgruppe ist unmittelbar vor Beginn der Angiographie verstorben. Bei einem weiteren Tier war das Punktieren beider Art. carotis communis nicht möglich, sodass auch hier keine angiographische Untersuchung stattfinden konnte.

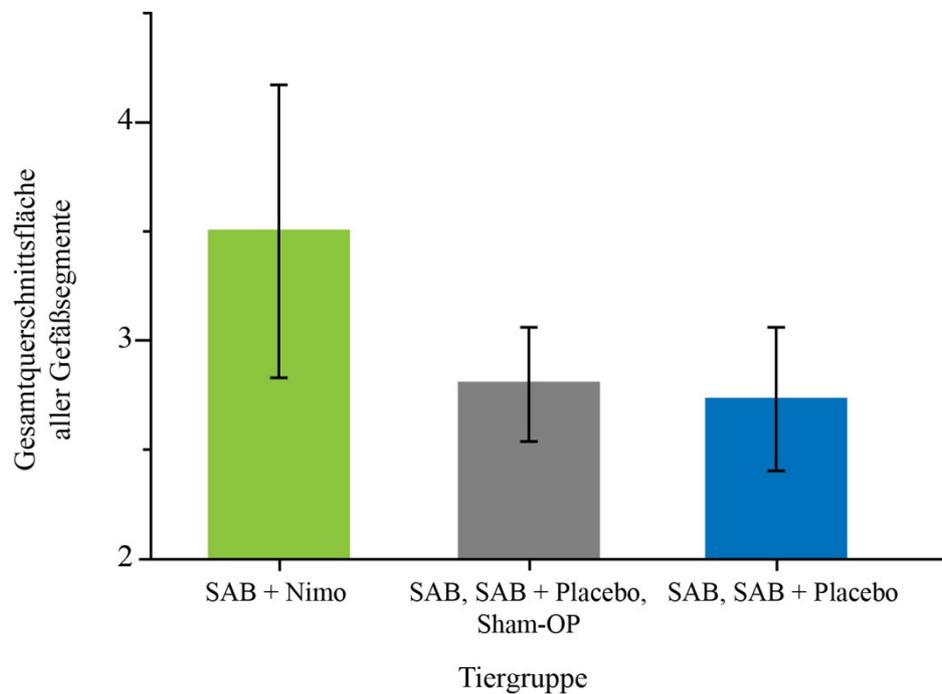
Im Gesamtvergleich aller vier Gruppen unter Berücksichtigung der Gesamtquerschnittsfläche aller Gefäßsegmente zeigte sich eine statistisch nicht signifikante größere Querschnittsfläche der gemessenen Segmente in der mit Nimodipin behandelten Tiergruppe (Gruppe 1).



Grafik 1:

Vergleich der Gesamtquerschnittsflächen aller Gefäßsegmente zwischen den mit Nimodipin behandelten (links) und den unbehandelten Tieren (rechts)

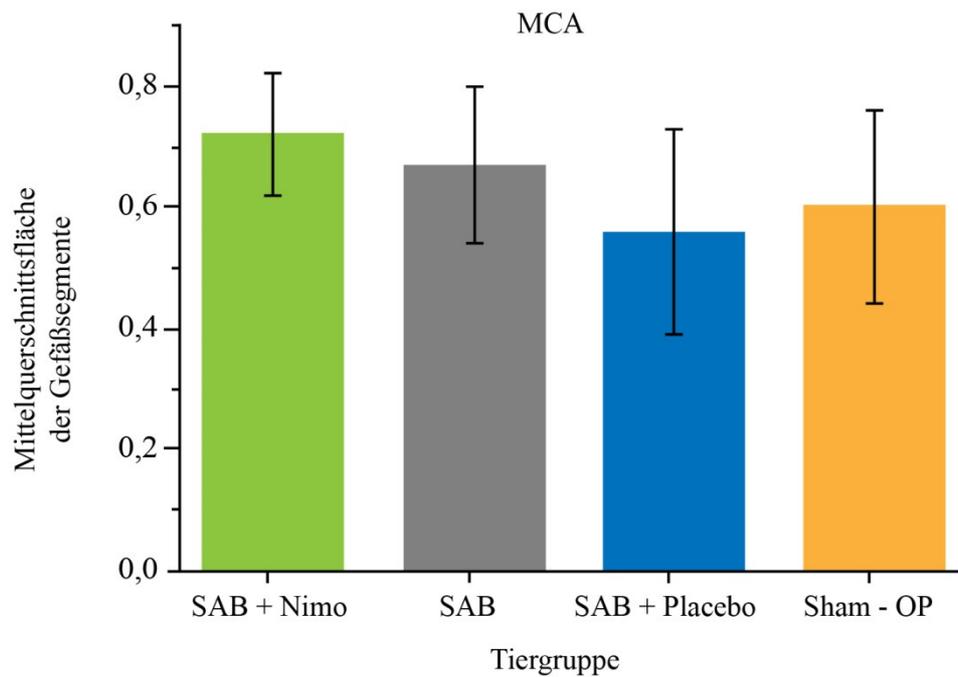
Stellt man die Analysen der Verumgruppe (Gruppe 1) nur denen der Gruppen 2 und 3, ohne die scheinoperierten Tiere, direkt gegenüber, zeigte sich signifikant größere Querschnittsflächen der gemessenen Segmente ($p=0.034$).



Grafik 2:

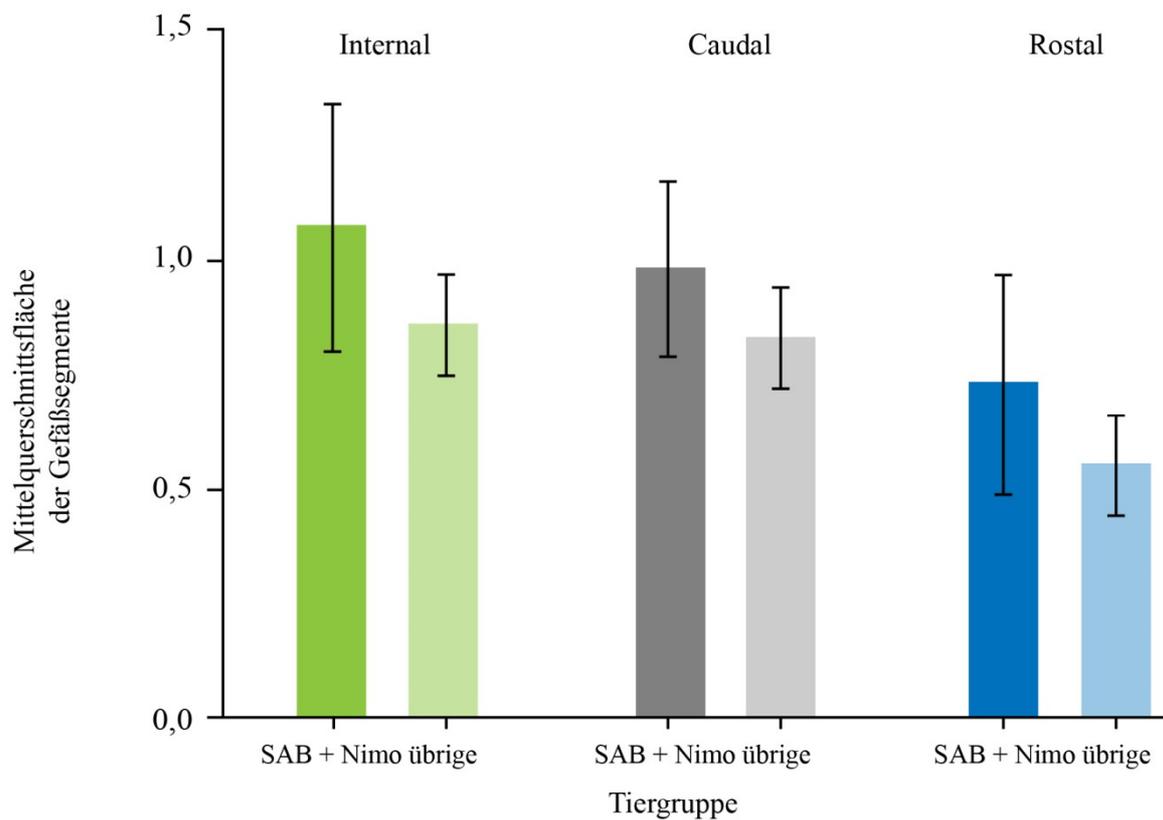
Vergleich der Gesamtquerschnittsflächen aller Gefäßsegmente zwischen den unbehandelten Gruppierungen SAB, SAB+Placebo & Sham-OP, SAB und SAB+Placebo (rechts) und den mit Nimodipin behandelten Tieren (links)

In weiteren statistischen Analysen, bei der die Mittelwerte der mit dem Wirkstoff behandelten mit denen der drei unbehandelten Gruppen verglichen wurden, zeigt sich für die MCA eine deutliche Signifikanz ($p=0.047$).

**Grafik 3:**

Vergleich der Mittelquerschnittsflächen der MCA-Gefäßsegmente zwischen den unbehandelten (rechts) und den mit Nimodipin behandelten Tieren (links)

Allerdings erreichten die weiteren Werte für die Art. carotis interna ($p=0.078$), kaudale zerebrale Art. ($p=0.092$) und die rostralen Hirngefäße keine statistische Relevanz.



Grafik 4.: Vergleich der Mittelquerschnittsflächen der jeweiligen Gefäßsegmente (internal, caudal, rostral) zwischen den unbehandelten (links) und den mit Nimodipin behandelten Tieren (rechts)

Innerhalb der drei unbehandelten Gruppen (Gruppen 2, 3 und 4) konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Gruppe	Tier-Nr.	Hirngefäße				Summe
		Internal	Caudal	Middle	Rostral	
SAB + Nimodipin (Gruppe 1)	14	1,39	1,06	0,77	0,81	4,03
	16	1,26	1,35	0,73	1,03	4,37
	19	0,97	0,91	0,60	0,42	2,90
	20	0,64	0,88	0,65	0,56	2,73
	21	1,17	1,03	0,68	0,75	3,62
	22	0,84	0,84	0,69	0,49	2,86
	30	1,25	0,81	0,91	1,01	3,98
	Mean	1,07	0,98	0,72	0,73	3,50
SAB (Gruppe 2)	1	0,86	0,78	0,73	0,81	3,18
	2	0,85	0,73	0,67	0,67	2,91
	3	0,73	1,15	0,51	0,52	2,91
	28	1,08	1,01	0,71	0,92	3,72
	29	0,70	0,75	0,87	0,41	2,72
	32	0,80	0,87	0,54	0,53	2,74
	Mean	0,84	0,88	0,67	0,64	3,03
SAB + Placebo (Gruppe 3)	4	0,97	0,81	0,51	0,40	2,69
	5	0,68	0,53	0,36	0,20	1,76
	8	0,75	0,85	0,46	0,27	2,33
	24	0,92	0,72	0,79	0,54	2,97
	25	0,58	0,81	0,56	0,59	2,55
	31	1,22	1,00	0,79	0,74	3,75
	33	0,72	0,41	0,46	0,27	1,86
	Mean	0,83	0,73	0,56	0,43	2,56
Sham – OP (Gruppe 4)	11	1,32	1,11	0,36	0,76	3,56
	12	0,99	0,96	0,52	0,79	3,25
	13	0,59	1,08	0,69	0,48	2,85
	34	0,65	0,71	0,53	0,41	2,30
	35	0,85	0,64	0,80	0,44	2,74
	36	0,96	0,83	0,68	0,66	3,14
	Mean	0,89	0,89	0,60	0,59	2,97

Tab. 5 Relative Querschnittsflächen selektierter zerebraler Gefäße aller gemessenen Tiere in Relation zur jeweiligen extrakraniell liegenden Art. stapedia

4 Diskussion

Mittels des hier verwendeten Slow-Release-Systems ist es möglich, eine definierte Dosis eines Wirkstoffes mit reproduzierbarer Pharmakokinetik am Ort ihrer Implantation zu verabreichen [202, 238].

Die Abgabesysteme können entweder intraoperativ eingesetzt oder auch intrathekal injiziert werden [202]. Es existieren bereits experimentelle Studien mit anderen Wirkstoffen, bei der sich die Wirkung ähnlicher Applikationsformen als effektiv gegen einen zerebralen Vasospasmus erwiesen haben. Verwendet wurden hierzu zum Beispiel:

- Nicardipin [203],
- Papaverin [201],
- und Stickstoffoxiddonatoren (Polymer) [202, 239, 240]

Des Weiteren sind erste klinische Studien über die Verwendung von Nicardipin beladene Abgabeverzögerungssysteme 2005 erschienen. Hierbei wurden Nicardipin beladene Mikropellets bei 74 chirurgisch behandelte SAB-Patienten intraoperativ eingesetzt. Ein positiver therapeutischer Effekt durch die kontinuierliche intrathekale Applikation des Präparates konnte gezeigt werden [204, 239, 241].

In der Literatur der 80er Jahre lassen sich schon mehrere erfolgreiche Ansätze von lokal appliziertem Nimodipin finden. Die Prävention des zerebralen Vasospasmus durch die subarachnoidale Gabe von Nimodipin wird in experimentellen und in klinischen Studien als erfolgreich beschrieben [242, 243].

Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet existieren bis dato weder experimentelle noch klinische Studien zur intrathekalen Vasospasmustherapie mit Nimodipin beladenen Slow-Release-Systeme.

Im Rahmen eines 2001 durchgeführten Reviews der Cochrane Library stellte sich Nimodipin als einzig erwiesene Substanz heraus, die eine signifikante Senkung des Risikos eines verzögerten ischämischen neurologischen Defizites und CT-dokumentierter Hirninfarkte

bewirkte. Zusätzlich zeigte die gleiche Analyse eine signifikante Senkung des Anteils an Patienten mit schlechtem Outcome nach SAB unter oraler Nimodipintherapie bzw. Prophylaxe. Die Review mit einem Umfang von elf Studien umfasste 2804 Patienten [244]. Die Datenlage für andere Kalziumantagonisten wird als nicht signifikant beschrieben

Patienten in initial sehr schlechtem klinischem Zustand (WFNS IV-V) haben ein erhöhtes Risiko einen posthämorrhagischen Vasospasmus zu entwickeln. Zugleich ist die orale Gabe von Nimodipin gerade bei dieser Patientengruppe äußerst schwierig, weshalb sie in den meisten Studien nicht ausreichend repräsentiert sind [31]. Da das Zermörsern von Nimodipin-tabletten zur Verabreichung des Wirkstoffs über eine Magensonde die Bioverfügbarkeit nach Angaben des Herstellers erheblich verringert und die Wirkung der intravenösen Gabe nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist bzw. das Nebenwirkungsprofil hierdurch vermutlich verstärkt wird, wäre eine Optimierung der Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe äußerst wünschenswert.

In dieser Studie haben wir den antivasospastischen Effekt von sogenannten Controlled-Release-Nimodipin-Polymeren mit einer Abgaberate von 0,5 mg pro Tag, die nach experimentell gesetzter SAB an der Ratte subarachnoidal implantiert wurden, demonstriert. Sowohl der Vasospasmus als auch der antivasospastische Effekt wurde mittels zerebraler Angiographie kontrolliert. Es gibt drei experimentelle SAB-Modelle der Ratte, die sich etabliert haben [245, 246]:

- Endovasculare Puncture Model
- Double Hemorrhage Model
- Single Hemorrhage Model

Alle drei Modelle sind in der Literatur gut beschrieben und auf ihr vasospastisches Potential hin ausführlich analysiert worden [245-247].

Die endovaskuläre Punktionsmethode, bei der die Art. carotis communis an der Bifurkationsstelle von innen mit einem Nylon-Filament perforiert wird, zeigte in mehreren Studien die höchste Mortalitätsrate [245, 246]. Sie ist eher geeignet für Analysen an experimentellen SAB selbst und nicht für den posthämorrhagischen Vasospasmus [245, 246].

Beim Double Hemorrhage Model wird genau wie bei dem hier verwendeten Single Hemorrhage Model vorgegangen (siehe Kap. 2).

Hinzu kommt, dass binnen 48 Stunden eine zweite Blutung gesetzt wird. Diese Methode weist eine niedrigere Mortalitätsrate auf und ist durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit des Vasospasmus charakterisiert [245, 246].

Das Single Hemorrhage Model hingegen liefert eine etwas schwächere vasospastische Potenz verglichen mit dem Double Hemorrhage Model aber sie hat zugleich die niedrigste Mortalitätsrate [245, 246]. Mit dieser Methode kann man einen experimentellen Vasospasmus bei der Ratte zuverlässig herbeiführen [234, 248] wobei der Grad des Vasospasmus von der injizierten Blutmenge abhängig ist [249].

Der Zeitpunkt, an dem ein Vasospasmus nach erfolgreich verursachter SAB auftritt, ist ein weiterer Punkt, in der sich die drei SAB-Modelle unterscheiden.

Während bei der Perforationsmethode und der Doppelblutungsmethode der Vasospasmus typischerweise am 7. Tag nach der SAB auftritt [245, 246], liegt bei der Einfachblutungsmethode der Spasmus vermutlich am häufigsten bereits nach 48 Stunden vor [245, 246]. Eine aktuellere Studie zeigte andererseits, dass ein maximaler Vasospasmus bereits am 5. Tag nach gesetzter Blutung detektiert werden konnte [250].

Trotz der höheren vasospastischen Potenz der Double-Hemorrhage-Methode, entschieden wir uns bei diesem Projekt für das Single Hemorrhage Model, da sich hierdurch die experimentelle SAB und die chirurgische Implantation des Release Systems in einem Schritt durchführen ließ. Des Weiteren kann bei dieser Methode die Kontinuität des Subarachnoidalraumes stärker aufrechterhalten werden. Das Mikropellet wurde unmittelbar nach Setzen der SAB in die Cisterna magna implantiert (siehe Kap. 2), sodass der SAR nach dem Wundverschluss nicht erneut geöffnet werden musste.

Da es technisch sehr aufwendig und komplex ist, Gefäße dieses Durchmessers angiographisch zu untersuchen, wurden hierzu unterschiedliche Techniken entwickelt, die teils hardware- oder teils softwaregestützt sind [234, 237, 251-253]. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Software-basiertes Messverfahren namens AngioTux explizit entwickelt, um die Hirngefäße der Ratte in den DICOM-Daten der DSA adäquat auszuwerten [237].

Mit Hilfe dieser Software ließen sich die angiographisch sichtbaren Gefäße durch Grauwertanalysen von den umliegenden Strukturen genau abgrenzen und deren Querschnittsflächen ebenfalls sehr genau bestimmen [237].

In einer Vielzahl tierexperimenteller Studien, bei denen ein zerebraler Vasospasmus dokumentiert und quantifiziert werden soll, werden lediglich Messungen an den Basilararterien vorgenommen. Grund dafür ist die leichtere Messbarkeit der Arterie, die auf das größere Lumen dieses Gefäßes zurückzuführen ist. Das hier entwickelte Messverfahren ermöglicht Messungen an Gefäßen, die einen viel kleineren Durchmesser als die Basilararterie einer Ratte aufweisen.

Betrachtet man die ausgewerteten Daten im Gesamten, lässt sich deutlich demonstrieren, dass die Gefäßquerschnittsflächen der mit Nimodipin behandelten Gruppe am größten waren.

Wurden die einzelnen Gefäßsegmente untereinander verglichen, konnten für manche Segmente statistisch signifikante Resultate ermittelt werden. Ergebnisse anderer Segmente erwiesen sich statistisch als nicht signifikant. Eine Erklärung hierfür liegt vermutlich eher an der unterschiedlichen Blutverteilung und weniger an der pharmakokinetischen Diffusion des Wirkstoffes [238]. Diffusionsrate und Grad der Verteilung der aus dem Controlled-Release-Polymer freigesetzten Wirkstoffmoleküle sind ausgiebig analysiert und dokumentiert [238]. Es wird beschrieben, dass die in dem Abgabesystem beladenen Teilchen sich über den ganzen SAR verteilen, unabhängig von der Menge und Lokalisation des vorhandenen Blutes [238].

Da das Management des zerebralen Vasospasmus sehr begrenzt und das Outcome immer noch unbefriedigend ist, besteht der Bedarf nach neuen effektiveren Behandlungsmethoden bzw. Ergänzung der bisherigen Therapiemaßnahmen. Die Ergebnisse dieser Studie scheinen einen neuen vielversprechenden Behandlungs- bzw. Präventionsansatz dieser lebensbedrohlichen Komplikation der Subarachnoidalblutung darzustellen.

Oral verabreichtes Nimodipin ist verglichen mit anderen Wirkstoffen die einzige Substanz, die derzeit einen positiven Einfluss auf die Morbidität eines Patienten nach erlittener Subarachnoidalblutung aufweist. Die Implantation solcher Slow-Release-Systeme, jedoch mit anderen Wirkstoffen, konnte in kürzlich durchgeführten klinischen Studien erfolgreich eingesetzt werden [204, 205]. Die Implantation solcher Systeme unter Verwendung von Nimodipin scheint ein sinnvoller Ansatz zu sein.

Um diese vielversprechende Methode klinisch sicher umsetzen zu können, sind zuvor weitere experimentelle Untersuchungen notwendig. Genauere histologische Auswertungen des Vasospasmus und detaillierte pharmakokinetische Analysen zur optimalen Dosisfindung würden die benötigte Sicherheit erbringen. Ferner bedarf es einer Weiterentwicklung der hier verwendeten Slow-Release-Systeme um die Anwendbarkeit auf nichtchirurgisch behandelte SAB-Patienten zu erweitern. Die bisherige Pelletform ist durch die erforderliche offene Implantation auf chirurgisch behandelte Patienten limitiert. Denkbar wäre eine Gel-artige Matrix, die das gewünschte Medikament ähnlich wie die Pellets kontinuierlich freisetzt und somit z.B. über eine EVD leicht zu applizieren wäre.

Aus den oben erwähnten Gründen ist die intrathekale Applikation von Nimodipin-Controlled-Release-Polymere nach stattgefundenener Subarachnoidalblutung ein sinnvoller Schritt zur Therapieverbesserung des posthämorrhagischen Vasospasmus.

5 Zusammenfassung

Bei der Untersuchung des antivasospastischen Effektes von intrathekal implantierten Nimodipin-Slow-Release-Systemen nach experimenteller Subarachnoidalblutung an der Ratte zeigte sich eine angiographisch erfassbare Lumenerweiterung intrakranieller Gefäße.

Mit Hilfe eines softwaregestützten Tools namens AngioTux, wurden Grauwertanalysen der DICOM-Datensätze durchgeführt, um so die Querschnittsflächen der hier sehr kleinen zu untersuchenden Gefäße zu bestimmen. Gemessen wurden vier intrakranielle Gefäßsegmente (Art. carotis interna; Art. cerebri media; caudales, rostrales), die in Relation zu der extrakraniell liegenden Art. stapedia des jeweiligen Tiers gesetzt wurden.

Eindeutig, aber nur teils signifikant, wirken die im Subarachnoidalraum implantierten Nimodipin-Release-Systeme lumenerweiternd und somit antivasospastisch. Eine statistische Signifikanz konnte lediglich für eine der vier gemessenen Abschnitte, der Art. cerebri media, gezeigt werden. Die unterschiedliche Ausprägung des antivasospastischen Effektes in den einzelnen Gefäßsegmenten ist am ehesten auf die unterschiedlichen Ausprägungen des Vasospasmus in den Segmenten zurückzuführen, der wiederum von der Verteilung des Blutes und der lokalen Blutmenge im Subarachnoidalraum abhängig ist.

Insgesamt haben diese Ergebnisse ein sehr interessantes klinisches Potential nachgewiesen. In aktuellen klinischen Studien konnte bereits mit anderen Substanzen, wie z. B. Nicardipin eine anivaspastische Wirkung erzielt werden.

Die lange verzögerte Wirkstoffabgabe und die aufgrund der lokalen Applikation benötigten niedrigen Wirkdosis lassen bei klinischer Anwendung dieser Darreichungsform auf ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil hoffen. Patienten mit sehr schlechtem präoperativen Ausgangszustand (WFNS IV-V) könnten von dieser Behandlungsmethode im Sinne einer Vasospasmusprophylaxe stark profitieren.

Weitere tierexperimentelle Studien zur optimalen Dosisfindung und immunhistochemische Untersuchungen zur genaueren Analyse des antivasospastischen Effektes sind notwendig bevor eine klinische Umsetzung erfolgen kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Wiebers, D.O., et al., *The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms*. J Neurosurg, 1987. **66**(1): p. 23-9.
2. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
3. Vernooij, M.W., et al., *Incidental findings on brain MRI in the general population*. The New England journal of medicine, 2007. **357**(18): p. 1821-8.
4. Nehls, D.G., et al., *Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture*. J Neurosurg, 1985. **63**(3): p. 342-8.
5. Stehbens, W.E., *Aneurysms and Anatomical Variation of Cerebral Arteries*. Arch Pathol, 1963. **75**: p. 45-64.
6. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol.
7. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
8. Wiebers, D.O., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management. Update on the international study of unruptured intracranial aneurysms*. Neuroimaging Clin N Am, 2006. **16**(3): p. 383-90, vii.
9. Patel, R.L., et al., *Infective endocarditis complicated by ruptured cerebral mycotic aneurysm*. Journal of the Royal Society of Medicine, 1991. **84**(12): p. 746-7.
10. Wiebers, D.O., et al., *Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(12): p. 1572-83.
11. Shoja, M.M., et al., *The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of intracranial aneurysms*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.
12. Stober, T., et al., *Direct evidence of hypertension and the possible role of post-menopause oestrogen deficiency in the pathogenesis of berry aneurysms*. Journal of neurology, 1985. **232**(2): p. 67-72.
13. Taylor, C.L., et al., *Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors*. Journal of neurosurgery, 1995. **83**(5): p. 812-9.
14. Schievink, W.I., *Intracranial aneurysms*. The New England journal of medicine, 1997. **336**(1): p. 28-40.
15. Deka, R., et al., *The relationship between smoking and replicated sequence variants on chromosomes 8 and 9 with familial intracranial aneurysm*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2010. **41**(6): p. 1132-7.
16. Ronkainen, A., et al., *Familial intracranial aneurysms*. Lancet, 1997. **349**(9049): p. 380-4.
17. Raaymakers, T.W., *Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors*. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Neurology, 1999. **53**(5): p. 982-8.
18. Schievink, W.I., J.E. Parisi, and D.G. Piepgras, *Familial intracranial aneurysms: an autopsy study*. Neurosurgery, 1997. **41**(6): p. 1247-51; discussion 1251-2.

19. Schievink, W.I., et al., *Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study*. Neurosurgery, 1997. **41**(4): p. 866-70; discussion 871.
20. Schievink, W.I., V.V. Michels, and D.G. Piepgras, *Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1994. **25**(4): p. 889-903.
21. Neil-Dwyer, G., et al., *Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. A clinical and biochemical study*. Journal of neurosurgery, 1983. **59**(1): p. 16-20.
22. Pepin, M., et al., *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(10): p. 673-80.
23. Wilkinson, I.M., *The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure*. Arch Neurol, 1972. **27**(5): p. 392-6.
24. Youmans, J.R., *Neurological Surgery*. 3rd ed, ed. W.B. Saunders 1990, Philadelphia.
25. Austin, G., et al., *The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms*. Ann Clin Lab Sci, 1993. **23**(2): p. 97-105.
26. Rhoton, A.L., Jr., *Anatomy of saccular aneurysms*. Surg Neurol, 1980. **14**(1): p. 59-66.
27. Greene, K.A., et al., *Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury. Part I: A proposed computerized tomography grading scale*. J Neurosurg, 1995. **83**(3): p. 445-52.
28. Taneda, M., et al., *Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms*. J Neurosurg, 1996. **84**(5): p. 762-8.
29. van Gijn, J. and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain, 2001. **124**(Pt 2): p. 249-78.
30. Memon, M.Y., et al., *Low grade glioma presenting as subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1984. **14**(5): p. 574-7.
31. Raabe, A., et al., *[Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]*. Zentralbl Neurochir, 2005. **66**(2): p. 79-91.
32. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1997. **28**(3): p. 491-9.
33. Mayberg, M.R., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1994. **25**(11): p. 2315-28.
34. Biller, J., et al., *Spontaneous subarachnoid hemorrhage in young adults*. Neurosurgery, 1987. **21**(5): p. 664-7.
35. Clarke, M., *Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms*. Neuroradiology, 2008. **50**(8): p. 653-64.
36. Broderick, J.P., et al., *Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2003. **34**(6): p. 1375-81.
37. Edlow, J.A. and L.R. Caplan, *Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(1): p. 29-36.
38. Kowalski, R.G., et al., *Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2004. **291**(7): p. 866-9.
39. Polmear, A., *Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review*. Cephalalgia, 2003. **23**(10): p. 935-41.
40. Leblanc, R., *The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 1987. **66**(1): p. 35-9.

41. Gorelick, P.B., et al., *Headache in acute cerebrovascular disease*. Neurology, 1986. **36**(11): p. 1445-50.
42. Teasdale, G.M., et al., *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(11): p. 1457.
43. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.
44. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
45. Latchaw, R.E., P. Silva, and S.F. Falcone, *The role of CT following aneurysmal rupture*. Neuroimaging clinics of North America, 1997. **7**(4): p. 693-708.
46. van der Wee, N., et al., *Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan?* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1995. **58**(3): p. 357-9.
47. Boesiger, B.M. and J.R. Shiber, *Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage?* The Journal of emergency medicine, 2005. **29**(1): p. 23-7.
48. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. J Neurosurg, 1990. **73**(1): p. 18-36.
49. Sidman, R., E. Connolly, and T. Lemke, *Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal*. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 1996. **3**(9): p. 827-31.
50. Sames, T.A., et al., *Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage*. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 1996. **3**(1): p. 16-20.
51. van Gijn, J. and K.J. van Dongen, *The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms*. Neuroradiology, 1982. **23**(3): p. 153-6.
52. Provenzale, J.M. and L. Hacin-Bey, *CT evaluation of subarachnoid hemorrhage: a practical review for the radiologist interpreting emergency room studies*. Emergency radiology, 2009. **16**(6): p. 441-51.
53. van der Jagt, M., et al., *Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 34-9.
54. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.
55. Kistler, J.P., et al., *The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study*. Neurology, 1983. **33**(4): p. 424-36.
56. Vermeulen, M. and J. van Gijn, *The diagnosis of subarachnoid haemorrhage*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1990. **53**(5): p. 365-72.
57. Diener, H.C., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2008(4. überarbeitete Auflage).
58. Dupont, S.A., et al., *Thunderclap headache and normal computed tomographic results: value of cerebrospinal fluid analysis*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2008. **83**(12): p. 1326-31.
59. Hillman, J., *Should computed tomography scanning replace lumbar puncture in the diagnostic process in suspected subarachnoid hemorrhage?* Surg Neurol, 1986. **26**(6): p. 547-50.

60. Mitchell, P., et al., *Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(2): p. 205-11.
61. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009. **40**(3): p. 994-1025.
62. Mallouhi, A., et al., *Detection and characterization of intracranial aneurysms with MR angiography: comparison of volume-rendering and maximum-intensity-projection algorithms*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(1): p. 55-64.
63. Dammert, S., et al., *Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography*. Neuroradiology, 2004. **46**(6): p. 427-34.
64. Li, M.H., et al., *Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009. **40**(9): p. 3127-9.
65. Hsiang, J.N., et al., *The role of computed tomographic angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping*. Neurosurgery, 1996. **38**(3): p. 481-7 discussion 487.
66. Dorsch, N.W., et al., *Early experience with spiral CT in the diagnosis of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1995. **36**(1): p. 230-6; discussion 236-8.
67. Velthuis, B.K., et al., *Computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography*. Journal of neurosurgery, 1999. **91**(5): p. 761-7.
68. Villablanca, J.P., et al., *Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms*. Journal of neurosurgery, 2000. **93**(2): p. 254-64.
69. van Gijn, J., et al., *Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 1985. **35**(4): p. 493-7.
70. Rinkel, G.J., et al., *The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Annals of neurology, 1991. **29**(5): p. 463-8.
71. Rinkel, G.J., et al., *Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography*. Lancet, 1991. **338**(8773): p. 964-8.
72. Inagawa, T., et al., *Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage*. Surg Neurol, 1987. **28**(2): p. 93-9.
73. Naidech, A.M., et al., *Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage*. Archives of neurology, 2005. **62**(3): p. 410-6.
74. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. Journal of neurosurgery, 1991. **75**(1): p. 1-7.
75. Britz, G.W., *ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms?* Lancet, 2005. **366**(9488): p. 783-5.
76. Sherif, C., et al., *Ruptured carotid artery aneurysms of the ophthalmic (C6) segment: clinical and angiographic long term follow-up of a multidisciplinary management strategy*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2009. **80**(11): p. 1261-7.
77. Dovey, Z., et al., *Guglielmi detachable coiling for intracranial aneurysms: the story so far*. Archives of neurology, 2001. **58**(4): p. 559-64.
78. Bailes, J.E., et al., *Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery*. Neurosurgery, 1997. **40**(5): p. 965-70; discussion 970-2.
79. Gilsbach, J.M., *[Microvascular intraoperative Doppler sonography]*. Ultraschall in der Medizin, 1984. **5**(5): p. 246-54.

80. Raabe, A., et al., *Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 132-9; discussion 139.
81. Dashti, R., et al., *Application of microscope integrated indocyanine green video-angiography during microneurosurgical treatment of intracranial aneurysms: a review*. Acta neurochirurgica. Supplement, 2010. **107**: p. 107-9.
82. Kassell, N.F., et al., *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1985. **16**(4): p. 562-72.
83. Kreiter, K.T., et al., *Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009. **40**(7): p. 2362-7.
84. Graff-Radford, N.R., et al., *Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study*. Archives of neurology, 1989. **46**(7): p. 744-52.
85. Douglas, M.R., et al., *High CSF transforming growth factor beta levels after subarachnoid haemorrhage: association with chronic communicating hydrocephalus*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2009. **80**(5): p. 545-50.
86. Suarez-Rivera, O., *Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, 1998. **49**(5): p. 563-5.
87. Germanwala, A.V., J. Huang, and R.J. Tamargo, *Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery clinics of North America, 2010. **21**(2): p. 263-70.
88. Jartti, P., et al., *Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms*. Acta radiologica, 2008. **49**(6): p. 680-6.
89. Harrigan, M.R., *Cerebral salt wasting syndrome*. Critical care clinics, 2001. **17**(1): p. 125-38.
90. Hasan, D., et al., *Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage*. Annals of neurology, 1993. **33**(3): p. 286-91.
91. Hart, Y., et al., *Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm*. Journal of neurosurgery, 2011.
92. Naidech, A.M., et al., *Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage*. Circulation, 2005. **112**(18): p. 2851-6.
93. Solenski, N.J., et al., *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study*. Critical care medicine, 1995. **23**(6): p. 1007-17.
94. Hijdra, A., et al., *Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1988. **19**(10): p. 1250-6.
95. Rosengart, A.J., et al., *Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2007. **38**(8): p. 2315-21.
96. Ko, S.B., et al., *Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2011. **42**(3): p. 669-74.
97. Broderick, J.P., et al., *Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1994. **25**(7): p. 1342-7.
98. Hop, J.W., et al., *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 660-4.

99. Drake, C.G., *Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm.* Stroke, 1981. **12**(3): p. 273-83.
100. Ljunggren, B., et al., *Cognitive impairment and adjustment in patients without neurological deficits after aneurysmal SAH and early operation.* Journal of neurosurgery, 1985. **62**(5): p. 673-9.
101. Robertson, E.G., *Cerebral lesions due to intracranial aneurysms.* Brain : a journal of neurology, 1949. **72**(Pt. 2): p. 150-85.
102. Ecker, A. and P.A. Riemenschneider, *Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms.* Journal of neurosurgery, 1951. **8**(6): p. 660-7.
103. Frontera, J.A., et al., *Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?* Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009. **40**(6): p. 1963-8.
104. Heros, R.C., N.T. Zervas, and V. Varsos, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update.* Annals of neurology, 1983. **14**(6): p. 599-608.
105. Weir, B., et al., *Time course of vasospasm in man.* Journal of neurosurgery, 1978. **48**(2): p. 173-8.
106. Dorsch, N.W. and M.T. King, *A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects.* Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 1994. **1**(1): p. 19-26.
107. Trojaborg, W. and G. Boysen, *Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy.* Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1973. **34**(1): p. 61-9.
108. Cook, D.A. and B. Vollrath, *Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm.* Cardiovascular research, 1995. **30**(4): p. 493-500.
109. Grasso, G., *An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage.* Brain research. Brain research reviews, 2004. **44**(1): p. 49-63.
110. Cahill, J., J.W. Calvert, and J.H. Zhang, *Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage.* Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2006. **26**(11): p. 1341-53.
111. Dietrich, H.H. and R.G. Dacey, Jr., *Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm.* Neurosurgery, 2000. **46**(3): p. 517-30.
112. Pluta, R.M., *Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment.* Pharmacology & therapeutics, 2005. **105**(1): p. 23-56.
113. Nishizawa, S. and I. Laher, *Signaling mechanisms in cerebral vasospasm.* Trends in cardiovascular medicine, 2005. **15**(1): p. 24-34.
114. Clark, J.F. and F.R. Sharp, *Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.* Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2006. **26**(10): p. 1223-33.
115. Zimmermann, M. and V. Seifert, *Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview.* Neurosurgery, 1998. **43**(4): p. 863-75; discussion 875-6.
116. Zabramski, J.M., R.F. Spetzler, and C. Bonstelle, *Chronic cerebral vasospasm: effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model.* Neurosurgery, 1986. **18**(1): p. 1-6.

117. Sato, T., et al., *Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic vasospasm*. *Neurologia medico-chirurgica*, 2011. **51**(3): p. 187-94.
118. Ignarro, L.J., *Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide*. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 1990. **30**: p. 535-60.
119. Ignarro, L.J., *Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview*. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 2002. **53**(4 Pt 1): p. 503-14.
120. Clozel, M. and H. Watanabe, *BQ-123, a peptidic endothelin ETA receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection*. *Life sciences*, 1993. **52**(9): p. 825-34.
121. Alonso-Galicia, M., et al., *Contribution of 20-HETE to vasodilator actions of nitric oxide in the cerebral microcirculation*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 1999. **30**(12): p. 2727-34; discussion 2734.
122. Kehl, F., et al., *20-HETE contributes to the acute fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage in the rat*. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2002. **282**(4): p. H1556-65.
123. Kessler, I.M., et al., *Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Surgical neurology*, 2005. **64 Suppl 1**: p. S1:2-5; discussion S1:5.
124. Beg, S.A., et al., *ERK1/2 inhibition attenuates cerebral blood flow reduction and abolishes ET(B) and 5-HT(1B) receptor upregulation after subarachnoid hemorrhage in rat*. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2006. **26**(6): p. 846-56.
125. Vikman, P., et al., *Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat*. *Journal of neurosurgery*, 2006. **105**(3): p. 438-44.
126. Kwan, A.L., et al., *Attenuation of SAH-induced cerebral vasospasm by a selective ECE inhibitor*. *Neuroreport*, 2002. **13**(2): p. 197-9.
127. Macdonald, R.L. and B.K. Weir, *A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 1991. **22**(8): p. 971-82.
128. del Zoppo, G.J., *Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion*. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 1994. **6**(1): p. 47-96.
129. Hirata, K., et al., *Involvement of rho p21 in the GTP-enhanced calcium ion sensitivity of smooth muscle contraction*. *The Journal of biological chemistry*, 1992. **267**(13): p. 8719-22.
130. Gong, M.C., et al., *Role of guanine nucleotide-binding proteins--ras-family or trimeric proteins or both--in Ca²⁺ sensitization of smooth muscle*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996. **93**(3): p. 1340-5.
131. Sato, M., et al., *Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm*. *Circulation research*, 2000. **87**(3): p. 195-200.
132. Miyagi, Y., et al., *Upregulation of rho A and rho kinase messenger RNAs in the basilar artery of a rat model of subarachnoid hemorrhage*. *Journal of neurosurgery*, 2000. **93**(3): p. 471-6.
133. Zhao, J., et al., *Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurologia medico-chirurgica*, 2006. **46**(9): p. 421-8.

134. Kozniewska, E., et al., *Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage*. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society, 2006. **57 Suppl 11**: p. 145-60.
135. Peerless, S.J., *Pre- and postoperative management of cerebral aneurysms*. Clinical neurosurgery, 1979. **26**: p. 209-31.
136. Fisher, C.M., G.H. Roberson, and R.G. Ojemann, *Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations*. Neurosurgery, 1977. **1**(3): p. 245-8.
137. Claassen, J., et al., *Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage*. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2004. **115**(12): p. 2699-710.
138. Wilkins, R.H., *Aneurysm rupture during angiography: does acute vasospasm occur?* Surgical neurology, 1976. **5**(5): p. 299-303.
139. Bederson, J.B., et al., *Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1998. **42**(2): p. 352-60; discussion 360-2.
140. Qureshi, A.I., et al., *Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1999. **44**(5): p. 967-73; discussion 973-4.
141. Baldwin, M.E., et al., *Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2004. **35**(11): p. 2506-11.
142. Weisberg, L.A., *Computed tomography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 1979. **29**(6): p. 802-8.
143. Charpentier, C., et al., *Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1402-8.
144. Kale, S.P., et al., *Age-Associated Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 2011.
145. Badjatia, N., et al., *Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Critical care medicine, 2005. **33**(7): p. 1603-9; quiz 1623.
146. Yin, L., et al., *Predictors analysis of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Acta neurochirurgica. Supplement, 2011. **110**(Pt 2): p. 175-8.
147. Hop, J.W., et al., *Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1999. **30**(11): p. 2268-71.
148. Marshall, S.A., et al., *Noninvasive imaging techniques in the diagnosis and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery clinics of North America, 2010. **21**(2): p. 305-23.
149. Rabinstein, A.A., G. Lanzino, and E.F. Wijdicks, *Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet neurology, 2010. **9**(5): p. 504-19.
150. Greenberg, E.D., et al., *Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis*. AJNR. American journal of neuroradiology, 2010. **31**(10): p. 1853-60.
151. Chen, F., X. Wang, and B. Wu, *Neuroimaging research on cerebrovascular spasm and its current progress*. Acta neurochirurgica. Supplement, 2011. **110**(Pt 2): p. 233-7.

152. Takagi, R., et al., *Three-dimensional CT angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid haemorrhage*. *Neuroradiology*, 1998. **40**(10): p. 631-5.
153. Goldsher, D., et al., *Role of multisection CT angiography in the evaluation of vertebrobasilar vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage*. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 2004. **25**(9): p. 1493-8.
154. Anderson, G.B., et al., *CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2000. **31**(9): p. 2168-74.
155. Anderson, G.B., et al., *CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage*. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 2000. **21**(6): p. 1011-5.
156. Janjua, N. and S.A. Mayer, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. *Current opinion in critical care*, 2003. **9**(2): p. 113-9.
157. Hertel, F., et al., *Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: a useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2005. **56**(1): p. 28-35; discussion 35.
158. Shimoda, M., et al., *Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging*. *Neurosurgery*, 2001. **49**(6): p. 1341-8; discussion 1348-50.
159. Aaslid, R., P. Huber, and H. Nornes, *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. *Journal of neurosurgery*, 1984. **60**(1): p. 37-41.
160. Grosset, D.G., et al., *Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid haemorrhage*. *British journal of neurosurgery*, 1993. **7**(3): p. 291-8.
161. Lindegaard, K.F., et al., *Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements*. *Acta neurochirurgica*, 1989. **100**(1-2): p. 12-24.
162. Rathakrishnan, R., et al., *Using continuous electroencephalography in the management of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage*. *Neurocritical care*, 2011. **14**(2): p. 152-61.
163. Heran, N.S., S.J. Hentschel, and B.D. Toyota, *Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 2004. **31**(1): p. 80-6.
164. Sakowitz, O.W., et al., *On-line microdialysis following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 2001. **77**: p. 141-4.
165. Handa, Y., et al., *Changes in neuronal metabolites in brain following subarachnoid haemorrhage evaluated by proton MR spectroscopy*. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 2001. **77**: p. 135-8.
166. Oliveira-Filho, J., et al., *Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome*. *Neurology*, 2001. **56**(10): p. 1299-304.
167. Rabinstein, A.A. and K. Sandhu, *Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2007. **78**(11): p. 1278-80.
168. Audibert, G., et al., *Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation*. *Anesthesia and analgesia*, 2009. **108**(6): p. 1922-8.
169. Rabinstein, A.A. and E.F. Wijdicks, *Hyponatremia in critically ill neurological patients*. *The neurologist*, 2003. **9**(6): p. 290-300.
170. Wijdicks, E.F., et al., *Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm*. *Annals of neurology*, 1985. **18**(2): p. 211-6.

171. Wijdicks, E.F., et al., *Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1991. **22**(12): p. 1519-24.
172. Gutierrez, O.M. and H.Y. Lin, *Refractory hyponatremia*. Kidney international, 2007. **71**(1): p. 79-82.
173. van den Bergh, W.M., et al., *Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2003. **52**(2): p. 276-81; discussion 281-2.
174. Kosnik, E.J. and W.E. Hunt, *Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms*. Journal of neurosurgery, 1976. **45**(2): p. 148-54.
175. Rabinstein, A.A. and E.F. Wijdicks, *Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage*. Current treatment options in neurology, 2005. **7**(2): p. 99-107.
176. Rinkel, G.J., et al., *Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane database of systematic reviews, 2004(4): p. CD000483.
177. Sen, J., et al., *Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet neurology, 2003. **2**(10): p. 614-21.
178. Ekelund, A., et al., *Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta neurochirurgica, 2002. **144**(7): p. 703-12; discussion 712-3.
179. Raabe, A., et al., *Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 2005. **103**(6): p. 974-81.
180. Muench, E., et al., *Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage*. Critical care medicine, 2007. **35**(8): p. 1844-51; quiz 1852.
181. Awad, I.A., et al., *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension*. Stroke, 1987. **18**(2): p. 365-72.
182. Treggiari, M.M., et al., *Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 2003. **98**(5): p. 978-84.
183. McLaughlin, N., et al., *Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage*. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 2005. **32**(2): p. 178-85.
184. Mayer, S.A., et al., *Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 1999. **30**(4): p. 780-6.
185. Barker, F.G., 2nd and C.S. Ogilvy, *Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis*. J Neurosurg, 1996. **84**(3): p. 405-14.
186. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane database of systematic reviews, 2007(3): p. CD000277.
187. Allen, G.S., et al., *Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 1983. **308**(11): p. 619-24.
188. Philippon, J., et al., *Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine*. Acta neurochirurgica, 1986. **82**(3-4): p. 110-4.
189. Petruk, K.C., et al., *Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial*. Journal of neurosurgery, 1988. **68**(4): p. 505-17.

190. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. *BMJ*, 1989. **298**(6674): p. 636-42.
191. Feigin, V.L., et al., *Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 876-83.
192. Roos, Y.B., et al., *Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2001. **32**(8): p. 1860-2.
193. Mesis, R.G., et al., *Dissociation between vasospasm and functional improvement in a murine model of subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgical focus*, 2006. **21**(3): p. E4.
194. Vatter, H., et al., *Effect of delayed cerebral vasospasm on cerebrovascular endothelin A receptor expression and function*. *Journal of neurosurgery*, 2007. **107**(1): p. 121-7.
195. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2008. **39**(11): p. 3015-21.
196. Vajkoczy, P., et al., *Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study*. *Journal of neurosurgery*, 2005. **103**(1): p. 9-17.
197. Sillberg, V.A., G.A. Wells, and J.J. Perry, *Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2008. **39**(9): p. 2622-6.
198. Vergouwen, M.D., et al., *Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2010. **41**(1): p. e47-52.
199. van den Bergh, W.M., et al., *Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2005. **36**(5): p. 1011-5.
200. Dorhout Mees, S.M., *Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II study group*. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 2008. **3**(1): p. 63-5.
201. Shiokawa, K., et al., *Prophylactic effect of papaverine prolonged-release pellets on cerebral vasospasm in dogs*. *Neurosurgery*, 1998. **42**(1): p. 109-15; discussion 115-6.
202. Pradilla, G., et al., *Delayed intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer prevents experimental cerebral vasospasm in rabbits*. *Neurosurgery*, 2004. **55**(6): p. 1393-9; discussion 1399-1400.
203. Kawashima, A., et al., *Prevention of cerebral vasospasm by nicardipine prolonged-release implants in dogs*. *Neurol Res*, 2000. **22**(6): p. 634-41.
204. Kasuya, H., et al., *Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2005. **56**(5): p. 895-902; discussion 895-902.
205. Barth, M., et al., *Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2007. **38**(2): p. 330-6.
206. Brisman, J.L., J.M. Eskridge, and D.W. Newell, *Neurointerventional treatment of vasospasm*. *Neurological research*, 2006. **28**(7): p. 769-76.

207. Zwieneberg-Lee, M., et al., *Endovascular management of cerebral vasospasm*. Neurosurgery, 2006. **59**(5 Suppl 3): p. S139-47; discussion S3-13.
208. Zubkov, Y.N., B.M. Nikiforov, and V.A. Shustin, *Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH*. Acta neurochirurgica, 1984. **70**(1-2): p. 65-79.
209. Rosenwasser, R.H., et al., *Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options*. Neurosurgery, 1999. **44**(5): p. 975-9; discussion 979-80.
210. Kassell, N.F., et al., *Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine*. Journal of neurosurgery, 1992. **77**(6): p. 848-52.
211. Smith, W.S., et al., *Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2004. **35**(11): p. 2518-22.
212. Biondi, A., et al., *Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results*. AJNR. American journal of neuroradiology, 2004. **25**(6): p. 1067-76.
213. Badjatia, N., et al., *Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm*. AJNR. American journal of neuroradiology, 2004. **25**(5): p. 819-26.
214. Tejada, J.G., et al., *Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions*. AJNR. American journal of neuroradiology, 2007. **28**(5): p. 844-8.
215. Feng, L., et al., *Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience*. AJNR. American journal of neuroradiology, 2002. **23**(8): p. 1284-90.
216. Kawamoto, S., et al., *Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 2004. **100**(2): p. 236-43.
217. Klimo, P., Jr., et al., *Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage*. Journal of neurosurgery, 2004. **100**(2): p. 215-24.
218. Usui, M., et al., *Vasospasm prevention with postoperative intrathecal thrombolytic therapy: a retrospective comparison of urokinase, tissue plasminogen activator, and cisternal drainage alone*. Neurosurgery, 1994. **34**(2): p. 235-44; discussion 244-5.
219. Findlay, J.M., *A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm*. Neurosurgery, 1995. **37**(5): p. 1026-7.
220. Seifert, V., et al., *Prevention of delayed ischaemic deficits after aneurysmal subarachnoid haemorrhage by intrathecal bolus injection of tissue plasminogen activator (rTPA). A prospective study*. Acta neurochirurgica, 1994. **128**(1-4): p. 137-43.
221. Moriyama, E., et al., *Combined cisternal drainage and intrathecal urokinase injection therapy for prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurologia medico-chirurgica, 1995. **35**(10): p. 732-6.
222. Mizoi, K., et al., *Prospective study on the prevention of cerebral vasospasm by intrathecal fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator*. Journal of neurosurgery, 1993. **78**(3): p. 430-7.

223. Majchrzak, H., et al., [*Application of alteplase in prevention of cerebral vasospasm and its sequelae in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage from ruptured cerebral aneurysm*]. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 1995. **29**(3): p. 379-87.
224. Gorski, R., M. Zabek, and P. Jarmuzek, *Influence of intraoperative using of recombinant tissue plasminogen activator on the development of cerebral angiospasm after subarachnoid haemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysms*. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2000. **34**(6 Suppl): p. 41-7.
225. Findlay, J.M. and G.M. Deagle, *Causes of morbidity and mortality following intracranial aneurysm rupture*. *Can J Neurol Sci*, 1998. **25**(3): p. 209-15.
226. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results*. *J Neurosurg*, 1990. **73**(1): p. 37-47.
227. Kazda, S. and R. Towart, *Nimodipine: a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action*. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982. **63**(1-4): p. 259-65.
228. Kazda, S., et al., *Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments*. *Arzneimittelforschung*, 1982. **32**(4): p. 331-8.
229. Perez-Trepichio, A.D. and S.C. Jones, *Evaluation of a novel nimodipine delivery system in conscious rats that allows sustained release for 24 h*. *J Neurosci Methods*, 1996. **68**(2): p. 297-301.
230. Yuan, X.Q., et al., *Long-term effects of nimodipine on pial microvasculature and systemic circulation in conscious rats*. *Am J Physiol*, 1990. **258**(5 Pt 2): p. H1395-401.
231. Levy, A., et al., *Nimodipine improves spatial working memory and elevates hippocampal acetylcholine in young rats*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991. **39**(3): p. 781-6.
232. Ram, Z., et al., *Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats*. *Stroke*, 1991. **22**(7): p. 922-7.
233. Barry, K.J., M.A. Gogjian, and B.M. Stein, *Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm*. *Stroke*, 1979. **10**(5): p. 538-41.
234. Delgado, T.J., J. Brismar, and N.A. Svendgaard, *Subarachnoid haemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries*. *Stroke*, 1985. **16**(4): p. 595-602.
235. Delgado, T.J., et al., *Subarachnoid hemorrhage in the rat: cerebral blood flow and glucose metabolism during the late phase of cerebral vasospasm*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1986. **6**(5): p. 590-9.
236. Solomon, R.A., et al., *Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model*. *Stroke*, 1985. **16**(1): p. 58-64.
237. Turowski, B., et al., *New angiographic measurement tool for analysis of small cerebral vessels: application to a subarachnoid haemorrhage model in the rat*. *Neuroradiology*, 2007. **49**(2): p. 129-37.
238. Pradilla, G., et al., *Pharmacokinetics of controlled-release polymers in the subarachnoid space after subarachnoid hemorrhage in rabbits*. *J Neurosurg*, 2004. **101**(1): p. 99-103.
239. Hanggi, D. and H.J. Steiger, *Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2006. **58**(4): p. E799; author reply E799.
240. Tierney, T.S., et al., *Intracranial delivery of the nitric oxide donor diethylenetriamine/nitric oxide from a controlled-release polymer: toxicity in cynomolgus monkeys*. *Neurosurgery*, 2006. **58**(5): p. 952-60; discussion 952-60.
241. Kasuya, H., et al., *Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans*. *Stroke*, 2002. **33**(4): p. 1011-5.

-
242. Auer, L.M., et al., *Prevention of symptomatic vasospasm by topically applied nimodipine*. Acta Neurochir (Wien), 1982. **63**(1-4): p. 297-302.
243. Voldby, B., et al., *Reversal of cerebral arterial spasm by intrathecal administration of a calcium antagonist (nimodipine)*. Acta Neurochir (Wien), 1984. **70**(3-4): p. 243-54.
244. Rinkel, G.J., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(4): p. CD000277.
245. Prunell, G.F., et al., *Experimental subarachnoid hemorrhage: subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow, and perfusion pressure in three different rat models*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 165-75; discussion 175-6.
246. Gules, I., et al., *Comparison of three rat models of cerebral vasospasm*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **283**(6): p. H2551-9.
247. Megyesi, J.F., et al., *In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review*. Neurosurgery, 2000. **46**(2): p. 448-60; discussion 460-1.
248. Verlooy, J., et al., *The course of vasospasm following subarachnoid haemorrhage in rats. A vertebrobasilar angiographic study*. Acta Neurochir (Wien), 1992. **117**(1-2): p. 48-52.
249. Prunell, G.F., T. Mathiesen, and N.A. Svendgaard, *Experimental subarachnoid hemorrhage: cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in the rat*. Neurosurgery, 2004. **54**(2): p. 426-36; discussion 436-7.
250. Vatter, H., et al., *Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model*. Neurosurgery, 2006. **58**(6): p. 1190-7; discussion 1190-7.
251. Boullin, D.J., et al., *The calibre of cerebral arteries of the rat studied by carotid angiography: a model system for studying the aetiology of human cerebral arterial constriction after aneurysmal rupture*. Neuroradiology, 1981. **21**(5): p. 245-52.
252. Longo, M., et al., *Cerebral angiography in the rat with mammographic equipment: a simple, cost-effective method for assessing vasospasm in experimental subarachnoid haemorrhage*. Neuroradiology, 2002. **44**(8): p. 689-94.
253. Ono, S., et al., *Three-dimensional analysis of vasospastic major cerebral arteries in rats with the corrosion cast technique*. Stroke, 1997. **28**(8): p. 1631-7; discussion 1638.

7. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Daniel Hänggi für die Bereitstellung und die stets exzellente Betreuung dieses Projektes bedanken. Über die Zeit habe ich in ihm nicht nur einen Mentor für meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang, sondern auch einen Freund gefunden. Danke Daniel.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Chef Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger und allen Kollegen der Neurochirurgie, die mir bei diesem Projekt geholfen haben, ebenfalls herzlich bedanken.

Meiner Partnerin, Laura Jane Jungmann, die mit ihrem unermüdlichen Antrieb mich stets während dieser Arbeit motivierend begleitete, gebührt mein besonderer Dank.

Zuletzt danke ich meiner Familie. I want to thank my family for their constant support and love throughout this project and my entire academic career. They always gave me the strength and motivation I needed to achieve all goals aimed at. Therefore I stand in their constant debt and can only do little justice by dedicating this dissertation to them.

8. Curriculum Vitae

Persönliches

Name: Jason Michael Perrin
 Geburtsdatum/-ort: 16. August 1981 in Dortmund, Deutschland
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: britisch

Ausbildung

1992-2001		Geschwister-Scholl-Gesamtschule, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Oktober	2001	Beginn des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung August 2003
Juni	2008	Abschluss des Studiums: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juli	2008	Beginn der Facharztausbildung für Neurochirurgie, Uniklinikum Düsseldorf

Bisherige Berufserfahrungen

August	2002	2-monatiges Krankenpflegepraktikum, Dominikus Krankenhaus, Düsseldorf-Heerd
März	2004	4-wöchige Famulatur in der Klinik für Neurochirurgie, Klinikum Dortmund GmbH
März	2005	4-wöchige Famulatur in der Klinik für Kardiologie, Klinikum Dortmund GmbH
Mai	2005	Einstellung als studentische Hilfskraft im Alfried Krupp Krankenhaus, Essen (Pflegerhilfe)
August	2005	2-wöchiges Blockpraktikum Gynäkologie und Geburtshilfe, St.-Johannes Hospital Dortmund
Februar	2006	4-wöchige Famulatur in der Klinik für Neurochirurgie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

August	2006	1. Tertial des Praktischen Jahres für das Fach Innere Medizin, MNR-Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf
Dezember	2006	2. Tertial des Praktischen Jahres für das Fach Chirurgie, Texas-Heart-Institute, Houston Texas, USA
April	2007	3. Tertial des Praktischen Jahres, Wahlfach Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Kurse und Fortbildungen

Oktober	2003	Kurs „English for Medical Students“
November	2002	Kurs „Theoretische und Praktische Grundlagen der Sonographie“ (geleitet von Dr. M. Hofer, Author des Buches „Sono Grundkurs“, Thieme Verlag)
Mai	2003	Kurs „Theoretische Grundlagen und Interpretation der CT-Bildgebung“ (geleitet von Dr. M. Hofer, Autor des „CT-Kursbuches“, Thieme Verlag)
April	2006	jährliche Mitorganisation und Teilnahme: „mikrochirurgischer Hands-on Präparationskurs“
April	2009	Kurs „Innovationen der Wirbelsäulentherapie Hands-on Workshop an Präparaten
April	2010	jährliche Mitorganisation und Teilnahme: „Neurochirurgischer Grundkurs für Anastomosenlehre
Jan	2011	Kurs „Aufbaukurs Doppler-/Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße
Feb	2012	Beginn des EANS training course

Besondere Kenntnisse

Sprachkenntnisse:	Englisch, fließend in Schrift und Sprache (Muttersprache)
EDV Kenntnisse:	10-Finger-Tastsystem, Microsoft Word, - Excel und - Power Point, Origin, SPSS und Umgang mit Linux
Hobbies / Interessen:	Lesen, Musik, EDV und IT, Leistungssport, Reisen

Figure 1. *Example for the angiographic evaluation*

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift