

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Antoch

Dynamik zerebraler Mikrozirkulationsstörungen
nach Subarachnoidalblutung - Prädiktiver Wert einer frühen Inzidenz

Dissertation

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

vorgelegt von
Christian Rubbert

2016

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Sabel

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist ein medizinischer Notfall mit einer hohen Mortalität und Morbidität. Dabei tragen im Krankheitsverlauf auftretende verzögerte ischämische Ereignisse (*delayed cerebral ischemia*, DCI) wesentlich zu der Morbidität bei und können in irreversiblen Infarkten münden. Die Pathogenese der DCI ist komplex und aktuell nicht vollständig verstanden. Störungen in der Perfusion wird eine wesentliche Rolle in der Entstehung der DCI zugeschrieben. Diese können durch CT-Perfusionsuntersuchungen (CTP-Untersuchungen) quantifiziert werden. Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Folgen einer DCI sind ein Verständnis der Auftretenshäufigkeit, des typischen zeitlichen Verlaufes und ein Vorhersagemodell zerebraler Perfusionsstörungen essentiell, um eine frühzeitige Diagnose und somit eine adäquate Therapie zu ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektive Analyse von 813 CTP-Untersuchungen von 166 Patienten ($53,16 \pm 12,41$ Jahre, 65,06% weiblich) mit einer akuten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung durchgeführt, welche in dem Zeitraum zwischen dem Tag des Blutungsereignisses und 34 Tage nach Blutung angefertigt wurden. Die CTP-Untersuchungen werden in frühe (≤ 72 Stunden nach Blutungsereignis) und späte Perfusionsuntersuchungen unterteilt. Jede CTP-Untersuchung wird als normale Perfusion, unkritisch gestörte Perfusion oder kritisch gestörte Perfusion kategorisiert. Für eine normale Perfusion muss die mittlere MTT beider Hemisphären jeweils unter 3,4 Sekunden liegen. Liegt die mittlere MTT einer Hemisphäre zwischen $\geq 3,4$ und $< 4,1$ Sekunden, so liegt eine unkritische gestörte Perfusion vor. Eine kritisch gestörte Perfusion überschreitet einen Schwellenwert von $\geq 4,1$ Sekunden.

Kritische Perfusionsstörungen treten in den ersten 72 Stunden im Vergleich mit dem weiteren Verlauf gehäuft auf. Ein eindeutiger zweiter Häufigkeitsgipfel ist nicht nachzuweisen.

Insgesamt haben 63,86% von 166 Patienten eine frühe Perfusionsstörung. 26,51% von 166 Patienten zeigen dabei eine kritische, 37,35% von 166 Patienten eine unkritische Perfusionsstörung. 50% der Patienten mit einer frühen Perfusionsstörung weisen im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung auf.

Dabei ist die Vorhergenauigkeit einer frühen MTT für eine spätere kritische Perfusionsstörung anhand einer ROC-Analyse nur mäßig (*Area under the curve* = 0,65). Das heißt, die prospektive Diskriminierung zwischen Patienten, die eine Perfusionsstörung erleiden werden und denen die keine erleiden werden, ist nicht gut. Basierend auf dem MTT-Schwellenwert von 3,4 s beträgt die Sensitivität 79,1% und die Spezifität 46,46%. Die *Odds* mit einer frühen unkritischen oder kritischen Perfusionsstörung im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung zu entwickeln liegen bei 3,29, das heißt bezogen auf den individuellen Patienten ist bei einer frühen Perfusionsstörung das Risiko im Verlauf erneut eine Perfusionsstörung zu entwickeln 3,29-fach erhöht.

Ein durch die ROC-Analyse in Bezug auf ein Gleichgewicht von Sensitivität und Spezifität optimierter Schwellenwert von 3,58 Sekunden erreicht eine Sensitivität von 67,16% und eine Spezifität von 56,57%.

Trotz des begrenzten prädiktiven Werts sollte der Nachweis einer frühen Perfusionsstörung, nicht zuletzt weil er mehr als eine Verdreifachung des Risikos für den einzelnen Patienten anzeigt, Anlass für ein intensiviertes Neuromonitoring sein.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AIF	<i>Arterial input function</i>
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
AUC	<i>Area under the curve</i>
rCBF	<i>Relative cerebral blood flow</i> (relativer zerebraler Blutfluss, ml/g/min). Relativer cerebraler Blutfluss, gemessen als Blutvolumen pro Gehirnmasse pro Zeit.
rCBV	<i>Relative cerebral blood volume</i> (relatives zerebrales Blutvolumen, ml/g). Relatives cerebrales Blutvolumen pro Gehirnmasse.
CT	Computertomograph(ie)
CTA	Computertomographische Angiographie
CTP	Computertomographische Perfusion(suntersuchung). Eine Untersuchungsmethode, die das An- und Abfluten eines Kontrastmittelbolus mittels einer CT-Untersuchung mit einem Bild pro Sekunde über 35 Sekunden erfasst. Für jeden Bildvoxel werden Perfusionsparameter berechnet.
DCI	<i>Delayed cerebral ischemia</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> : Offener Standard für das medizinische Bilddatenmanagement
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
EBI	<i>Early brain injury</i>
EVD	Externe Ventrikeldrainage
g	Gramm (SI-Einheit)
GCS	Glasgow Coma Scale
h	<i>Hour</i>
HGZ	Hintere Grenzzone
HU	<i>Hounsfield-Unit</i> : Maßzahl für die Abschwächung eines Röntgenstrahls in der CT
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
KIS	Klinisches Informationssystem
min	Minute
ml	Milliliter (SI-Einheit)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie

MTT	<i>Mean transit time</i> (mittlere Transitzeit): Definiert als der Quotient aus rCBV und rCBF (s). Das Ergebnis ist die Zeit, die der Kontrastmittelbolus braucht, um das Zielgewebe zu durchwandern.
n	Größe der Stichprobe
N-ISAT	Neuropsychologische Zweitauswertung des International Subarachnoid Aneurysm Trials
NPV	<i>Negative predictive value</i>
p-Wert	<i>Probability value</i> (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i> (Bildarchiv- und Kommunikationssystem)
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PPV	<i>Positive predictive value</i>
pSAB	Perimesencephale Subarachnoidalblutung
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RIS	Radiologisches Informationssystem
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of interest</i> (Bereich von Interesse). Bildausschnitt, dessen Informationen weiter analysiert werden.
s	Sekunde (SI-Einheit)
SAB	Subarachnoidalblutung
SI	Système international d'unités (Internationales Einheitensystem)
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SQL	<i>structured query language</i>
STASH	Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage (Multizentrische randomisierte Studie)
TAC	<i>Time-attenuation-curve</i> (Zeit-Schwächungs-Kurve)
TCD	Transcranielle Dopplersonographie
T_{max}	Zeit bis zum Maximum der Kontrastmittelanflutung. Die Zeit bis zur maximalen Anflutung des Kontrastmittels gemessen von der Schädelbasis. Die T _{max} ist eine von extrakraniellen Einflüssen, z.B. der kardialen Funktion, bereinigte TTP.
TTP	<i>Time to peak</i> (s). Die Zeit von Beginn der Injektion des Kontrastmittels bis zur maximalen Anflutung im Zielvolumen.
VGZ	Vordere Grenzzone
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

Definition der Schwellenwerte

Definiert durch eine mittlere hemisphärische MTT (siehe Abschnitt 3.3.1, Seite 36).

Normale Perfusion < 3,4 Sekunden – gerundeter Schwellenwert: 3 Standardabweichungen ($= 3 \times 0,21$) oberhalb der normalen mittleren MTT (= 2,7 s)

Die Schwellenwerte basieren auf einer vorausgegangenen Arbeit an einem früheren Teil des Patientenkollektiv (Turowski, 2007).

Unkritische Perfusionsstörung $\geq 3,4$ und $< 4,1$ Sekunden

Kritische Perfusionsstörung $\geq 4,1$ Sekunden

Entsprechend etwa einer 145-147%igen Verlängerung der normalen mittleren MTT (Kanazawa et al., 2007; Wintermark et al., 2006).

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Definition der Schwellenwerte	IV
Inhaltsverzeichnis	V
1 Ziele der Arbeit	1
2 Einleitung	2
2.1 Das Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung	2
2.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren	3
2.1.2 Klinische Präsentation	3
2.1.3 Diagnostik	4
2.1.4 Therapie	8
2.1.5 Komplikationen im Verlauf der Behandlung	11
2.2 Zerebrale Perfusionsstörungen	12
2.2.1 Definition eines verzögerten ischämischen Ereignisses (Delayed Cerebral Ischemia, DCI)	12
2.2.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer DCI	13
2.2.3 Ätiologie und Pathogenese der DCI	14
2.2.4 Diagnostik	16
2.2.5 Management und Therapieansätze der zerebralen Perfusionsstörung	22
2.2.6 Probleme im Management der zerebralen Perfusionsstörung	24
2.3 Outcome	24
3 Patienten, Material und Methoden	27
3.1 Patienten	27
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.1.2 Erhebungszeitpunkte	27
3.2 Durchführung und Aufbereitung der CT-Perfusionsuntersuchung	28
3.2.1 CT Untersuchungsprotokoll	28
3.2.2 Berechnung der CT-Perfusionsparameter	29
3.2.3 Organisation der Daten in einer relationalen Datenbank	33

3.3	Auswertung der Perfusionsdaten	35
3.3.1	Definition von Schwellenwerten der MTT	36
3.3.2	Statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	44
4.1	Patientenkollektiv	44
4.2	Lokalisation und Therapie der Aneurysmen	47
4.3	Zeitlicher Verlauf von Perfusionsstörungen	48
4.3.1	Anzahl und Verteilung der CTP-Untersuchungen	48
4.3.2	Darstellung der Perfusionsparameter als Perfusionskarten	49
4.3.3	Klassifizierungen der CTP-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf	54
4.4	Zusammenhang von frühen und späteren Perfusionsstörungen	59
4.4.1	Kontingenztafeln	60
4.4.2	Vorhersage einer späteren Perfusionsstörung	63
4.5	Optimierung des Schwellenwertes	66
5	Diskussion	69
5.1	Limitationen	76
5.2	Kritischer Ausblick	78
6	Schlussfolgerung	79
7	Literatur- und Quellverzeichnis	80
	Danksagung	
	Eidesstattliche Versicherung	

1 Ziele der Arbeit

Ein signifikantes Problem im Management der Therapie von Patienten mit Subarachnoidalblutung (SAB) liegt nach der Therapie der akuten Blutung im Umgang mit Komplikationen, und hier ganz besonders den zerebralen Perfusionsstörung. Ziel der Arbeit ist es, den prädiktiven Wert von frühen Perfusionsstörungen in Bezug auf im Verlauf auftretende Perfusionsstörungen zu untersuchen.

Dieser Arbeit wird die Hypothese zugrunde gelegt, dass es neben den im Verlauf auftretenden zerebralen Perfusionsstörungen bereits innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis zu frühen Perfusionsstörungen kommen kann, durch welche die im Verlauf auftretenden sekundären zerebralen Perfusionsstörungen vorhergesagt werden können. Eventuell kann hierdurch eine frühzeitige Therapieeskalation bei frühen Perfusionsstörungen gerechtfertigt werden.

Die primäre Fragestellung ist:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen frühen Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis und im weiteren Verlauf auftretenden Perfusionsstörungen und kann damit eine Therapieeskalation bereits bei Nachweis früher Perfusionsstörungen gerechtfertigt werden?

Zusätzlich werden folgende sekundäre Fragestellungen untersucht:

2. Wie häufig sind Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden nach dem Blutungsereignis, sogenannte frühe Perfusionsstörungen?
3. Gibt es typische Zeitphasen für das Auftreten von zerebralen Perfusionsstörungen nach dem Blutungsereignis?

Es liegen folgende Hypothesen zugrunde:

1. (Forschungshypothese ad 1): Die Ergebnisse einer früh im Krankheitsverlauf durchgeführten CT-Perfusionsuntersuchung sind ein prognostischer Faktor für im weiteren Krankheitsverlauf auftretende zerebrale Perfusionsstörungen.
2. (Forschungshypothese ad 2): Frühe Perfusionsstörungen sind häufig.
3. (Forschungshypothese ad 3): Es gibt typische Zeitphasen für das Auftreten von Perfusionsstörungen nach SAB.

2 Einleitung

2.1 Das Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung

Die zerebrale Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert durch den Austritt von Blut in den nierenwassergefüllten Raum zwischen der Pia mater, der innersten Hirnhaut, und der darüber liegenden Arachnoidea („Spinnenhaut“). Sie ist für 6-10% aller Schlaganfälle verantwortlich und stellt einen medizinischen Notfall dar. Im Median versterben 8,3% (0,0 – 18,2%) der Patienten, bevor sie das Krankenhaus erreichen (Ingall et al., 2000; Nieuwkamp et al., 2009).

Bei 85% der Patienten liegt die Ursache für eine Subarachnoidalblutung in der plötzlichen Ruptur einer vorbestehenden pathologischen Aussackung eines arteriellen Blutgefäßes der Hirnbasis, einem sogenannten Aneurysma (aneurysmatische Subarachnoidalblutung, aSAB) (van Gijn, Rinkel, 2001).

Die idiopathische, zumeist um Mittelhirn und Pons lokalisierte perimesencephale Subarachnoidalblutung (pSAB) liegt mit 10% der Fälle an zweiter Stelle. Eine arterielle Blutungsquelle ist hierbei nicht nachzuweisen, die pSAB ist vermutlich durch eine venöse Blutung bedingt. Die Prognose ist insgesamt gut, erneute Blutungen oder neurologische Defizite sind im Vergleich mit der aneurysmatischen SAB selten (Dalyai et al., 2013).

Weitere, seltenere Ursachen umfassen unter anderem die intrakranielle Dissektion eines Blutgefäßes, arteriovenöse Malformationen, mykotische Aneurysmen, hypophysäre Schlaganfälle, Gerinnungsstörungen, Brückenvenenthrombosen, Kokainabusus, Traumen oder die Ruptur zervikaler/spinaler Aneurysmen (Marder et al., 2014; Rinkel et al., 1993; van Gijn, Rinkel, 2001).

Der Krankheitsverlauf wird häufig durch Komplikationen erschwert. Die Mortalität in den ersten 30 Tagen liegt bei etwa 20-45% (Lee et al., 2014a) und 25-50% der Betroffenen versterben innerhalb der ersten 6 Monate nach Blutungsereignis.

Die therapeutischen Optionen umfassen die operative oder endovaskuläre Behandlung des Aneurysmas. Nach der Therapie des Aneurysmas ist die sekundäre Mortalität maßgeblich durch zerebrale Perfusionsstörungen und Infarkte bestimmt. In 33% der Fälle ist die Lebensqualität der Überlebenden durch neurologische Defizite eingeschränkt (Hop et al., 1997) und nur 33% der Patienten nehmen den vormals ausgeübten Beruf wieder auf (Rinkel, Algra, 2011).

In dieser Arbeit wird die zerebrale Perfusion nach spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung untersucht.

2.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren

Die Inzidenz der SAB variiert regional. Unter Ausschluss der Extremausprägungen liegt die weltweite Inzidenz bei 9,1 Fällen pro 100.000 Personen-Jahren. Im Zeitraum von 1962 bis 2007 wurde eine geringe Abnahme von 0,6% verzeichnet. Finnland und Japan (mit einer 2,2 und 2,5-fach erhöhten), sowie Süd- und Zentral-Afrika (mit einer 2,2-fach niedrigeren Inzidenz) wurden in der Berechnung der weltweiten Inzidenz nicht berücksichtigt (de Rooij et al., 2007; Linn et al., 1996).

Studien zeigen eine stetige Zunahme der Inzidenz mit dem Alter, wobei in der Altersgruppe von 25 bis 45 Jahre Männer und in der Altersgruppe von 55 bis 85 Jahre Frauen jeweils signifikant häufiger betroffen sind als das jeweils andere Geschlecht (de Rooij et al., 2007).

Als Risikofaktoren für die Subarachnoidalblutung wurden primär Rauchen, arterieller Hypertonus und Alkoholabusus identifiziert (Feigin et al., 2005b). Weiterhin werden Kokainkonsum, positive Familienanamnese sowie autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankungen diskutiert (Ruigrok et al., 2001). Die Gründe für die deutlich erhöhten Inzidenzen in Finnland und Japan sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden, neben genetischen Faktoren, die allgemein ältere Population Japans sowie die hohe Prävalenz von Nikotinabusus, arteriellem Hypertonus und chronischem Alkoholabusus in Finnland (de Rooij et al., 2007).

2.1.2 Klinische Präsentation

Die klassischen Leitsymptome der SAB umfassen einen blitzartig einsetzenden, extrem starken Vernichtungskopfschmerz („so schlimm wie noch nie“) mit Übelkeit und Erbrechen, Eintrüben bis zur Bewusstlosigkeit, Nackenschmerzen und Photophobie.

In der körperlichen Untersuchung können retinale Einblutungen, ein Meningismus, ein herabgesetzter Bewußtseinsgrad sowie fokale neurologische Ausfälle diagnostiziert werden (Suarez et al., 2006; van Gijn, Rinkel, 2001).

Von der retinalen Einblutung ist das Terson Syndrom zu differenzieren, welches sich als präretinale Glaskörpereinblutung im Zuge einer intrakraniellen Druckerhöhung manifestieren kann.

Das Terson Syndrom ist ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität (McCarron, 2004; Medele et al., 1998).

Dem eigentlichen Blutungsereignis können sogenannte Warnblutungen („*warning leaks*“) mit ähnlichen Symptomen in milderer Ausprägung vorausgehen. *Warning leaks* treten in 10% bis 43% der Fälle mehrere Tage oder Wochen vor dem Ereignis auf und werden aufgrund der geringen Spezifität des Symptoms Kopfschmerz häufig als Migräne oder Spannungskopfschmerz missinterpretiert (Kowalski et al., 2004; Polmear, 2003).

2.1.3 Diagnostik

Bei Aufnahme erfolgt eine Abschätzung der klinischen Beeinträchtigung des Patienten anhand international etablierter Skalen.

Die Glasgow Coma Scale (GCS) erlaubt eine schnelle Abschätzung des Bewusstseinszustandes eines Patienten anhand festgelegter Kriterien (Tabelle 1). Die Einteilung der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS, Tabelle 2) (Teasdale et al., 1988) dient zur weiteren Abschätzung des klinischen Schweregrades einer SAB. Die WFNS-Einteilung basiert auf der GCS und auf der Präsenz von fokalen neurologischen Defiziten wie einer Aphasie oder einer Hemiparese. Die vormals gebräuchliche Einteilung nach Hunt & Hess wird zunehmend durch die WFNS Skala abgelöst.

Der WFNS-Grad bei Aufnahme des Patienten ist die Grundlage für das weitere klinische Management des Patienten.

Aktion	Punktzahl
Augen öffnen	
Spontan	4
Auf Ansprache	3
Auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	
Gezielt auf Aufforderung	6
Gezielt auf Schmerzreiz	5
Ungezielte Abwehr bei Schmerzreiz	4
Beugesynergismen bei Schmerzreiz	3
Strecksynergismen bei Schmerzreiz	2
Keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
Verbale Leistung	
Orientiert zur Person, zum Ort und zur Zeit	5
Verwirrte Antworten	4
Inadäquate Wortwahl in den Antworten	3
Unverständliche Laute	2
Keine	1

Tabelle 1: Kriterien der Glasgow Coma Scale (GCS). Die maximale Punktzahl für einen wachen, orientierten und adäquaten Patienten beträgt 15 Punkte, die minimal erreichbare 3.

WFNS-Grad	GCS	Fokales Defizit
I	15	Nein
II	13-14	Nein
III	13-14	Ja
IV	7-12	Ja oder Nein
V	3-6	Ja oder Nein

Tabelle 2: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) - Gradeinteilung des klinisches Schweregrades bei SAB.

2.1.3.1 Computertomographie

Zur Sicherung der Diagnose einer Subarachnoidalblutung wird umgehend eine Bildgebung durchgeführt, vorzugsweise eine Computertomographie (CT) ohne Kontrastmittel. Das extravasale Blut im Subarachnoidalraum erscheint in der CT hyperdens. Die CT dient außerdem dem

Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen, wie zum Beispiel Parenchymblutungen, Infarkten oder Tumoren.

Die CT ist eine schnelle, sensitive und spezifische Methode zum Nachweis einer Subarachnoidalblutung. In einer prospektiven, multizentrischen Studie (n = 3.132, davon 240 mit einer SAB) wurden eine Sensitivität von 92,9% (95%-Konfidenzintervall: 89,0-95,5%) und Spezifität von 100% erreicht (95%-Konfidenzintervall: 99,9-100%). Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Blutungsereignis wurde eine Sensitivität und Spezifität von 100% erreicht. Im weiteren Verlauf nehmen Sensitivität und Spezifität der Untersuchung ab, da die Blutung zunehmend resorbiert wird (Perry et al., 2011).

In der Universitätsklinik Düsseldorf wird eine modifizierte Variante der CT-Graduierung nach Fisher verwendet (Tabelle 3), welche dem heutigen CT-Auflösungsvermögen angepasst wurde. Die ursprünglich 1980 veröffentlichte Einteilung wurde eingeführt, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vasospasmen abzuschätzen (Fisher et al., 1980).

Fisher Grad	Einteilung
0	Kein Blut sichtbar
1	Lokaler dünner Blutfilm
2	Diffuse dünne SAB (< 1 mm)
3	Zisternale Tamponade (>1 mm, lokal oder diffus)
4	Intraparenchymatöse oder –ventrikuläre Einblutung mit oder ohne SAB

Tabelle 3: Modifizierte Variante der CT-Graduierung der Subarachnoidalblutung nach Fisher.

2.1.3.2 Liquorpunktion

Eine weitere Methode zum Nachweis einer Subarachnoidalblutung ist die Liquorpunktion. Sollte das Blutungsereignis mehr als eine Woche zurückliegen, bietet die native CT-Untersuchung nur noch eine Sensitivität von 50%. In einer Liquorprobe gelingt der Nachweis einer SAB noch bis zu 2 Wochen später (Cruickshank et al., 2008).

Wenn die Konstellation der Symptome nach einer negativen CT-Untersuchung weiterhin auf eine SAB hinweist, wird die Liquorpunktion ergänzend durchgeführt. Dazu wird auf Höhe der lumbalen Wirbelsäule eine Nervenwasserprobe gewonnen.

Das im Rahmen der Subarachnoidalblutung freigesetzte Blut muss von einer durch die Punktion bedingten Einblutung in den Liquor differenziert werden, welche eine SAB vortäuschen kann.

Dazu kann zum einen eine Mehrgläser-Probe durchgeführt werden: Nimmt die Anzahl der Erythrozyten von Probe zu Probe ab, ist eine Einblutung im Rahmen der Punktion wahrscheinlich. Bei einer gleichbleibenden Anzahl liegt eine SAB vor. Eine weitere Methode basiert auf dem Nachweis von Blutabbauprodukten im Liquor. Die im Rahmen einer Subarachnoidalblutung in den Liquor übergetretenen Erythrozyten zerfallen, wobei das freigesetzte Hämoglobin beim Vorgang des Blutabbaus in Bilirubin umgewandelt wird. Dieses verursacht eine gelbliche, sogenannte xanthochrome Färbung des Liquors. 12 Stunden nach Blutungsereignis ist eine ausreichende Menge Bilirubin vorhanden, um nachgewiesen zu werden. Der Liquor wird zentrifugiert, um die zellulären Bestandteile und somit auch frisches Blut abzutrennen. Der visuellen Inspektion der Probe ist eine Spektrophotometrie vorzuziehen, wobei allerdings die Betrachtung vor einem weißen Hintergrund durch einen erfahrenen Untersucher ausreichend sein kann (Cruickshank et al., 2008).

Im Gegensatz zu der CT ist diese Untersuchung invasiv und kann die Lokalisation der Blutung nicht eingrenzen. Komplikationen sind sehr selten, jedoch bei einem invasiven Vorgehen naturgemäß nicht auszuschließen. Bei einer Liquorpunktion kann es zum Beispiel zu Kopfschmerzen oder einem Liquorlecksyndrom kommen (Doherty, Forbes, 2014).

Bei einer negativen CT und negativen Liquorpunktion ist eine Subarachnoidalblutung ausgeschlossen (Perry et al., 2008).

2.1.3.3 Computertomographische oder Digitale Subtraktions-Angiographie

Wurde mittels CT oder Liquorpunktion eine Subarachnoidalblutung diagnostiziert, muss zur weiteren Therapieplanung die Blutungsquelle durch eine Gefäßdarstellung (Angiographie) lokalisiert werden. Dazu kann sowohl eine kontrastmittelgestützte CT-Angiographie (CTA) oder eine invasive Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) dienen. Die DSA ist der Gold-Standard und erlaubt neben der diagnostischen selektiven Darstellung der Hirngefäße auch eine Therapie. Nach Punktion einer Arteria femoralis communis wird ein Katheter unter Röntgendurchleuchtung bis in die Halsgefäße vorgeführt. Zur Darstellung der Gefäße wird während der Injektion von Kontrastmittel eine Serie von Röntgenbildern erstellt.

21-36% aller Patienten weisen multiple Aneurysmen auf (Weir, 2002), dementsprechend müssen alle relevanten Gefäße untersucht werden. Es erfolgt eine Darstellung des Circulus willisii und der abhängigen Gefäße über die paarigen Arteriae carotides internae sowie Arteriae vertebrales.

Sollte in der initialen Gefäßdarstellung kein Aneurysma nachweisbar sein, ist eine erneute Angiographie 7 bis 14 Tage nach Blutungsereignis anzustreben. Ist wiederum keine Blutungsquelle nachweisbar, sind weitere Differentialdiagnosen, wie zum Beispiel spinale vaskuläre Malformationen, in Betracht zu ziehen (Suarez et al., 2006). Bei einer eindeutigen umschriebenen perimesencephalen Subarachnoidalblutung ist eine zweite Angiographie nicht notwendig, in der Zukunft könnte auch die CT-Angiographie als ausreichend angesehen werden.

Ist eine DSA zum gegebenen Zeitpunkt nicht möglich, kann zur Überbrückung eine nicht-invasive, kontrastmittelgestützte CT-Angiographie durchgeführt werden. Die möglichen Komplikationen sind auf die Folgen der Kontrastmittelgabe beschränkt, jedoch besteht keine Interventionsmöglichkeit. Sensitivität und Spezifität der CTA sind ab 2 mm Aneurysmadurchmesser vergleichbar mit der DSA (Jayaraman et al., 2004), jedoch von der Erfahrung der Betrachter abhängig (Hochberg et al., 2011).

2.1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT spielt in der Akutdiagnostik der Subarachnoidalblutung eine untergeordnete Rolle, obwohl die MRT einige Tage nach dem Blutungsereignis sensitiver als die CT ist (Verma et al., 2013). Die CT wird bevorzugt, da sie besser verfügbar ist, bei womöglich intubierten Patienten logistisch einfacher zu realisieren ist und insgesamt eine ausreichend hohe Sensitivität aufweist. Außerdem ist die CT im Vergleich zu der MRT deutlich weniger anfällig für Artefakte, welche zu einer Fehldiagnose führen könnten.

Die MRT wird bei nicht eindeutig perimesencephalen Subarachnoidalblutungen eingesetzt, wenn keine Blutungsquelle in CT oder DSA identifiziert werden kann und weitere Differentialdiagnosen abgeklärt werden müssen.

2.1.4 Therapie

Die Therapie einer Subarachnoidalblutung umfasst im ersten Schritt eine kardiovaskuläre Stabilisierung und Sicherung der Atemwege, gegebenenfalls durch Intubation und maschinelle Beatmung. Eine unmittelbare Verlegung in eine spezialisierte Klinik ist anzustreben.

Die primären Therapieziele umfassen den Verschluss der Blutungsquelle, die Prävention einer erneuten Blutung, die Vermeidung von zerebralen Perfusionsstörungen und die Behandlung von medizinischen und neurologischen Komplikationen (Suarez et al., 2006). Therapeutische Optio-

nen zum Verschluss des Aneurysmas umfassen die operative oder endovaskuläre Aneurysmabehandlung. Die Entscheidung für eines der beiden Verfahren sollte durch ein erfahrenes, interdisziplinäres Team aus vaskulären Neurochirurgen und interventionellen Neuroradiologen getroffen werden. Gleichzeitig sollte eine Therapie zur Vermeidung von erneuten Blutungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis erfolgen (Whitfield, Kirkpatrick, 2001).

Vor und nach einer therapeutischen Intervention erfolgt eine Überwachung auf einer möglichst neurologisch spezialisierten Intensiv- oder *Intermediate Care Station*. Der Aufenthalt kann sich über wenige Tage bis hin zu mehreren Wochen erstrecken.

2.1.4.1 Operative Aneurysmabehandlung

Im Rahmen des mikrochirurgischen Vorgehens wird das Aneurysma nahe der Basis mittels eines *Clips* verschlossen. Synonym wird der Ausdruck „*Clipping*“ verwendet. Dabei darf weder das Trägergefäß eingeeengt werden, noch darf der *Clip* so weit vom Trägergefäß entfernt platziert werden, dass ein Rest des Aneurysmas perfundiert wird. In letzterem Fall besteht die Gefahr, dass selbst kleine Aneurysmaanteile wiederum expandieren und Jahre später erneut rupturieren.

2.1.4.2 Endovaskuläre Aneurysmabehandlung

Das Ziel der endovaskulären Therapie ist der Ausschluss des Aneurysmas von der Blutzirkulation durch das Trägergefäß. Ein Aneurysma muss eine geeignete Konfiguration und Ausrichtung aufweisen, um dieser Therapieform zugänglich zu sein. Dazu muss eine Kante als Wiedergelager für die *Coils* vorliegen, so dass diese nicht in das Trägergefäß dislozieren können.

Zur Okklusion wird im Rahmen einer Angiographie ein Mikrokatheter in dem Aneurysma platziert, über den Platinspiralen (*Coils*) in das Aneurysma eingebracht werden. Im Normalfall werden multiple *Coils* benötigt, um das Aneurysma vollständig aus der Blutzirkulation auszuschalten. Für komplexe Fälle stehen unterschiedliche Alternativen unter Zuhilfenahme von Stents und / oder Ballons zur Verfügung (sogenanntes *Remodeling*).

Das großangelegte, prospektive International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) zeigte, dass ein endovaskuläres Vorgehen im vorderen Kreislauf zu bevorzugen ist, wenn das Aneurysma sowohl chirurgisch als auch endovaskulär gut behandelbar ist. Im Langzeitverlauf mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren ist jedoch die Gefahr einer erneuten Blutung in

der Gruppe der *Coiling*-Patienten geringfügig erhöht. Demgegenüber ist die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der *Clipping*-Patienten signifikant niedriger (Molyneux et al., 2009; 2005; 2002). In der hinteren Zirkulation wurde dem endovaskulären Vorgehen bereits vor den Ergebnissen des ISAT der Vorzug gegeben.

In der neuropsychologischen Zweitauswertung (N-ISAT) wurde 12 Monate nach Blutungsereignis eine signifikant seltener vorhandene kognitive Leistungsminderung in der *Coiling*-Gruppe festgestellt (Scott et al., 2010). Weitere größere retrospektive Studien bestätigen die relative Überlegenheit des endovaskulären Vorgehens (Li et al., 2013; McDonald et al., 2014). Zusätzlich weisen erste Arbeiten auf ein weiter verbessertes *Outcome* durch den Einsatz von beschichteten *Coils* hin (White et al., 2011).

2.1.4.3 Supportive Therapie und Überwachung

Eine engmaschige Kontrolle und Einstellung des Blutdrucks ist notwendig. Bis zu der Behandlung des Aneurysmas wird ein mittlerer arterieller Blutdruck von 60-90 mmHg empfohlen, um das Risiko einer erneuten Blutung zu senken (Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012), wobei die Re-Rupturen durch systolische Blutdruckspitzen begünstigt werden. Zu niedrige Blutdrücke können allerdings die zerebrale Durchblutung kompromittieren (Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Glucocorticoide können zur Reduktion von Kopfschmerzen und Nackensteife eingesetzt werden, wobei eine prophylaktische Gabe nicht empfohlen ist (Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Verlässliche Daten zu Effekten hinsichtlich der Therapie einer Subarachnoidalblutung liegen bislang nicht vor (Feigin et al., 2005a).

Darüber hinaus wird die übliche Routine einer intensivmedizinischen Behandlung zur Prophylaxe von Stressulcera des Magens, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien angewandt.

Etablierte Standards zur Neuroprotektion umfassen die Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämie, Hyponatriämie und Fieber. Bei Fieber ist eine Fokussuche und gegebenenfalls Therapie des Entzündungsfokus nötig.

Es sollte eine möglichst reizarme Umgebung hergestellt werden, gegebenenfalls ist eine Sedierung und Analgesie sinnvoll.

Eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes und ein damit einhergehender plötzlicher Anstieg des Blutdruckes sollte vermieden werden. Dazu werden Bettruhe, Laxanzien und Antiemetika eingesetzt.

Eine Antikoagulation ist vor Therapie eines rupturierten Aneurysmas kontraindiziert, jedoch ist der Zustand nach einer stattgehabten Subarachnoidalblutung generell als prothrombogen einzustufen und somit ist eine Vermeidung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien notwendig. Die Thromboseprophylaxe kann nach der Aneurysmabehandlung durch Kompressionsstrümpfe und subkutane Heparinungen gewährleistet werden.

Ferner kann die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva erwogen werden, jedoch ist der Evidenzgrad niedrig.

2.1.5 Komplikationen im Verlauf der Behandlung

Eine erneute Blutung ist relativ häufig und kann in bis zu 5-10% in den ersten 72 Stunden nach der Initialblutung auftreten. Die Wahrscheinlichkeit beträgt am ersten Tag 4%, in den folgenden 13 Tagen täglich jeweils 1,5%. Erneute Blutungen treten vermehrt bei Patienten mit einer höhergradigen SAB, großen Aneurysmen, stattgehabten Warnblutungen und Katheterintervention in den ersten 3 Stunden nach Blutungsereignis auf (Diringer et al., 2011).

In der akuten Phase entwickelt sich in etwa 25% der Fälle ein symptomatischer obstruktiver Hydrozephalus, da die Liquorabflusswege durch die Blutung komprimiert oder verklebt werden. Gegebenenfalls ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) nötig. Im weiteren Verlauf kann ein kommunizierender Hydrozephalus entstehen, bedingt durch einen toxischen Effekt der extravasalen Blutabbauprodukte. Eine weitere Indikation für die EVD kann bei einer größeren intraventrikulären Blutansammlung vorliegen. Letztlich kann die Anlage einer EVD, abhängig von der initialen klinischen Präsentation, als prophylaktische Maßnahme oder zur invasiven Hirndruckmessung erwogen werden (WFNS Grad IV bis V).

In den Tagen 3 bis 14 nach Blutungsereignis kann es zu Vasospasmen und zerebralen Perfusionsstörungen kommen, welche zu sogenannten verzögerten ischämischen neurologischen Defiziten führen können. Deren Vermeidung, Diagnose und Management sind wichtige Bestandteile des weiteren Krankheitsverlaufes (siehe Abschnitt 2.2). Weitere Gründe für verzögert auftretende neurologische Defizite sind ein Hydrozephalus, Hypoxie, ein Hirnödem, Fieber, Krampfanfälle (Status epilepticus) und Elektrolytentgleisungen.

Bei SAB Patienten liegt häufig eine Natriurese und konsekutive Hyponatriämie mit Hypovolämie vor. Teilweise besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Vasospasmen, wobei die Pathogenese noch nicht verstanden ist. Dementsprechend ist eine Überwachung des Elektrolythaushalts sowie eine Ein- und Ausfuhrbilanzierung mit entsprechendem Management sinnvoll.

Im Verlauf können kardiale Arrhythmien und in bis zu 50% der Fälle EKG-Veränderungen auftreten, welche eine engmaschige Überwachung bedingen. In einigen Fällen können die EKG-Veränderungen einen akuten Myokardinfarkt vortäuschen (Chatterjee, 2011).

2.2 Zerebrale Perfusionsstörungen

Im Rahmen einer Subarachnoidalblutung kommt es im Verlauf häufig zu einer neurologischen Verschlechterung, zumeist auf der Basis von verzögerten ischämischen Ereignissen (*Delayed Cerebral Ischemia*, DCI), Vasospasmen, Hydrozephalus, Fieber, zerebralem Ödem oder Elektrolytentgleisungen.

Eine DCI entwickelt sich typischerweise zwischen Tag 4 und 14 nach Blutungsereignis (van Gijn et al., 2007). Die neurologischen Defizite können reversibel oder – nach einem zerebralen Infarkt – irreversibel sein. Der DCI liegen zerebrale Perfusionsstörungen zugrunde, welche durch ein multifaktorielles Geschehen ausgelöst werden. Nach erfolgter Therapie des rupturierter Aneurysmas ist die DCI der Hauptgrund für eine sekundäre Morbidität. Ein engmaschiges *Monitoring* zur möglichst frühzeitigen Erkennung einer DCI ist notwendig, um minderperfundierte, jedoch noch nicht infarzierte Areale des Gehirns durch eine Verbesserung der Perfusion erhalten zu können. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten liegt die Rate irreversibler Infarkte in einer Größenordnung von 23% (Shimoda et al., 2001), die einer DCI in den ersten zwei Wochen nach Blutungsereignis bei 30% (Roos et al., 2000).

2.2.1 Definition eines verzögerten ischämischen Ereignisses (Delayed Cerebral Ischemia, DCI)

Die Definitionen der DCI in der Literatur sind uneinheitlich. Seitens einer internationalen, multidisziplinären Studiengruppe (Vergouwen, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, 2011; Vergouwen et al., 2010) wurde die folgende Definition vorgeschlagen:

Klinische Verschlechterung aufgrund einer DCI:

- Fokales neurologisches Defizit (Hemiparese, Aphasie, Apraxie, Hemianopsie oder Neglect)
- ODER Verschlechterung auf der Glasgow Coma Scale um mindestens 2 Punkte insgesamt oder in einer der Kategorien
- Mindestens eine Stunde andauernd
- Auftreten nicht im direkten Zusammenhang mit bzw. als Folge der Aneurysmabehandlung oder anderer Komorbiditäten

Neben dem funktionellen *Outcome* als Endpunkt für klinische Studien wird folgende Definition des „Endpunktes zerebraler Infarkt auf Basis einer DCI“ vorgeschlagen:

- Nachweis eines Infarktareals
 - in CT oder MRT innerhalb von 6 Wochen nach SAB
 - oder in der letzten CT- oder MRT-Bildgebung vor dem Tod innerhalb von 6 Wochen nach SAB
 - oder in einer Autopsie
- Innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Aneurysmabehandlung kein Nachweis des Infarkts in CT oder MRT
- Kein kausaler Zusammenhang mit der Aneurysmabehandlung
- Ausschluss von Defekten im Rahmen von Ventrikeldrainagenanlagen

2.2.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer DCI

De Rooij et al. untersuchten 2013 in einem systematischen Review klinische, laborchemische und radiologische Prädiktoren zur Vorhersage einer DCI (de Rooij et al., 2013). Die Autoren definierten einen Grad der Evidenz basierend auf der Konsistenz und Relevanz der Odds Ratios verschiedener Studien anhand von Schwellenwerten und statistischer Signifikanz. Sollten zumindest drei als hochqualitativ definierte Studien in einer Einschätzung übereinstimmen, wird eine hohe Evidenz angenommen, mehr als zwei Studien sprechen für eine mittlere Evidenz.

Prognostisch ungünstige Faktoren für das Auftreten einer DCI sind mit hoher Evidenz Rauchen, große Menge subarachnoidalen Blutes sowie ein schlechter Allgemeinzustand bei Einlieferung in das Krankenhaus. Diabetes mellitus, ein „frühes systemisches entzündliches Antwort-Syndrom“ (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), Hyperglykämie und ein Hydrozephalus weisen als Risikofaktoren einen mittleren Evidenzgrad auf. Geschlecht, das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und andere Faktoren haben nur einen geringen Evidenzgrad.

Die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas hat mit hoher Evidenz keinen Vorhersagewert für das Entstehen einer DCI. Eine Aspirineinnahme, arterieller Hypertonus bei Aufnahme, die Größe des Aneurysmas, die Laborparameter Hämatokrit sowie Leukozyten- und Thrombozytenzahl sind ebenfalls keine Prädiktoren für das Auftreten einer DCI, wobei hier eine mittlere Evidenz vorliegt.

Alter, kardiovaskuläres Risikoprofil, Statineinnahme, Kokainabusus sowie EKG-Veränderungen werden als Faktoren für eine Prognose kontrovers diskutiert. Die Bedeutung einer Statineinnahme wird derzeit in einer großangelegten Studie untersucht (Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage (STASH): a Multicentre Randomised Controlled Clinical Trial, NCT00731627, clinicaltrials.gov).

2.2.3 Ätiologie und Pathogenese der DCI

Aktuell wird ein multifaktorielles Geschehen für das Entstehen einer DCI verantwortlich gemacht, welches jedoch noch nicht vollständig verstanden ist (Østergaard et al., 2013).

In der Vergangenheit wurde das Auftreten einer angiographisch sichtbaren oder dopplersonographisch fassbaren krampfartigen Verengung eines Gefäßes (Vasospasmus) als eindeutiger Prädiktor für das Auftreten einer DCI gewertet und dementsprechend aggressiv therapiert. Der Begriff Vasospasmus beschreibt ausschließlich die Verengung arterieller Gefäße und wird in der derzeitigen Literatur als angiographisch sichtbare Verengung weiter spezifiziert. Geht damit eine neurologische Symptomatik einher, besteht definitionsgemäß ein symptomatischer Vasospasmus.

Radiologisch sichtbare, also makroskopische Vasospasmen sind jedoch nur bei etwa 30% der Patienten mit DCI nachzuweisen. Gleichzeitig entwickeln nur 30% der Patienten mit sichtbaren Vasospasmen eine DCI (Dankbaar et al., 2009). Das Auftreten eines sichtbaren Vasospasmus ist nicht mit dem klinischen *Outcome* korreliert (Dankbaar et al., 2009; Rabinstein et al., 2004). Dementsprechend besteht zwischen sichtbaren Vasospasmen und einer DCI keine unmittelbare Kausalitätsbeziehung. Ein angiographisch darstellbarer makroskopischer Vasospasmus ist keinesfalls als alleiniger Auslöser einer DCI zu sehen, es kann jedoch eine multifaktorielle Koinzidenz vorliegen.

Die Regulation der zerebralen Perfusion findet auf der Ebene der Arteriolen statt, welche auf Grund ihres geringen Durchmessers angiographisch nicht dargestellt werden können (siehe Abschnitt 2.2.4.3, Seite 17). Liegt auf dieser Ebene ein Vasospasmus vor, kann es zu einer Stö-

rung in der Perfusion und konsekutiven Minderperfusion des Gewebes kommen. Die Perfusionsregulation durch diese kleinen Gefäße kann durch eine CT-Perfusionsuntersuchung indirekt erfasst werden (siehe Abschnitt 2.2.4.5, Seite 18). Zusammen mit weiteren Kofaktoren können die Störungen in der Perfusion zu einer DCI führen.

Unter anderem setzt der hämolytische Zerfall des extravasalen Blutes im Subarachnoidalraum Substanzen frei, welche über verschiedene Mechanismen zu einer DCI beitragen können. Beispielsweise kommt es durch den Zerfall von Erythrozyten zu einem Anstieg von Kalium, während die Stickstoffmonoxid (NO) Konzentration abgesenkt wird. In dieser Kombination wird gleichzeitig der Effekt von vasokonstriktorisches Faktoren begünstigt und der Effekt von Vasodilatoren behindert.

Im Rahmen einer Subarachnoidalblutung können in der grauen Substanz transiente Depolarisationswellen von Neuronen und Gliazellen beobachtet werden, die sogenannte *spreading depolarization*. Tierexperimentell kann diese durch eine Vielzahl von Faktoren, zum Beispiel Kalium, Glutamat, Inhibitoren der Natriumpumpe, einen Status epilepticus, Hypoxie, Hypoglykämie und Ischämie ausgelöst werden. Während einer *spreading depolarization* kommt es zu einem nahezu vollständigen Potentialausgleich von Intra- und Extrazellularraum und Anschwellen der betroffenen Neurone inklusive Dendriten im Rahmen eines zytotoxischen Ödems. Eine physiologische Reaktion auf die *spreading depolarization* umfasst einen initial für ein bis zwei Minuten erhöhten Blutfluss (*spreading hyperemia*), um die Clearance des Extrazellularraumes zu gewährleisten, gefolgt von einer milden Vasokonstriktion mit einer Herabsetzung des regionalen Blutflusses um etwa 20 bis 30% (*spreading oligemia*) über ein bis zwei Stunden. Unter den beschriebenen pathologischen Bedingungen kann es zu einer inversen Reaktion kommen, bei der die initiale Depolarisation zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion und somit einer deutlich verminderten Blutversorgung führt. Dadurch ist nun die Repolarisationsfähigkeit der Zellen herabgesetzt und es kann zu einem Teufelskreis aus Ischämie und *spreading depolarization* kommen. Im Rahmen der Perfusionsstörung wird die Repolarisation der Zellmembranen weiter erschwert und es kann schlussendlich zu einem Untergang des Gewebes kommen (*spreading ischemia*). Dabei kann eine Depolarisationswelle an verschiedenen Orten unterschiedliche Reaktionen hervorrufen, je nach den lokalen Gegebenheiten. Eine *spreading depolarization* ist ursächlich nicht auf die Subarachnoidalblutung limitiert, sondern tritt auch im Rahmen von malignen Infarkten, Migräne und Schädel-Hirn-Traumen auf (Dreier et al., 2013; Dreier, 2011).

Des Weiteren werden die Einflüsse von lokalen Entzündungsgeschehen und Mikrothromben in die Modelle des Entstehens einer DCI miteinbezogen (Macdonald, 2014; Østergaard et al., 2013).

2.2.4 Diagnostik

Die DCI ist eine Ausschlussdiagnose. Andere Ursachen wie zum Beispiel ein Hydrocephalus, eine Infektion oder eine Hyponatriämie werden mittels einer multimodalen Diagnostik ausgeschlossen, welches neben der klinischen Beurteilung und Überwachung der laborchemischen Parameter auch bildgebende Verfahren wie die transcranielle Dopplersonographie (TCD), digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder CT-gestützte Perfusionsbildgebung (CTP) heranzieht.

2.2.4.1 Klinische Beurteilung

Aufgrund der hohen Inzidenz von Komplikationen werden SAB Patienten engmaschig überwacht. In regelmäßigen Abständen wird der Patient anhand neurologischer Untersuchungen und gängiger Skalen (z.B. der GCS) in Hinblick auf fokalneurologische Defizite beurteilt, um rechtzeitig auf Veränderungen reagieren zu können. Dabei muss beachtet werden, dass die Diagnose einer klinischen Verschlechterung zum Beispiel aufgrund einer DCI nach den durch Vergouwen et al. definierten Kriterien (siehe Abschnitt 2.2.1, Seite 12) bei komatösen und sedierten Patienten erschwert bis unmöglich ist.

Die klinische Beurteilung ist eine sehr sensitive Methode und häufig Anlass zur Eskalation des *Monitoring* und gegebenenfalls der Therapie.

2.2.4.2 Transcranielle Dopplersonographie

Indirekte Hinweise auf einen Vasospasmus können in einer nicht-invasiven transcraniellen Dopplersonographie (TCD) erhoben werden.

Eine Flussgeschwindigkeit von weniger als 120 cm/s in der A. cerebri media spricht gegen, eine Geschwindigkeit von mehr als 200 cm/s für das Vorliegen eines Vasospasmus. Zur Erhöhung der Spezifität der Doppleruntersuchung dient der Lindegaard-Index, errechnet durch den Quotient aus der mittleren Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media und der hochzervikalen A. carotis interna. Nimmt der Quotient einen Wert von ≥ 3 an, gilt dies als Hinweis auf einen Vasospasmus. Werte von ≥ 6 sprechen für einen schweren Vasospasmus (Lindegaard et al., 1988). Letztlich spricht auch die Zunahme der Flussgeschwindigkeit über mehrere Verlaufsuntersuchungen für einen Vasospasmus. Dementsprechend sollten täglich mehrere TCD-Untersuchungen durchgeführt werden. Die TCD gilt als spezifische, jedoch wenig sensitive

Untersuchung im Vergleich zu der Digitalen Subtraktions-Angiographie (siehe Abschnitt 2.2.4.3). Die A. cerebri anterior und A. cerebri posterior können durch die TCD nicht hinreichend beurteilt werden.

Die TCD ist aufgrund der fehlenden Strahlenexposition ein sehr gutes Instrument für engmaschige Kontrollen. Die Untersuchung ist kostengünstig, kann am Patientenbett durchgeführt werden und ist gut verfügbar.

Nachteilig ist die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers, welche Sensitivität und Spezifität beeinflussen. Außerdem weisen nicht alle Patienten ein ausreichend großes Knochenfenster („Schallfenster“) im Os temporale zur Beurteilung der Gefäße der Hirnbasis auf. Schlussendlich kann nur die A. cerebri media hinlänglich beurteilt werden (Sloan et al., 2004).

Auffällige Befunde in der Dopplersonographie werden in der Regel als Anlass zur weiteren Eskalation der Diagnostik genommen.

2.2.4.3 Digitale Subtraktions-Angiographie

Lange Zeit wurde die kontrastmittelgestützte Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) als Methode der Wahl zur Diagnose zerebraler Perfusionsstörungen nach SAB angesehen, in der direkt die Weite des Gefäßlumens abgebildet werden kann. Dazu wird prinzipiell wie in Abschnitt 2.1.3.3 und 2.1.4.2 bereits beschrieben vorgegangen. Methodisch bedingt ist die DSA in der Lage, Gefäße ab einem Innendurchmesser von minimal 500 μm zu erfassen (Anxionnat et al., 1998). Somit werden Kaliberschwankungen größerer Gefäße erfasst, jedoch werden die Arteriolen mit einem Durchmesser von 50-100 μm , auf deren Ebene die Perfusionsregulation des Gehirns stattfindet, nicht hinreichend dargestellt.

Zur indirekten Beurteilung einer Zirkulationsstörung kann die Kontrastmittelpassage durch das Hirnparenchym visuell evaluiert werden. Pathologisch ist eine Minderkontrastierung umschriebener Areale in der Phase der Parenchymkontrastierung.

Eine weitere Möglichkeit ist die Beurteilung der arteriovenösen Passagezeit. Dabei wird die Zeit von der Kontrastierung des Carotis-T bis zur Kontrastierung der ersten Brückenvene in einer Serie mit 3 Bildern pro Sekunde gemessen. In der Zeitmessung wird nur die erste Brückenvene berücksichtigt, so dass auch bei einer inhomogenen Parenchymperfusion eine formal normale arteriovenöse Passagezeit suggeriert werden kann.

Da die entscheidenden Strukturen zur Perfusionsregulation des Gehirns, die Arteriolen, nicht direkt erfasst werden können, ist die Angiographie nicht die ideale Methode, um zerebrale Zirkulationsstörungen hinreichend zu erfassen und zu quantifizieren. Ein weiterer Nachteil ist die auf Grund des hohen Aufwands schlechtere Verfügbarkeit im Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden, jedoch bietet die Angiographie den Vorteil einer direkten Interventionsmöglichkeit (siehe Abschnitt 2.2.5.3).

2.2.4.4 CT-Angiographie

Prinzipiell ist auch die CT-Angiographie in der Lage, Spasmen größerer Gefäße, also einen makroskopischen Vasospasmus, darzustellen, und kann als Alternative zur invasiven DSA genutzt werden.

Einzelne Studien haben gezeigt, dass die CTA im Vergleich mit der DSA ähnlich gut in der Lage ist, Patienten ohne (*positive predictive value* (PPV) = 94%) und mit (PPV = 100%) einem ausgeprägten makroskopischen Vasospasmus zu identifizieren. Die Übereinstimmung bei Patienten mit mildem (PPV = 54%) und moderatem Vasospasmus (PPV = 58%) ist geringer. Letztlich überschätzt die CTA das Ausmaß des Vasospasmus im Vergleich mit der DSA (Washington, Zipfel, 2011).

2.2.4.5 CT-Perfusion

Die kontrastmittelgestützte CT-Perfusion ist ein Werkzeug um die Perfusion des Gehirns zu erfassen und zu quantifizieren. Die gängigste Anwendung ist die Schlaganfalldiagnostik und die Beurteilung zerebraler Perfusionsstörungen. Weitere Einsatzmöglichkeiten umfassen die Tumorbildgebung und das Schädel-Hirn-Trauma.

Im Rahmen der CTP wird ein Kontrastmittelbolus mittels gängiger automatisierter Druckspritzen venös injiziert. Das Kontrastmittel vermischt sich mit dem Blut und führt nach Passage von Herz, Lunge, Herz und Aorta zu einem Dichteanstieg der zuführenden Gehirngefäße und dann des Hirnparenchyms, gefolgt von einem Auswaschen des Kontrastmittelbolus. Dieser Vorgang wird durch eine andauernde Akquisition repräsentativer Schichten des Gehirns dokumentiert.

Das Ergebnis ist ein Bildstapel, welcher den gesamten zeitlichen Verlauf des Kontrastmittelbolus erfasst. Das An- und Abflutungsverhalten des Kontrastmittels wird durch Dichteunterschiede erfasst. Die Dichte wird dabei in Hounsfield Einheiten (*Hounsfield Units*, HU) gemessen.

Für jeden einzelnen Bildvoxel kann so eine Zeit-Schwächungs-Kurve (*time-attenuation-curve*, TAC) aufgezeichnet werden, welche das Kontrastmittelverhalten widerspiegelt. Anhand dieser Daten können mit mathematischen Modellen Parameter zur Perfusion des Gehirns errechnet werden.

Das Untersuchungsprinzip der kranialen CT-Perfusion auf Basis der Indikatorverdünnungstheorie wurde erstmals 1980 publiziert (Axel, 1980). Wesentlich zur Bestimmung der Perfusionsparameter ist zum einen die Annahme, dass sich das Kontrastmittel vollständig mit dem Blut vermischt und somit die Kontrastmittelkonzentration Rückschlüsse auf die Blutmenge erlaubt. Zum anderen wird im Rahmen eines einfachen Kompartimentmodells angenommen, dass die Bluthirnschranke intakt ist und somit das Kontrastmittel im Sinne eines *bloodpool tracers* streng intravasal bleibt: Die gesamte arteriell eingebrachte Kontrastmittelmenge verlässt das Kompartiment, in diesem Fall den intravasalen Raum, wiederum auf venösem Wege. Das sogenannte zentrale Volumentheorem stellt den folgenden Zusammenhang zwischen der mittleren Transitzeit durch das Kompartiment (MTT), dem relativen Blutfluss (rCBF) und dem relativen zerebralen Blutvolumen her:

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF}$$

Zur Ermittlung der Perfusionsparameter erfolgt eine Entfaltung der Zeit-Schwächungs-Kurven mittels einer Singulärwertzerlegung (*Singular-Value-Decomposition*). In der Entfaltung (Deconvolutionsanalyse) ist die Dichte eine Funktion aus Konzentration und Fluss (Eastwood et al., 2002; Østergaard et al., 1996a; 1996b). Es lassen sich folgende Parameter berechnen:

- Relativer zerebraler Blutfluss (*relative cerebral blood flow*, rCBF)
 - Definiert als Blutvolumen pro Gehirnmasse pro Zeit (ml/g/min)
- Relatives zerebrales Blutvolumen (*relative cerebral blood volume*, rCBV)
 - Definiert als Blutvolumen in Bezug auf die Gehirnmasse (ml/g).
- Mittlere Transitzeit (*mean transit time*, MTT)
 - Definiert als der Quotient aus rCBV und rCBF (s). Das Ergebnis ist die Zeit, die der Kontrastmittelbolus braucht, um das Zielgewebe zu durchwandern.
- *Time to peak* (TTP)
 - Definiert als Zeit gemessen vom Start der Kontrastmittelinjektion bis zum Erreichen des Scheitelpunkts der Zeit-Schwächungs-Kurve (s)
- T_{\max}
 - Definiert als Zeit gemessen von der Passage des Kontrastmittels der Schädelbasis bis zum Erreichen des Scheitelpunkts der Zeit-Schwächungs-Kurve (s)

Die *time to peak* (TTP) ist das Zeitintervall zwischen Injektion des Kontrastmittelbolus und der höchsten gemessenen Dichte, also Kontrastmittelkonzentration, in einem Voxel. Diese Zeit schließt die Passage von der Injektionsstelle über das venöse Gefäßsystem, das rechte Herz, die Lunge, das linke Herz und schlussendlich die arteriellen Gefäße bis zum Zielgewebe mit ein und ist somit unter anderem von der kardialen Funktion des Patienten abhängig. Die TTP erlaubt dementsprechend keine inter-individuellen Vergleiche oder die Errechnung von absoluten Schwellenwerten. Innerhalb eines Individuums sollte jedoch die Kreislaufzeit beider Hemisphären gleich sein. Somit können Seitenvergleiche zwischen den symmetrisch angelegten Gefäßterritorien des Gehirns angestellt werden, welche jedoch bei einer globalen zerebralen Zirkulationsstörung mit möglicherweise beidseitiger Pathologie irreführend sein können.

Um die extrakraniellen Einflusskomponenten auf die TTP zu reduzieren, wird T_{\max} berechnet, welche nur den Einstrom des Blutes von der Schädelbasis bis zu den zerebralen Venen erfasst.

Die MTT beschreibt das Zeitintervall, in dem der Kontrastmittelbolus das Zielgewebe durchwandert. Bei der Errechnung der MTT kürzen sich die relativen Einheiten Milliliter und Gramm aus dem Quotienten $rCBV / rCBF$ heraus, sodass die MTT ein absoluter zeitlicher Wert ist:

$$\frac{\frac{ml}{g} (CBV)}{\frac{ml}{g} (CBF)} = \frac{\frac{ml}{g}}{\frac{ml}{g \times min}} = \frac{g \times min}{ml} \times \frac{ml}{g} = min (MTT)$$

Beim klinischen Einsatz der CTP zur Überwachung der zerebralen Perfusion nach SAB ist neben der Interpretation der Momentaufnahmen die Beurteilung des zeitlichen Verlaufes wichtig. Dementsprechend werden neben einem Basiswert bei Aufnahme des Patienten mehrere Verlaufsuntersuchungen angefertigt.

Die Parameterkarten der CT-Perfusion können indirekt die auf der Ebene der Arteriolen gestörte zerebrale Perfusion erfassen. Diese Störungen der Perfusion können durch die Dopplersonographie (siehe Abschnitt 2.2.4.1) und die Angiographie (siehe Abschnitt 2.2.4.3) nicht erkannt werden. Dementsprechend ist die CT-Perfusion ein sinnvolles Werkzeug zur Diagnostik und Quantifizierung der zerebralen Perfusionsstörung.

Nachteile der CT-Perfusion sind Folge der bis zu 35 Sekunden andauernden CT, welche die 7 bis 8 Sekunden der Passage des Kontrastmittelbolus durch das Gehirn und die Baseline vor und nach der Passage erfassen muss. Zum einen kann es, gerade bei neurologisch kompromittierten Patienten, zu Bewegungsartefakten kommen. Diese können mit einer softwaregestützten Bewegungskorrektur korrigiert werden, so lange es sich um eine Translations- und Rotationsbewe-

gung in der Ebene der geplanten Schichtführung handelte. Zum anderen ist jede CT-Untersuchung mit einer Strahlenexposition verbunden.

Der Vorteil der CT-Perfusion liegt darin, dass diese Störungen in der Perfusion erfassen kann, die neben anderen Faktoren, zum Beispiel der Spreading Depolarization, in einer DCI münden können. Auch wenn die zugrunde liegenden Komponenten noch nicht vollständig verstanden sind, können so Diagnostik und Therapiemonitoring erfolgen.

2.2.4.6 MRT-Perfusion

Analog zu der CT-Perfusion kann auch eine Perfusionsuntersuchung in einem Magnetresonanztomographen (MRT) durchgeführt werden.

Vorteilhaft ist die Erfassung der zerebralen Perfusion ohne Anwendung von ionisierenden Strahlen. Nachteilig ist, dass der Zusammenhang zwischen Signaländerungen und Konzentration des MRT-Kontrastmittels zum einen nicht linear ist, und darüber hinaus multiple Kofaktoren die Signalintensität beeinflussen, sodass die Berechnung nicht nur mathematisch komplex, sondern, mangels Erfassung aller denkbaren Kofaktoren, nicht ohne weitere Prämissen möglich ist. Kurzfristige Folgeuntersuchungen sind nicht möglich, da im Körper vorhandenes Kontrastmittel den Startpunkt auf der Signalintensitäts-Konzentrationskurve zu einem unbekanntem, von Null abweichenden Punkt verschiebt. Ein zusätzlicher Nachteil ist der deutlich höhere logistische Aufwand, um einen Patienten unter intensivmedizinischer Therapie und Überwachung in einem MRT untersuchen zu können.

2.2.4.7 Mikrodialyse

Die Mikrodialyse erfasst über einen im Hirnparenchym einliegenden Katheter die lokale Gewebe-Oxygenierung und die Temperatur, welche indirekte Rückschlüsse auf den Blutfluss und extrazelluläre metabolische Veränderungen erlauben. Ein Absinken des pO_2 weist auf Perfusionsstörungen hin.

Die Mikrodialyse gibt nur eine punktuelle Auskunft über das Areal, in dem der Katheter einliegt, und erlaubt keine globalen Aussagen. Größere Studien zum klinischen Nutzen fehlen derzeit.

2.2.5 Management und Therapieansätze der zerebralen Perfusionsstörung

Die aktuell verfügbaren Studienergebnisse zur Betreuung von SAB Patienten nach dem Akuterignis sind sehr heterogen, so dass aktuell kein international gültiger Therapiestandard etabliert ist. Die im Weiteren aufgeführten Maßnahmen und Therapiekonzepte orientieren sich an den Empfehlungen der multidisziplinären Konsensus Konferenz der Neurocritical Care Society (Diringer et al., 2011), der S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012) und den Erfahrungen der Neurochirurgischen Klinik und der Neuroradiologie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Häufig führen klinische Verlaufsuntersuchungen, Änderungen im TCD oder der Nachweis von zerebralen Perfusionsstörungen in der CTP zur Einleitung einer Therapie. Sollte eine diagnostische Sicherung nicht unmittelbar möglich sein, empfiehlt die multidisziplinäre Konsensuskonferenz den Beginn der Therapie bereits vor der Bildgebung.

2.2.5.1 Medikamentöse Therapie mit Nimodipin

Nimodipin ist ein Kalziumkanalblocker vom 1,4-Dihydropyridintyp. Die Nimodipingabe ist die einzige Intervention zur Verhinderung eines verzögerten ischämischen Defizits, welche in prospektiven, randomisierten Studien prognostisch günstig war (Diringer et al., 2011; Dorhout Mees et al., 2007; Linfante et al., 2008; Tejada et al., 2007). Nimodipin wird wenn möglich oral, abhängig von der Klinik übergangsweise auch intravenös verabreicht. Dabei erfolgt anfangs ein engmaschiges *Monitoring* des Blutdrucks. Die S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie die Konsensuskonferenz empfehlen ab der diagnostischen Sicherung einer Subarachnoidalblutung eine Nimodipingabe von 60 mg alle 4 Stunden über den Zeitraum von 3 Wochen (Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

2.2.5.2 Häodynamisch augmentierende Therapie („Triple-H“)

Bei Auftreten einer DCI kann zur Unterstützung der Perfusion des Gehirns die sogenannte Triple-H-Therapie (induzierte Hypervolämie, Hypertonie und Hämodilution) eingesetzt werden, wobei weder der therapeutische noch der prophylaktische Nutzen erwiesen sind (Dankbaar et al., 2010a; Egge et al., 2001; Rinkel et al., 2004). Die Triple-H-Therapie ist risikobehaftet und kann zu Herzversagen oder Lungenödemen führen (Egge et al., 2001).

2.2.5.3 Endovaskuläre Therapie

Bei klinisch symptomatischen Störungen der Perfusion und Ineffektivität der oralen und intravenösen Pharmakotherapie kann eine intraarterielle Gabe vasodilatatorischer Medikamente erfolgen. Prinzipiell wird eine bilaterale Gabe angestrebt, auch wenn der Vasospasmus angiographisch nur einseitig nachgewiesen wurde, um auch angiographisch nicht unmittelbar sichtbare Vasospasmen zu behandeln. In der hiesigen Neuroradiologie wird eine fraktionierte Nimodipingabe unter ständiger Blutdruckkontrolle und, sofern bereits angelegt, einem intrakraniellen Druck*monitoring*, eingesetzt. Die intraarterielle Nimodipinapplikation zeigt auch bei diffusen, langstreckigen oder distalen Vasospasmen Erfolge.

Die teils eindrucksvollen, unmittelbaren Ergebnisse der intraarteriellen Nimodipingabe sind jedoch nicht durch kontrollierte klinische Studien bewiesen (Kimball et al., 2011), dementsprechend spricht die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in der S1 Leitlinie keine generelle Empfehlung aus.

Zum anderen kann eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) im Sinne einer Ballondilatation erfolgen. Die PTA ist für größere proximale Gefäße geeignet und kann diese anhaltend aufweiten, kann jedoch distale Gefäße nicht erreichen und ist daher bei diffusen und insbesondere peripheren Vasospasmen nicht sinnvoll einsetzbar.

2.2.5.4 Supportiv

Gegenwärtig wird die akute Gabe von Statinen in statin-naiven Patienten zur Prophylaxe verzögerter ischämischer Ereignisse untersucht, jedoch liegt hier noch kein abschließendes Ergebnis vor (siehe auch Abschnitt 2.2.2).

Eine Hypovolämie und Hypotension sollten vermieden werden, dazu wird ein *Monitoring* im Sinne von Flüssigkeitsbilanzierung, Blutdruckmessung und gegebenenfalls ergänzend die invasive Messung des intrazerebralen Druckes durchgeführt. Im Widerspruch zu den Maßgaben der Triple-H Therapie (siehe Abschnitt 2.2.5.2) wird aktuell eine Normovolämie empfohlen, welche durch Positiv- (Flüssigkeitsgabe) und Negativbilanzierung (z.B. Diuretika) erreicht wird. Dabei sollten im Rahmen der Volumengabe isotone Lösungen eingesetzt werden um eine Hyponatriämie zu vermeiden. Eine Restriktion der Flüssigkeitszufuhr sollte vermieden werden, da diese mit vermehrten Infarkten im Verlauf der Therapie assoziiert ist.

2.2.6 Probleme im Management der zerebralen Perfusionsstörung

Das zentrale Problem im Management der zerebralen Perfusionsstörung liegt in der teils heterogenen Datenlage, der abweichenden Definition von zerebralen Perfusionsstörungen und verzögerten ischämischen Ereignissen sowie den unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten, Richtwerten und Therapieoptionen der einzelnen Zentren. Zusätzlich basiert eine Vielzahl der vorliegenden Studien auf relativ kleinen Fallserien und retrospektiven Analysen. Dementsprechend ist die Entwicklung einheitlicher Leitlinien deutlich erschwert.

Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz warnen davor, die Therapie allein auf das Erreichen von „normalen, physiologischen“ Werten in einzelnen Untersuchungsmodalitäten auszurichten. Vielmehr sollten entsprechende Trends der Parameter gedeutet und die Entscheidungen auf den unphysiologischen Zustand der Subarachnoidalblutung ausgerichtet werden.

Therapieentscheidungen, im Besonderen auch die Intensität des *Monitorings*, sind von einer Vielzahl von Faktoren und Erfahrungen abhängig. Nur das Gesamtbild aus klinischer Beurteilung und den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren erlaubt eine adäquate Abschätzung. Jeder SAB Patient erfährt neben einem basalen Standard eine individuell angepasste Diagnostik und Therapie, welche aufgrund einer Vielzahl an Möglichkeiten durch ein erfahrenes Team in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden sollte.

2.3 Outcome

Die aktuelle Überlebenschance eines SAB Patienten liegt bei 65%. Während die Inzidenz der Subarachnoidalblutung über die Jahre stabil geblieben ist, hat sich das Überleben in den letzten 3 Dekaden von 48% um 17 Prozentpunkte auf den heutigen Stand verbessert (Rinkel, Algra, 2011). Spezialisierte Zentren mit mehr als 60 Fällen pro Jahr haben ein besseres *Outcome* bezogen auf die Mortalität als solche, die weniger als 20 Fälle pro Jahr behandeln (Vespa et al., 2011).

Im gesellschaftlichen Kontext muss beachtet werden, dass die SAB zumeist Menschen im mittleren Lebensabschnitt betrifft. Die SAB ist für 27% der verlorenen Lebensjahre unter 65 Jahren in der Gruppe der Schlaganfallpatienten verantwortlich (Koivisto et al., 2000).

Überlebende Patienten haben im Vergleich zu gesunden Patienten des gleichen Geschlechts in der gleichen Altersgruppe eine 15-fach erhöhte Inzidenz einer erneuten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Als Gründe können *de-novo* Aneurysmen, der unvollständige Verschluss oder die Reperfusion des therapierten Aneurysmas vorliegen. Eindeutige Risikofaktoren für

spät-rekurrente Subarachnoidalblutungen, abgesehen von den bereits für die initiale SAB bekannten (siehe Abschnitt 2.1.1), konnten bislang nicht identifiziert werden (Rinkel, Algra, 2011; Steinmetz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012; The ACROSS Group, 2000).

Zur längerfristigen Verlaufskontrolle nach einem Aneurysmacoiling bietet sich die *time-of-flight* oder kontrastmittelgestützte MR Angiographie (MRA) als Mittel der Wahl an. Im hiesigen Institut werden Erfolgskontrollen mittels DSA unmittelbar im Anschluss an ein *Coiling* und nach einem operativen *Clipping* durchgeführt. Da im Anschluss an ein *Coiling* eine Kompaktierung der *Coils* möglich ist, wird eine DSA-Kontrolle nach 6 Monaten durchgeführt.

Die Frage weiterer Kontrolluntersuchungen der Patienten nach SAB wird, wie die Therapie, in der verfügbaren Literatur unterschiedlich beschrieben. Ferns et al. beschreiben, dass Verlaufskontrollen bei Aneurysmen initial kleiner als 1 cm und distant des Basilariskopfes nicht notwendig sind, wenn nach 6 Monaten ein anhaltend guter *Coil*verschluss nachzuweisen ist (Ferns et al., 2011). Ein aktuelles systematisches Literaturreview (n = 2773 Patienten, 2902 Aneurysmen) zeigt, dass die Rate von Nachblutungen nach endovaskulärer Aneurysmatherapie bei 0,7%, eines Wiederauftretens des Aneurysmas bei 11,4% und von *de-novo* Aneurysmen bei 4,1% liegt. Die Autoren empfehlen bildgebende Kontrollen über mindestens 10 Jahre (Lecler et al., 2015), wobei durch andere Arbeitsgruppen die Risiko-Nutzen- beziehungsweise die Kosten-Nutzen-Relation teils kritisch diskutiert wird (Rinkel, Algra, 2011). Sind alle DSA-Befunde nach *Clipping* oder *Coiling* unauffällig, werden in der hiesigen Neuroradiologie Kontrollen mittels MRA nach 2 sowie 5 Jahren und dann alle 5 Jahre empfohlen. Die MRA ist im Vergleich zu der DSA nicht invasiv, zeitsparender und kostengünstiger. Bei der MRA werden keine ionisierenden Strahlen wie bei einer CTA oder DSA angewandt, so dass auch diesbezüglich kein erhöhtes Risiko besteht.

Bei Patienten mit einer SAB ist das kardiovaskuläre Risikoprofil erhöht, welches auch zu anderen lebensverkürzenden Erkrankungen neben einer spät-rekurrenten SAB führen könnte. Eine Nikotinabstinenz nach Subarachnoidalblutung und bei Vorliegen von nicht-rupturierten Aneurysmen wird dringend empfohlen (Etminan et al., 2014).

Nur circa 36-55% aller therapierten SAB Patienten erreichen eine funktionelle Selbstständigkeit innerhalb der ersten 12 Monate nach Blutungsereignis. Die klinische Präsentation bei Aufnahme des Patienten ist der wichtigste Prädiktor, wobei 20% aller komatös eingelieferten Patienten ohne signifikantes Defizit gesunden. 33% aller Patienten, die in einem schlechten klinischen Status in eine Langzeitpflege entlassen werden, erreichen innerhalb von 2 Jahren die Selbstständigkeit. Nur etwa 33% der Patienten nimmt wieder den vormals ausgeübten Beruf auf (Rinkel, Algra, 2011).

Im Bereich der kognitiven Funktionen berichten 95% aller Patienten 3 Monate nach Blutungsereignis subjektiv über Einschränkungen, vornehmlich über kognitive Störungen, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Nach einem Jahr geben noch etwa 50% der Patienten Gedächtnisstörungen und Sprachprobleme an. Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen sind auch 2 Jahre nach Blutungsereignis noch häufig und liegen bei 33-50% aller Patienten vor (Al-Khindi et al., 2010). Anosmie tritt bei 25-33% aller Patienten auf und schränkt die Lebensqualität stark ein, kann jedoch reversibel sein.

Insgesamt ist die Datenlage zum Langzeit-*Outcome* inhomogen und der Einfluss von verzögerten ischämischen Ereignissen ist nicht hinreichend untersucht.

Zusammenfassend ist die frühe Erkennung und Vorhersage kritischer Perfusionsereignisse wichtig, um potentiell schwerwiegende Komplikationen im Verlauf einer Subarachnoidalblutung vermeiden oder abmildern zu können. In der vorliegenden Arbeit sollen anhand der retrospektiven Analyse von CT-Perfusionsuntersuchungen die Eingangs formulierten Hypothesen geklärt werden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikum Düsseldorf zur retrospektiven Auswertung der Daten vor (Studiennummer 4625). Patienteninformationen wurden ausschließlich pseudonymisiert gespeichert und analysiert.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die hier vorliegende Arbeit wurde auf die Daten aller Patienten ab dem abgeschlossenen 18. Lebensjahr zurückgegriffen, die zwischen Januar 2006 und Juni 2010 eine spontane Subarachnoidalblutung erlitten haben ($n = 351$). Dabei müssen mindestens drei CT-Perfusionsuntersuchungen pro Patient ($n = 254$) durchgeführt worden sein, wenigstens eine davon innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis ($n = 192$). Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen kein für die Blutung ursächliches Aneurysma diagnostiziert wurde oder wenn mindestens ein Datensatz einer CT-Perfusionsuntersuchung unzureichend oder technisch nicht auswertbar war ($n = 26$).

Schlussendlich wurden $n = 166$ Patienten mit insgesamt 813 CTP-Untersuchungen in die Analyse eingeschlossen. Im Mittel hat ein Patient 4,9 (Standardabweichung 1,79, Median 5) CTP-Untersuchungen erhalten. Dabei wurden mindestens 3 und maximal 11 CTP Untersuchungen bei einem individuellen Patienten durchgeführt. 38 Patienten haben in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis mehr als eine CTP erhalten.

3.1.2 Erhebungszeitpunkte

Nach den lokalen Leitlinien der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf werden CT-Perfusionsuntersuchungen innerhalb eines Tages nach Behandlung des rupturierten Aneurysmas, somit regelhaft am ersten bis zweiten Tag nach Blutungsereignis, durchgeführt. Diese Untersuchung dient als Basis-Untersuchung zum Vergleich mit folgenden CTP-Untersuchungen. Eine weitere CTP wird am dritten bis vierten Tag nach Blutungsereignis sowie am 9. bis 11. Tag nach Blutungsereignis angefertigt. Dabei erfolgen CTP-Untersuchungen frü-

hestens 6 Stunden nach Beendigung einer Vollnarkose, da bekannt ist, dass diese die zerebrale Perfusion beeinflussen kann (Kaisti et al., 2003; Matta et al., 1999).

Weitere CTP-Untersuchungen wurden bei klinischem oder dopplersonographischem Verdacht auf eine zerebrale Perfusionsstörung zur Sicherung einer Therapieindikation oder im Rahmen einer Erfolgskontrolle nach einer endovaskulären Behandlung einer zerebralen Perfusionsstörung angefertigt.

3.2 Durchführung und Aufbereitung der CT-Perfusionsuntersuchung

3.2.1 CT Untersuchungsprotokoll

Die Perfusionsuntersuchungen wurden auf einem 4-Zeilen CT (SOMATOM Volume Zoom, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Zur Reduktion der Strahlenexposition wurden eine Röhrenspannung von 80 kV und ein Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 120 mAs verwendet. Die Messzeit betrug 35 Sekunden mit einer Messung pro Sekunde.

Die Patienten werden in Rücklage mit dem Kopf in Richtung CT-Gantry gelagert. Die Schichtführung wird parallel zur Deutschen Horizontalen, definiert durch eine Linie durch Orbitaboden und Meatus acusticus externus, auf Höhe der Cella media der Seitenventrikel gelegt. Es werden zwei Schichten mit einer Schichtdicke von jeweils 10 mm aufgenommen. Das Untersuchungsvolumen erfasst so die Territorien der großen Hirnarterien und der lentikulostriatären Äste beider Hemisphären.

Drei Sekunden nach Start der CT Akquisition wird die Injektion eines Bolus von 30 ml Kontrastmittel mit 400 mg Jod/ml mit einer Flussrate von 5 ml/s gestartet. Als Zugang werden ein peripherer Venenkatheter mit 18 Gauge (1 mm Innendurchmesser) in einer kubitalen Vene oder ein zentralvenöser Zugang verwendet. Dies führt in Bezug auf das Anflutungsverhalten des Kontrastmittels zu einem zeitlich kurzen und großvolumigen Kontrastmittelbolus, welcher wiederum zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch Verhältnis führt.

Repräsentative Schichten einer CT-Perfusionsuntersuchung sind in Abb. 1 wiedergegeben.

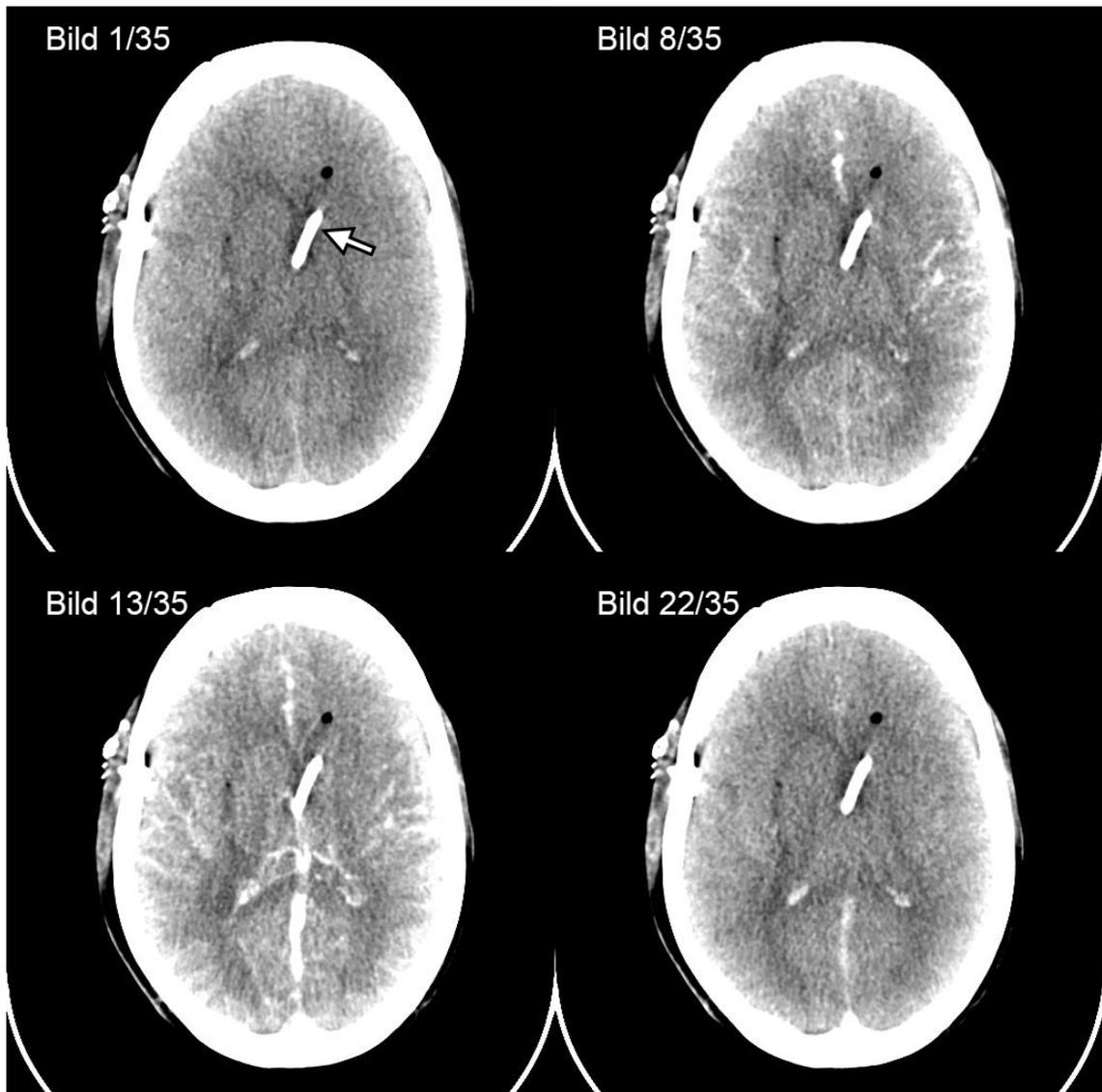


Abb. 1: Repräsentative Schichten der dritten CT-Perfusionsuntersuchung von Patient 22. In Bild 1, welches der ersten von 35 Sekunden entspricht, ist noch kein Kontrastmittel angeflutet. Der Pfeil in Bild 1 markiert eine anteilig erfasste externe Ventrikeldrainage (EVD). Bild 8 zeigt die beginnende Anflutung des Kontrastmittels in den Gefäßen, Bild 13 das Maximum der Kontrastierung und Bild 22 einen Moment während des Auswaschens des Kontrastmittels.

3.2.2 Berechnung der CT-Perfusionsparameter

Zur Berechnung von T_{\max} , MTT, rCBV und rCBF wurde die Software STROKETOOL-CT v2.0 (Digital Image Solutions, Frechen, Deutschland) verwendet, welche nach automatischer Ermittlung der arteriellen *Input*-Funktion (AIF) die entsprechenden Parameterkarten nach den oben beschriebenen Grundsätzen (siehe Abschnitt 2.2.4.5, Seite 18) berechnet und im DICOM-Format zur Verfügung stellt. Ein Beispiel ist in Abb. 2 aufgeführt.

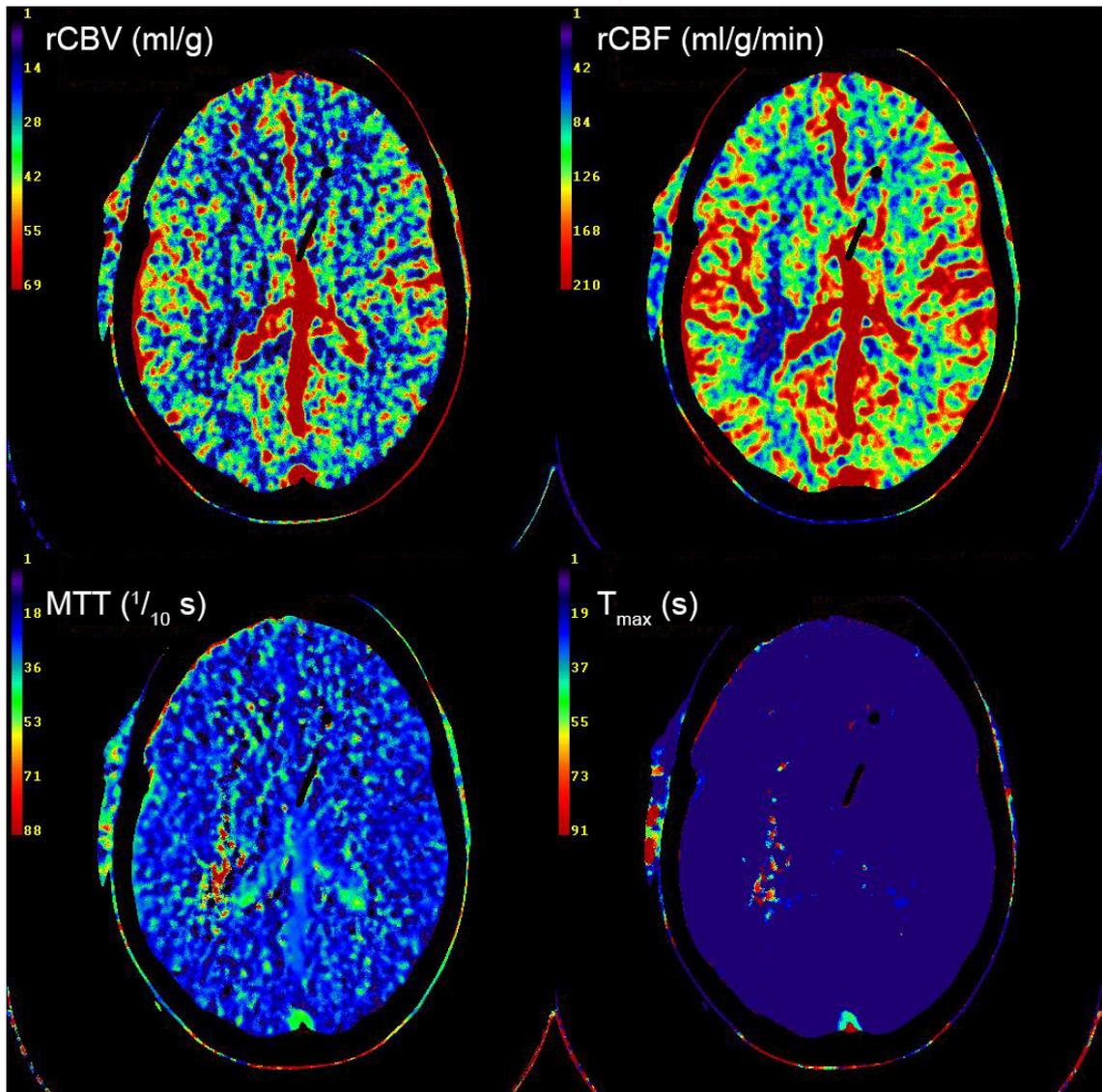


Abb. 2: Aus den Rohdaten der dritten CT-Perfusionsuntersuchung von Patient 22 (Abb. 1) errechnete Parameterkarten. In der visuellen Analyse weisen die beiden Hemisphären eine weitgehend symmetrische Perfusion auf.

Diese Parameterkarten sind als Bilddateien zwar einer visuellen, jedoch nicht direkt einer quantitativen Analyse zugänglich. Um diese einer statistischen Analyse und Verlaufsbeurteilung zuzuführen, wird zur weiteren Auswertung die Software Angiotux CT 2D (ECCET 2006, Beck A., Aurich V.) herangezogen. Die Software markiert automatisch ein 1 cm breites, zirkuläres Band mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm zur Schädelkalotte als *region of interest* (ROI). Die inneren und äußeren Liquorräume werden dadurch ausgespart. Der Einschluss von liquorgefüllten und nicht durchbluteten Räumen würde eine Perfusionsanalyse verfälschen. Eine manuelle Korrektur der ROI ist möglich und wird, falls nötig, nach den beschriebenen Grundsätzen der automatisierten Definition durchgeführt. Sofern keine groben Abweichungen vorliegen, wird der automatisch erstellten ROI der Vorzug gegeben, um über alle CTP-Untersuchungen eines Patienten reproduzierbare und somit im Verlauf vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Beginnend rechts okzipital paramedian werden die Werte der Parameterkarten alle 2° im Uhrzeigersinn über einen Winkel von 10° gemittelt. Die derart ermittelten Perfusionsparameter werden graphisch der Parameterkarte überlagert und zusätzlich in einer Datei gespeichert. Es ergeben sich 180 Messwerte pro Untersuchung, 90 pro Hemisphäre, welche den entsprechenden Gefäßterritorien im Gehirn zugeordnet werden können (Turowski et al., 2007; Turowski, 2007). Diese Zuordnung wird in Tabelle 4 wiedergegeben. Eine beispielhafte Analyse findet sich in Abb. 3.

Gefäßterritorium	Rechte Hemisphäre	Linke Hemisphäre
A. cerebri posterior (ACP)	0-29°	330-359°
Hintere Grenzzone (HGZ)	30-49°	310-329°
A. cerebri media (ACM)	50-139°	220-309°
Vordere Grenzzone (VGZ)	140-159°	200-219°
A. cerebri anterior (ACA)	160-179°	180-199°

Tabelle 4: Zuordnung der Gefäßterritorien in der Cortexanalyse (Turowski et al., 2007; Turowski, 2007) von Angiotux 2D CT (ECCET 2006, Beck A., Aurich V.).

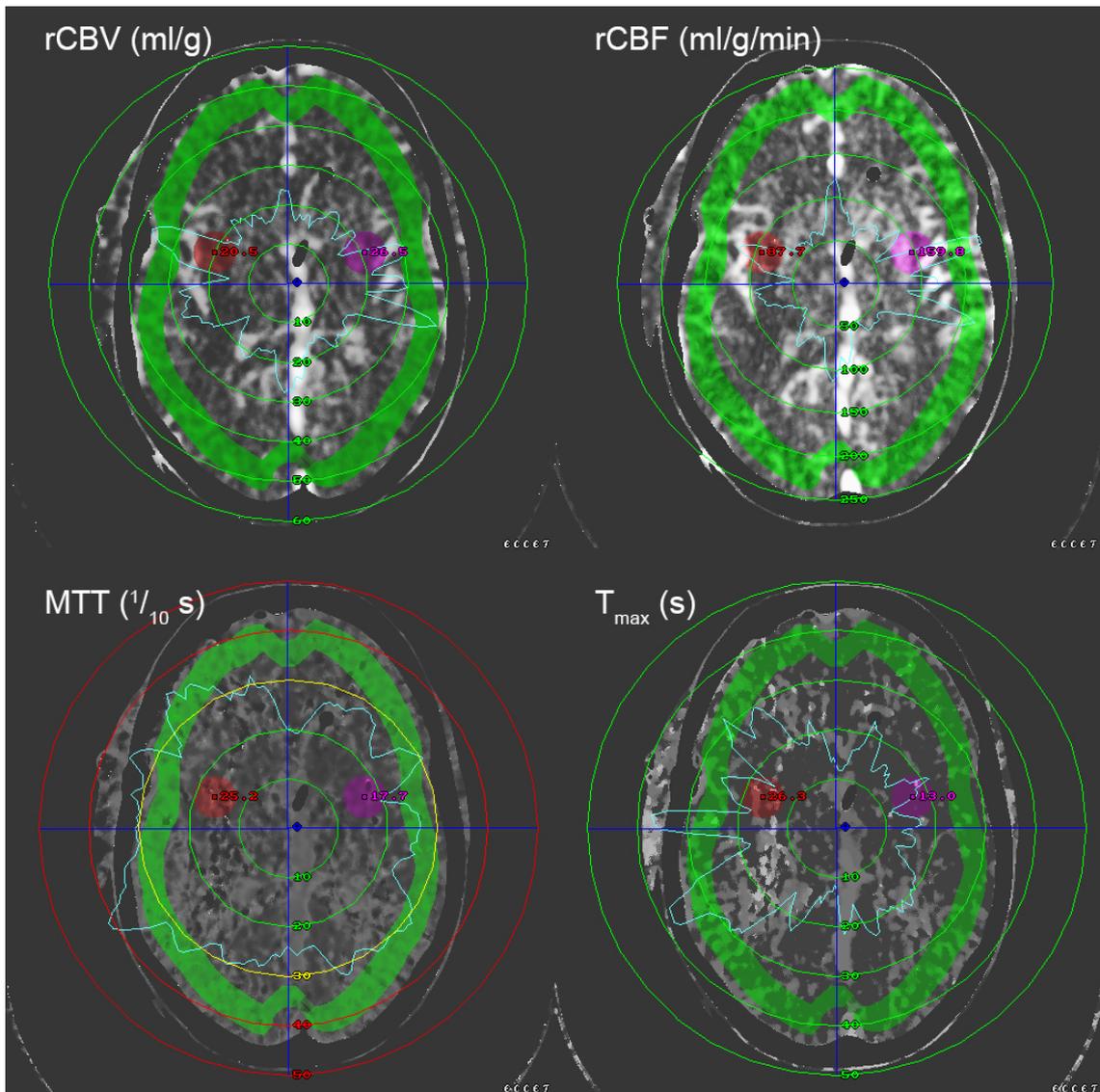


Abb. 3: Beispielhaftes Ergebnis der Analyse der dritten CTP-Untersuchung von Patient 22 mittels STROKE-TOOL-CT v2.0 (Digital Image Solutions, Frechen, Deutschland) und Angiotux CT 2D (ECCET 2006, Beck A., Aurich V.). Das grüne Band entspricht der automatisch definierten ROI über den Cortex (identisch in allen vier Analysen). Dabei ist zu erwähnen, dass die ROI in der gewählten Schicht die bei dem Patienten einliegende EVD (siehe Abb. 1, Seite 29) nicht erfasst und auch potentiell einliegende *Clips* und *Coils* ausspart. Die Analyse wird somit nicht durch einliegendes Fremdmaterial beeinflusst. Die radial aufgetragene cyanfarbene Linie gibt die über 10° gemittelten, quantitativen Ergebnisse der ROI-Analyse wieder. Die Analyse zeigt eine gering verzögerte Perfusion in dem Territorium der rechten A. cerebri media.

Somit ergeben sich für jeden Patienten mehrere Datenreihen, welche in Tabelle 5 auszugsweise wiedergegeben sind.

	rCBV (ml/g)	rCBF (ml/g/min)	MTT ($1/10$ s)	T _{max} (s)
0°	26,4	109,5	24,0	12,7
2°	27,6	113,1	24,7	11,4
4°	26,4	107,2	25,9	12,8
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
358°	27,0	100,3	24,9	18,7

Tabelle 5: Beispielhafter Auszug aus den quantitativen Ergebnissen der Analyse mittels Angiotux CT 2D (ECCET 2006, Beck A., Aurich V.). Dabei wird pro Datei in der ersten Spalte der Winkel und in der zweiten Spalte das über 10° gemittelte Ergebnis in 2° Schritten ausgegeben. Jede Spalte repräsentiert hier den Auszug aus einer der Dateien.

Zusammenfassend erlaubt die CTP-Perfusionsuntersuchung, gefolgt von einer Analyse mittels STROKETOOL-CT und Angiotux CT 2D, eine quantitative Beurteilung der Perfusion des Cortex.

3.2.3 Organisation der Daten in einer relationalen Datenbank

Vorbereitend für die statistische Analyse wurden die erhobenen Daten (siehe Abschnitt 3.2.2) in einer relationalen Datenbank (MySQL Community Server v5.5.41, Oracle Corporation, Redwood City, Kalifornien, USA, <http://www.mysql.org/>) abgelegt. Die Datenbank wurde in einer virtualisierten Linuxumgebung betrieben (Debian 7.8, <http://www.debian.org/>; Virtualisierung mittels Parallels 10, Parallels, Inc., Renton, Washington, USA, <http://www.parallels.com/>).

Eine relationale Datenbank bietet den Vorteil, dass die erhobenen Daten strukturiert und in einer Relation zueinander abgelegt werden können. Dazu muss ein sogenanntes Datenbankschema vordefiniert werden. Die Datenbank kann mittels der *structured query language* (SQL) abgefragt werden. Beispielhaft können so einem Buchautor in einer Datenbank mehrere Bücher zugeordnet werden, welche über eine Abfrage nach dem Namen des Autors mit ausgegeben werden können. Andersherum kann über die Abfrage eines Buchtitels der Autor mitausgegeben werden, obwohl diese in zwei verschiedenen Tabellen der Datenbank abgespeichert sind.

Das verwendete Datenbankschema, wiedergegeben in Abb. 4, umfasst pseudonymisierte Daten zum Patienten, Informationen zu den Zeitpunkten der CTP-Untersuchungen und die in der Analyse mittels STROKETOOL-CT und Angiotux 2D CT erhobenen Perfusionsparameter.

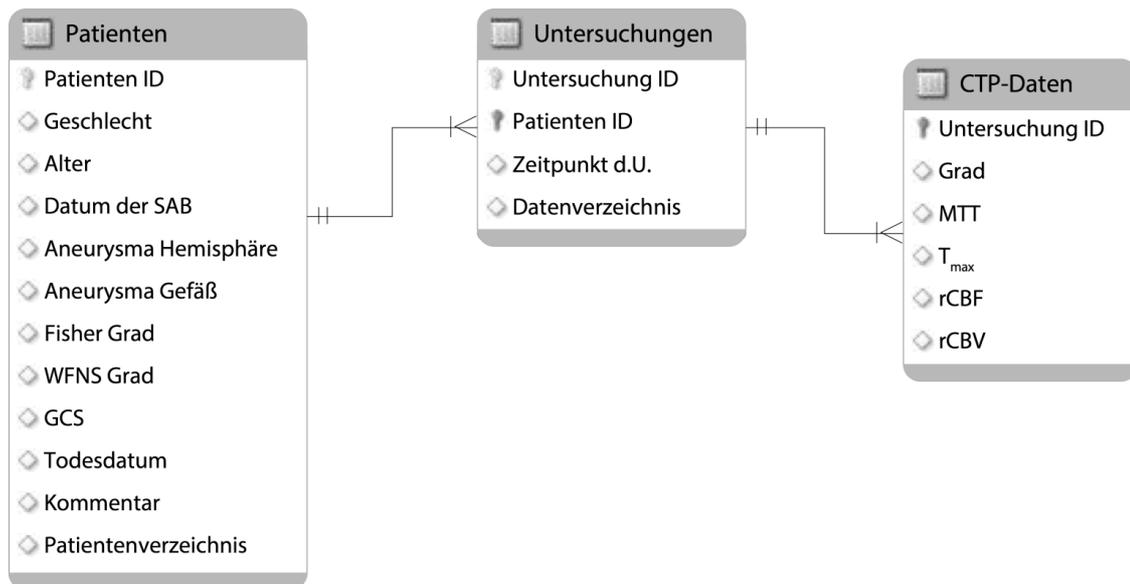


Abb. 4: Verwendetes Datenbankschema. Jedes Rechteck entspricht einer Tabelle in der Datenbank. Der Titel der Tabelle wird auf grauem Grund wiedergegeben. Die Relationen sind mittels Linien markiert. Es wurden jeweils ein-zu-mehrfach-Verknüpfungen verwendet: Einem Patienten können mehrere Interventionen oder Untersuchungen zugeordnet werden. Jeder Untersuchung werden die CT-Perfusionsparameter mit einer Zeile pro Gradeinteilung zugeordnet. In den jeweiligen Tabellen steht das hellere Schlüsselpiktogramm für den primären Schlüssel der Tabelle, das dunklere Schlüsselpiktogramm für den zugeordneten Schlüssel aus der zuweisenden Tabelle über welche die Verknüpfungen zwischen den einzelnen Tabellen realisiert werden. Die Abkürzung „d.U.“ steht für „der Untersuchung“.

Die Daten der CT-Perfusionsuntersuchung liegen nach der Analyse mittels STROKETOOL-CT v2.0 und Angiotux CT 2D in einer hierarchischen Ordnerstruktur vor (Patient / Untersuchung X). Zusätzlich wurden aus dem klinischen und radiologischen Informationssystem (KIS und RIS) sowie dem *Picture Archiving and Communication System* (PACS) des Universitätsklinikums Düsseldorf ergänzende Informationen zum Aufnahmestatus, dem Blutungsereignis und dem betroffenen Gefäß in einer Datei im jeweiligen Patientenordner abgelegt. Mittels für diesen Zweck programmierter Perl-Skripte (Perl v5.14.2, <http://www.perl.org/>) wurden die Daten eingelesen und in die Datenbank übertragen.

Perl ist eine Programmiersprache, welche unter anderem auf den Umgang mit Textdateien in einem Dateisystem spezialisiert ist. Die sogenannten Perl-Skripte werden häufig dazu verwendet, sich wiederholende Aufgaben zu automatisieren, um diese schnell und zuverlässig zu erledigen. Perl-Skripte sind relativ unkompliziert zu programmieren und zu verändern, was eine rasche Entwicklung gewährleistet.

Perl ist somit eine naheliegende Wahl, um die Ergebnisse der ECCET AngioTux Perfusionsanalysen (T_{\max} , MTT, rCBV, rCBF) und die Metadaten (z.B. Patienten ID, Untersuchungszeitpunkt, etc.) der CT-Perfusionsuntersuchungen einzulesen und weiterzuverarbeiten.

Im folgenden Schritt werden die eingelesenen Daten gegen vordefinierte Muster validiert und gegebenenfalls von Formatfehlern bereinigt. Es wurde überprüft, dass alle relevanten Metadaten (Patientenname, Geburtsdatum, Untersuchungszeitpunkt) vorhanden sind und dass ein Datumfeld wirklich ein Datum ist. In einigen Fällen wurde zum Beispiel der Monatsname in den begleitenden Metadaten ausgeschrieben, in anderen Fällen eine numerische Datumsschreibweise verwendet. Teilweise wurde das Jahr mit zwei Ziffern, teilweise mit vier Ziffern geschrieben. Diese Schreibweisen wurden erkannt und im Format TT.MM.JJJJ (T = Tag, M = Monat, J = Jahr) vereinheitlicht. Die Gradeinteilung der ECCET AngioTux Analyse und die einzelnen Perfusionsparameter durften ausschließlich aus Zahlen bestehen. Weiterhin wurde das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen berechnet. Sollte dies kleiner als 20 Jahre oder größer als 90 Jahre sein, also außerhalb des zu erwartenden Alters für eine aneurysmatische SAB liegen, könnten das Geburtsdatum oder das Datum des Blutungsereignisses falsch erkannt worden sein. Ein solcher Fall wurde in einer Textdatei protokolliert, um manuell überprüft zu werden.

Außerdem wurde sichergestellt, dass die Metadaten der einzelnen CTP-Untersuchungen eines Patienten untereinander übereinstimmen. Dazu wurde kontrolliert, ob die Metadaten der CTP-Untersuchungen (Patientenname und Geburtsdatum) den in der Ordnerstruktur übergeordneten Metadaten des Patienten entsprechen. Zusätzlich wurde überprüft, ob der Zeitraum zwischen zwei aufeinander folgenden CTP-Untersuchungen größer als zwei Wochen ist, um einen potentiellen zweiten Krankenhausaufenthalt oder falsch zugeordnete CTP-Untersuchungen zu erkennen.

Jegliche Diskrepanz wurde in einer Textdatei protokolliert und im Anschluss manuell ausgewertet und gegebenenfalls korrigiert. Schlussendlich wurden die Perfusionsdaten und Metadaten für die relationale Datenbank aufbereitet, pseudonymisiert und in die Datenbank übertragen.

3.3 Auswertung der Perfusionsdaten

Die statistische Auswertung erfolgt mittels R v3.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, <http://www.r-project.org/>). R ist, ähnlich wie Perl, welche zum Einlesen der Daten in die Datenbank verwendet wurde, eine Skriptsprache. Im Gegensatz zu Perl ist R auf die Verarbeitung von statistischen Daten spezialisiert. Die eigens für diese Arbeit programmierten R-Skripte dienen zum einen der Erfassung, Umformatierung und Organisation von Daten und zum anderen dem statistischen Rechnen und der Erstellung von statistischen Grafiken. Die Rohdaten werden dabei direkt aus der relationalen Datenbank in R geladen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden R-Pakete benutzt:

- ProjectTemplate v0.6 zur Organisation der einzelnen Skripte des Programmierprojektes
- RMySQL v0.10.2, DBI v0.3.1 zur direkten Kommunikation mit der MySQL Datenbank
- Stringr v0.6.2 und Plyr v1.8.1 zum Bearbeiten, Umgruppieren und Zusammenfassen von Rohdaten zur weiteren Analyse
- Caret v6.0-41 und epiR v0.9-62 zur Durchführung der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen
- ROCR v1.0-5 zur Erstellung einer *Receiver-Operating-Characteristic*-Kurve

Als integrierte Entwicklungsumgebung wurde RStudio v0.98.1103 (RStudio, Inc., Boston, MA, USA, <http://www.rstudio.com/>) verwendet.

3.3.1 Definition von Schwellenwerten der MTT

Die verwendeten Schwellenwerte für die Kategorisierung der MTT basieren auf einer vorausgegangenen Arbeit an einem früheren Stand des Patientenkollektivs (Turowski, 2007).

Nach dieser Analyse liegt die mediane MTT eines Normalkollektivs bei 2,7 Sekunden (Standardabweichung 0,21). Der Schwellenwert für „*tissue at risk*“, einer kritischen Perfusionsstörung, liegt bei einer mittleren hemisphärischen MTT von 4,1 Sekunden, aufgerundet 150% oberhalb der normalen medianen MTT. Dieser *tissue at risk* Schwellenwert stimmt dabei gut mit der in der Literatur beschriebenen 145-147%igen Verlängerung der MTT überein (Kanazawa et al., 2007; Wintermark et al., 2006).

Der in der Analyse des Normalkollektivs und der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit verwendete Computertomograph, das Untersuchungsprotokoll und die Auswertungssoftware zur Berechnung der Perfusionsparameter sind identisch. Ein direkter Vergleich der Daten ist somit möglich.

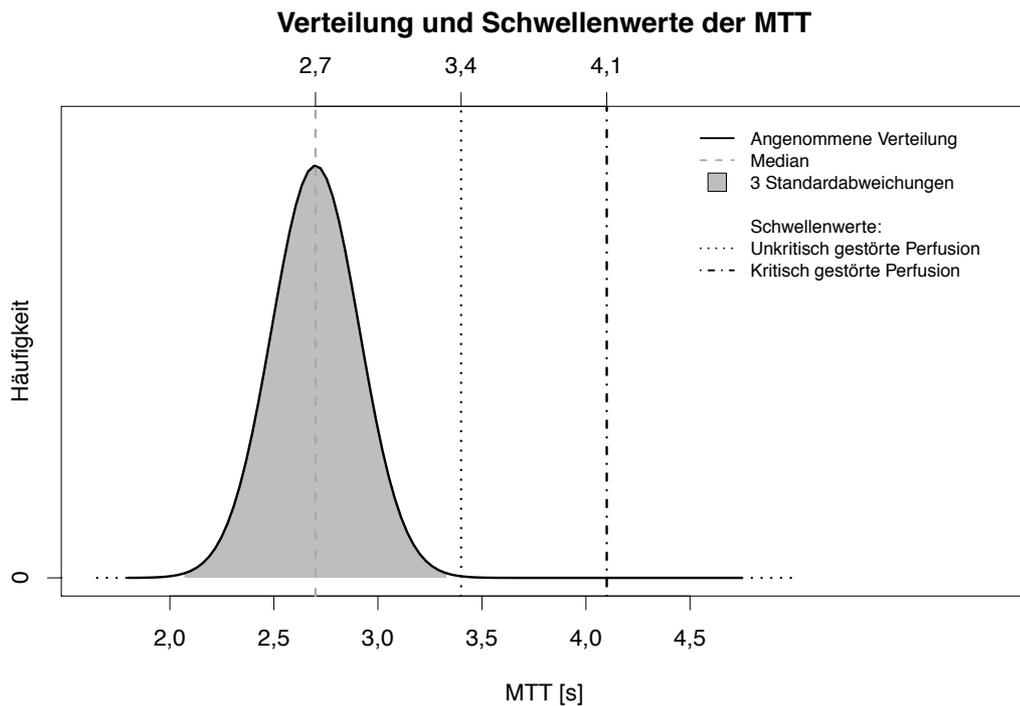


Abb. 5: Entsprechend der Vorarbeiten an einem kleineren Teil des vorliegenden Patientenkollektivs (Turovski, 2007) und in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur wird in der Graphik die angenommene Häufigkeitsverteilung der MTT-Werte in einem Normalkollektiv gezeigt. Der Median liegt bei 2,7 s, die Standardabweichung bei 0,21 s. Als oberer Schwellenwert einer normalen MTT wird der aufgerundete Wert 3 Standardabweichungen oberhalb des Medians definiert (Normale MTT < 3,4 s). Eine potentiell relevante Abweichung von der normalen Perfusion (unkritische Perfusionsstörung) liegt zwischen 3,4 s und dem aus der Literatur bekannten *tissue-at-risk*-Schwellenwert von 4,1 s. MTT Werte $\geq 4,1$ s entsprechen einer kritischen Perfusionsstörung.

In Bezug auf eine Normalverteilung erfassen drei Standardabweichungen um den Mittelwert 99,7% aller Werte. Daher wird eine aufgerundete MTT von bis zu 3 Standardabweichungen oberhalb der normalen medianen MTT noch als normal angesehen. Das Intervall zwischen dem oberen, noch als normal gewerteten Schwellenwert ($\geq 3,4$ s) und der unteren Grenze für kritische Perfusionsstörungen (4,1s) wurde als potentiell relevante Abweichung von der normalen Perfusion (unkritische Perfusionsstörung) definiert (siehe Abb. 5).

Zusammengefasst werden die folgenden MTT-Schwellenwerte verwendet:

- Normale Perfusion: MTT < 3,4 s
- Unkritische Perfusionsstörung: MTT $\geq 3,4$ und < 4,1 s
- Kritische Perfusionsstörung: MTT $\geq 4,1$ s

3.3.2 Statistische Auswertung

Zur initialen visuellen Exploration der Entwicklung der Perfusionsparameter eines Patienten wurden sogenannte Perfusionskarten erstellt. Diese enthalten auf der y-Achse die Zeit nach der Subarachnoidalblutung und auf der x-Achse den Messort, entsprechend der Gradeinteilung aus der ECCET AngioTux Analyse. Die MTT wird entsprechend den oben genannten Schwellenwerten farbkodiert. Die Perfusionskarten geben somit die Entwicklung der Perfusionsparameter über den gesamten mittels CTP-Untersuchungen begleiteten Krankheitsverlauf wieder.

Die automatisierte Aufbereitung der Perfusionskarten erfolgt durch ein R-Skript, welches die Daten der Patienten aus der Datenbank abfragt, in die Subgruppen frühe normale Perfusion, frühe unkritisch gestörte Perfusion und frühe kritisch gestörte Perfusion einordnet, die Daten der einzelnen CTP-Untersuchungen in einen Datensatz zusammenfasst und in einer Perfusionskarte visualisiert. Der Entscheidungsbaum zur Klassifikation der CTP-Untersuchungen in die einzelnen Subgruppen wird in Abb. 6 wiedergegeben.

Dabei wird das Über- und Unterschreiten der oben genannten Schwellenwerte durch die mittlere MTT in einem neben die Perfusionskarte gestellten Liniendiagramm markiert und zur späteren Auswertung zwischengespeichert.

Bei mehreren CTP-Untersuchungen innerhalb der ersten 72 Stunden wird der Zeitpunkt einer frühen Perfusionsstörung durch die Untersuchung mit der jeweils höchsten MTT definiert.

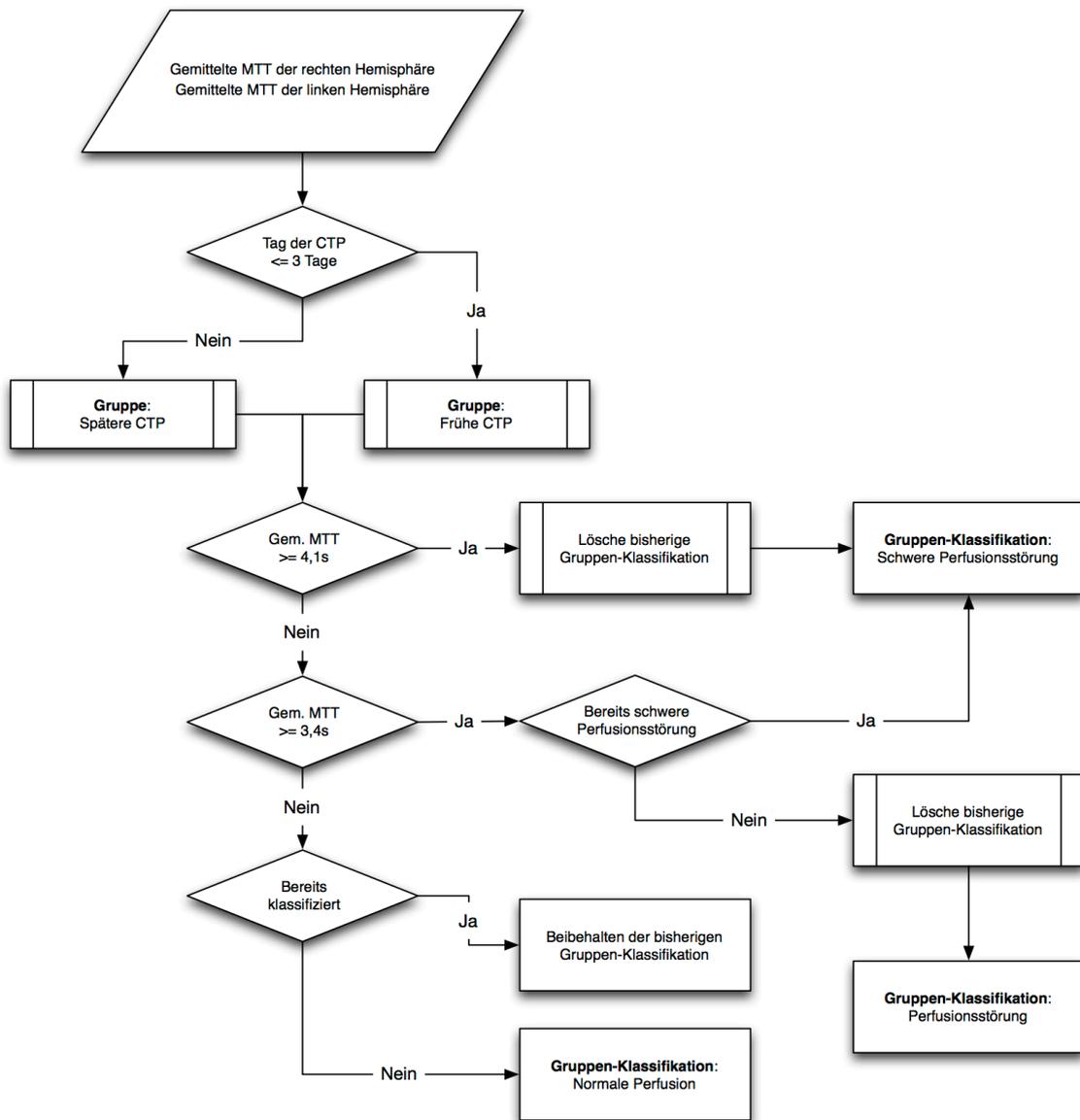


Abb. 6: Entscheidungsbaum zur Gruppierung der einzelnen CTP-Untersuchungen als früh oder spät, gefolgt von einer Klassifizierung als normal, perfusionsgestört und kritisch perfusionsgestört.

Die mittlere MTT wurde gewählt, da umschriebene, lokale Grenzwertüberschreitungen, welche durch die Auswertung einer maximalen MTT erfasst werden würden, aufgrund von möglicher Kollateralversorgung aus Nachbarterritorien weniger kritisch sind. Sollte in nur einem kleinen Abschnitt einer Hemisphäre eine verzögerte MTT vorliegen, so ist es wahrscheinlich, dass die Versorgung durch Kollateralen gewährleistet werden kann.

Jede Klassifizierung wurde anhand der Perfusionskarten einer visuellen Plausibilitätsprüfung unterzogen. Die Perfusionskarten dienen außerdem als Basis aller weiteren statistischen Analysen.

Die Erstellung der Perfusionskarten basiert auf einer Erweiterung und Adaption der Funktion *filled.contour()* des R Basispakets graphics v3.0.3. Ein Beispiel wird in der folgenden Abb. 7 wiedergegeben.

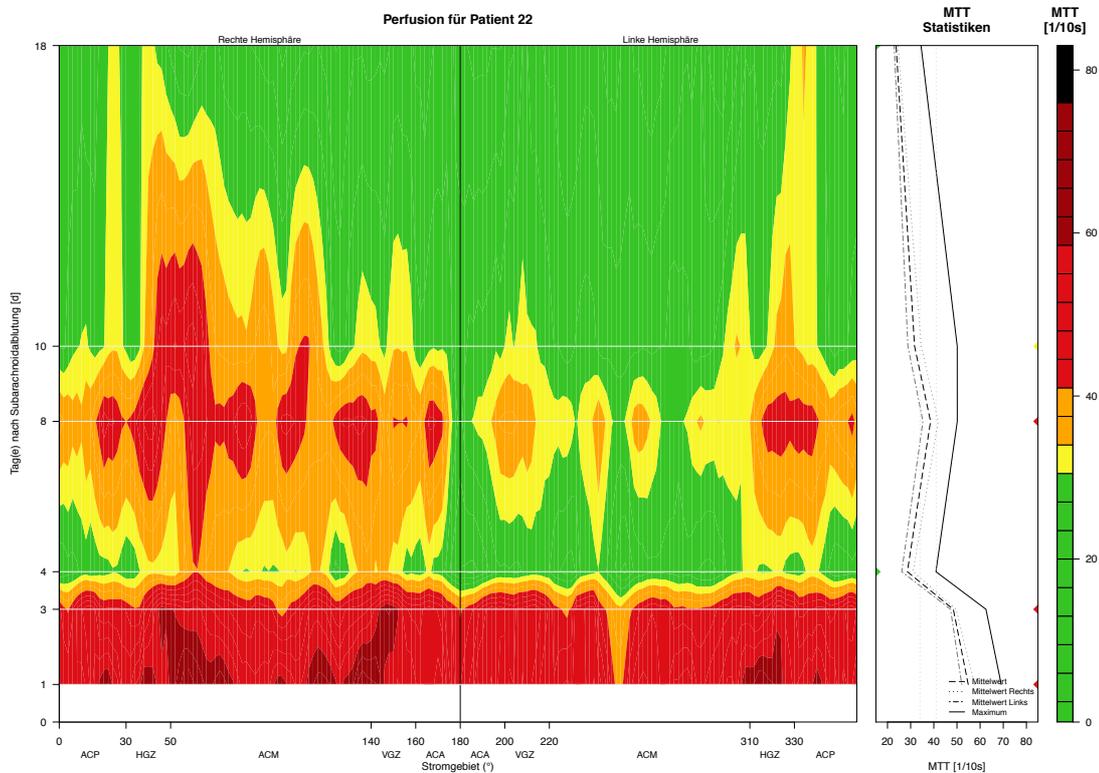


Abb. 7: Beispiel einer Perfusionskarte (Patient 22). Auf der x-Achse werden die Winkel der Cortexanalyse von 0-359°, entsprechend den Territorien der einzelnen Gefäße (siehe Tabelle 4, Seite 31), auf der y-Achse die Zeit nach Blutungsereignis in Tagen aufgezeichnet. Tag 0 ist der Tag des Blutungsereignisses. Die MTT wird kategorisiert und farbkodiert wiedergegeben. Eine normale MTT wird grün, eine unkritische Perfusionsstörung orange und eine kritische Perfusionsstörung rot dargestellt, entsprechend den in Abschnitt 3.3.1 genannten Grenzwerten. Das Intervall zwischen 1,66 und 3 Standardabweichungen (3,05 bis 3,4 Sekunden) oberhalb des Normwertes wird gelb markiert. Dadurch werden die oberen 10% der angenommenen Normalverteilung der MTT-Werte für eine visuelle Exploration hervorgehoben. Die Zeiträume zwischen den Untersuchungen werden interpoliert. Zusätzlich wird der zeitliche Verlauf der mittleren (gestrichelte Linie) und maximalen (durchgehende Linie) MTT beider Hemisphären, sowie der mittleren MTT jeder Hemisphäre in einem Liniendiagramm aufgetragen. Die vertikalen, gepunkteten Linien geben die Schwellenwerte wieder. Werden diese mono- oder bihemisphärisch durch die mittlere MTT überschritten, wird dies rechts im Graphen durch entsprechend orange oder, im Falle einer kritischen Perfusionsstörung, rote Pfeilspitzen markiert. Grüne Pfeilspitzen stehen für eine normale Perfusion.

Das Patientenkollektiv wird mittels deskriptiver Statistiken (Anzahl: Insgesamt und getrennt nach Geschlecht, Alter: Minimum, Mittelwert, Median, Maximum und Standardabweichung) beschrieben. Um einen signifikanten Altersunterschied zwischen den Geschlechtern und den Subgruppen zu evaluieren wird Welch's t-Test durchgeführt.

3.3.2.1 Analyse des Zusammenhangs von frühen und späteren Perfusionsstörungen

Analog zu der Erstellung der individuellen Perfusionskarten wurden interindividuell gemittelte Perfusionskarten erstellt. Diese umfassen die mittlere MTT der verfügbaren CTP-Untersuchungen aller Patienten für jeden Tag nach dem Blutungsereignis. Auf der y-Achse werden dabei neben dem Tag nach Subarachnoidalblutung die Anzahl der berücksichtigten CTP-Untersuchungen aufgezeigt. Um den Standardfehler auf Grund nur weniger Datensätze zu reduzieren, wurden jene Tage nicht berücksichtigt, an denen kumulativ weniger als 10 CTP-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Zusätzlich wurden gemittelte Perfusionskarten von Subgruppen angefertigt, welche nur die Patienten ohne, mit einer frühen unkritischen oder einer frühen kritischen Perfusionsstörung beinhalten. Die gemittelten MTT-Werte, die mehr als 72 Stunden nach Blutungsereignis erhoben wurden, wurden in einer Subgruppenanalyse mittels Welch's t-Test miteinander verglichen.

Um die Vorhersagekraft von frühen Perfusionsuntersuchungen zu analysieren, wurden auf Basis der Klassifizierung der Perfusionsuntersuchungen Kontingenztafeln angefertigt, welche die schlechteste Klassifizierung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis der schlechtesten Klassifizierung im weiteren Krankheitsverlauf des Patienten gegenüberstellen. Anhand dieser Tafeln wurden Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen zur Quantifizierung der Vorhersagekraft einer frühen Perfusionsuntersuchung durchgeführt.

Zusätzlich wurde das Vorhersagemodell vereinfacht, indem frühe CT-Perfusionsuntersuchungen nur als normal oder gestört eingeteilt wurden. Dazu wurden die Gruppen „unkritisch gestörte Perfusion“ und „kritisch gestörte Perfusion“ zusammengefasst. Die dazugehörigen späteren Perfusionsuntersuchungen wurden in der Kontingenztafel nur in kritisch oder nicht kritisch gestört unterteilt. Durch diese Gruppierung wurde somit nur der postulierte sensiblere Schwellenwert von 3,4 s zur Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 3.3.1, Seite 36). Der Aufbau der Vierfeldertafel ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)		Σ
		Keine Perfusionsstörung + Unkritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	Keine Perfusionsstörung	A	B	A+B
	Unkritische Perfusionsstörung + Kritische Perfusionsstörung	C	D	C+D
Σ		A+C	B+D	A+B+C+D

Tabelle 6: Aufbau der im Folgenden verwendeten Vierfeldertafel des vereinfachten Modells (siehe Text).

Im Rahmen der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse wurden weiterhin die positiven und negativen *Likelihood*-Quotienten berechnet. Der *Likelihood*-Quotient kann als Kombination von Sensitivität und Spezifität genutzt werden, um die Güte eines diagnostischen Tests zu beschreiben.

Ein positiver *Likelihood*-Quotient drückt aus, wie viel häufiger ein Test bei einem Kranken auch positiv ist.

$$\text{Positiver Likelihood - Quotient} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} = \frac{\frac{D}{B+D}}{1 - \frac{A}{A+C}}$$

Nimmt der positive *Likelihood*-Quotient einen Wert von mehr als 3 an, weist dies auf einen akzeptablen diagnostischen Test hin, während ein positiver *Likelihood* Quotient von 10 oder mehr als gut eingeschätzt wird.

Der negative *Likelihood*-Quotient hingegen gibt an, um wie viel wahrscheinlicher ein Test bei Kranken negativ ist als bei Gesunden.

$$\text{Negativer Likelihood - Quotient} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} = \frac{1 - \frac{D}{B+D}}{\frac{A}{A+C}}$$

Ein negativer *Likelihood*-Quotient unter 0,3 wird als akzeptabel, ein Wert von unter 0,1 als gut angesehen.

Des Weiteren wird das Quotenverhältnis, die sogenannte *Odds-Ratio*, berechnet:

$$Odds\ Ratio = \frac{Positiver\ Likelihood - Quotient}{Negativer\ Likelihood - Quotient} = \frac{\frac{D}{B+D}}{1 - \frac{A}{A+C}} = \frac{\frac{D}{C}}{\frac{B}{A}} = \frac{D \times A}{C \times B}$$

Die *Odds-Ratio* ist eine Maßzahl, die Auskunft über die Stärke eines Zusammenhanges gibt. Exemplarisch lässt sich damit errechnen, dass die Chancen, einen Herzinfarkt zu erleiden, für einen Raucher im Vergleich zu einem Nichtraucher 8-mal höher sind (fiktive Daten).

Des Weiteren wurde eine *Receiver-Operating-Characteristic-Kurve* (ROC-Kurve) mittels der schlechtesten mittleren MTT einer Hemisphären in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis gegenüber den einzelnen Subgruppen normale spätere Perfusion, unkritisch gestörte spätere Perfusion und kritisch gestörte spätere Perfusion erstellt. Sollte mehr als eine CT-Perfusionsuntersuchung in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis vorliegen, so wurde der schlechteste der MTT-Mittelwerte verwendet. Schlussendlich wurde mittels der ROC-Analyse ein statistisch optimaler Schwellenwert zur Vorhersage von späteren kritischen Perfusionsstörungen ermittelt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Nach den genannten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.1.1, Seite 27) wurden n = 166 Patienten mit insgesamt 813 CTP-Untersuchungen analysiert.

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv durch deskriptive Statistiken in Bezug auf das Geschlecht in Tabelle 7 und das Alter in Tabelle 8 näher beschrieben.

	Anzahl	Prozent
Gesamtzahl der Patienten	166	100,00%
Geschlecht	Weiblich	108 65,06%
	Männlich	58 34,94%

Tabelle 7: Anzahl und Geschlechtsverteilung der Patienten.

De Rooij et al. stellten in einem systematischen Review zu geographischer Inzidenz, Alter, Geschlecht und zeitlicher Entwicklung der Subarachnoidalblutung eine um 1,24:1 (95%iger Konfidenzintervall 1,09-1,42) erhöhte Inzidenz bei Frauen fest (de Rooij et al., 2007). Somit ist die größere Anzahl von Patientinnen prinzipiell erwartungsgemäß, jedoch zeigt das vorliegende Kollektiv einen überdurchschnittlich hohen Anteil an Frauen. Bereits im unselektierten Patientenkollektiv liegt das Verhältnis w:m bei 1,64:1 mit 218 weiblichen und 133 männlichen Patienten. In dem in dieser Arbeit untersuchten Teil der Grundgesamtheit liegt das Verhältnis bei 1,86:1. Damit liegt in Bezug auf die Geschlechterverteilung sowohl in der unselektierten Grundgesamtheit als auch im untersuchten Patientenkollektiv keine erwartungsgemäße Verteilung vor.

Alter bei Blutungsereignis (Jahre)	Gesamt	Weiblich	Männlich
Minimum	25	26	25
Mittelwert	53,16	53,32	52,84
Median	53,00	53,00	52,50
Maximum	90	90	84
Standardabweichung	12,41	12,43	12,49

Tabelle 8: Alter der Patienten zum Blutungsereignis. In dieser Tabelle wird die Gesamtheit des Patientenkollektivs angegeben und nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt.

Zwischen den männlichen und weiblichen Patienten liegt kein signifikanter Altersunterschied vor ($p = 0,814$). Die Altersverteilung wird zusätzlich als Histogramm in Abb. 8 dargestellt (siehe Seite 46).

Das mittlere Alter von 53,16 Jahren entspricht dem Alter der weltweit höchsten Inzidenz (de Rooij et al., 2007). De Rooij et al. stellten außerdem fest, dass in der Altersgruppe von 25 bis 45 Jahre Männer signifikant häufiger als Frauen betroffen sind. Dies trifft auf das hier untersuchte Patientenkollektiv nicht zu (25-45 Jahre: 33,33% Männer und 66,67% Frauen) und kann auf den bereits diskutierten größeren Anteil von Frauen im untersuchten Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Tabelle 9 und Abb. 9 geben die Verteilung der WFNS und Fisher Grade im untersuchten Patientenkollektiv wieder, soweit diese bei Aufnahme des Patienten in die Klinik adäquat dokumentiert wurden. Die WFNS Grade I und V sind nahezu gleich häufig verteilt, sodass die Extremausprägungen nicht überproportional in die Arbeit eingegangen sind.

Grad	WFNS		Fisher	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0			1	0,60%
I	50	30,12%	4	2,41%
II	35	21,08%	8	4,82%
III	17	10,24%	72	43,37%
IV	19	11,45%	81	48,80%
V	43	25,90%		
Unbekannt	2 (*)	1,20%		

Tabelle 9: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) und Fisher-Grade bei Aufnahme der Patienten. (* Zu diesen Patienten lagen weder der WFNS-Grad noch ausreichende klinische Angaben für eine nachträgliche Einstufung vor).

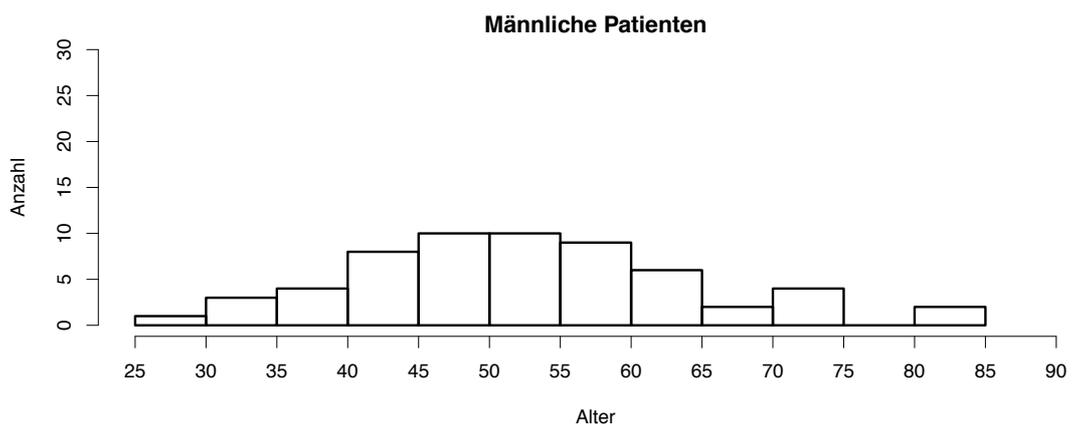
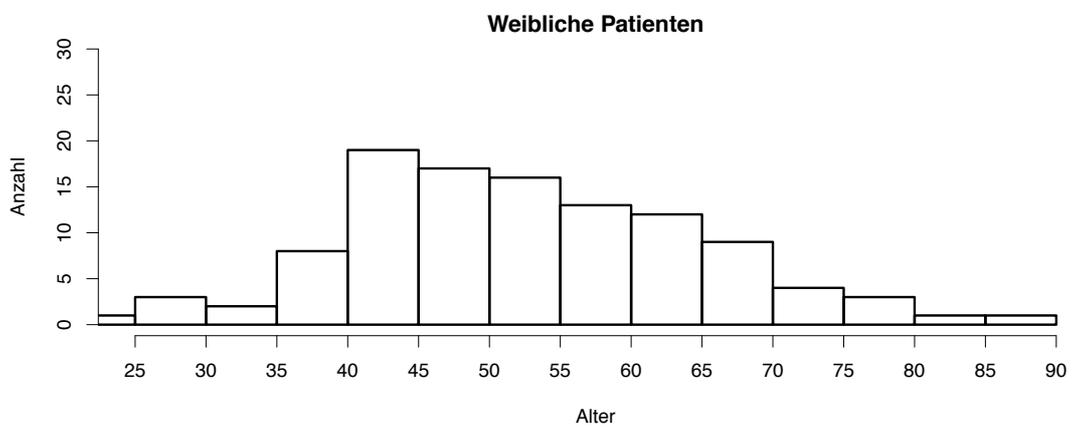
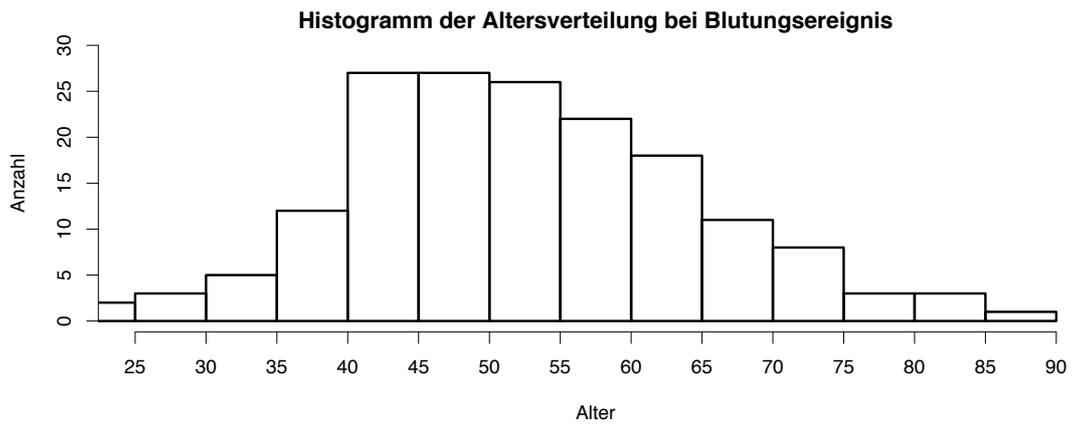


Abb. 8: Die Altersverteilung als Histogramm dargestellt (komplementär zu Tabelle 8). Zusätzlich sind separate Histogramme für die weiblichen und männlichen Patienten aufgetragen.

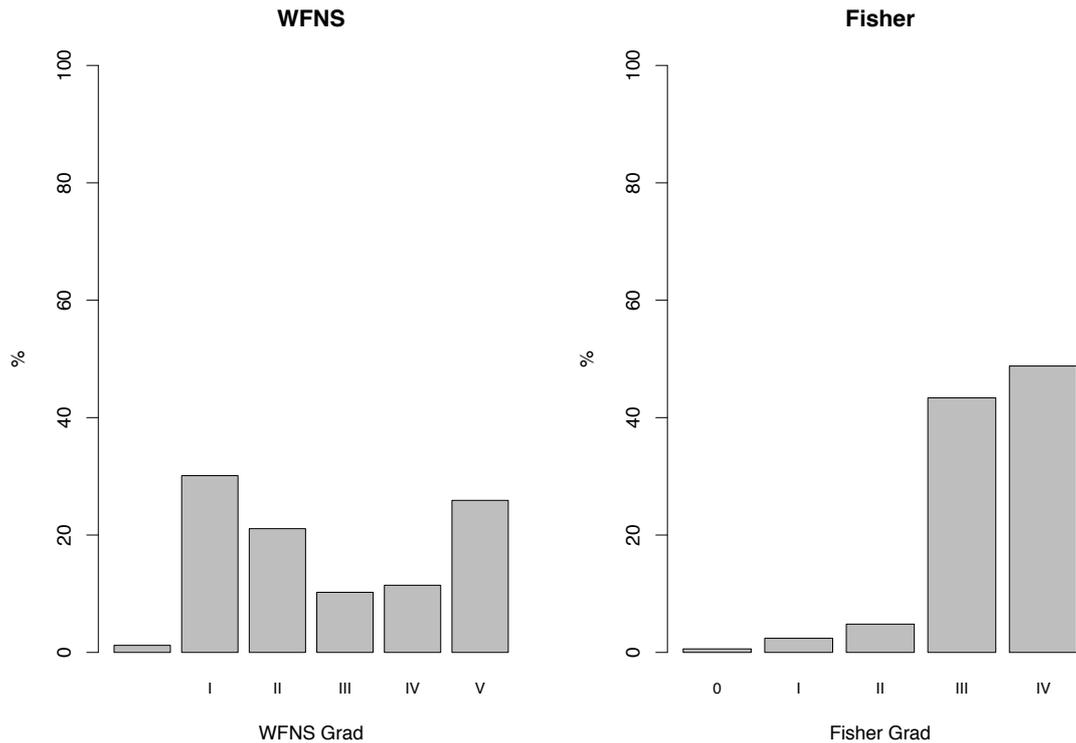


Abb. 9: Graphische Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der WFNS (links) und Fisher Grade (rechts). Die nicht beschriftete Säule im WFNS-Diagramm entspricht zwei Patienten, bei denen der WFNS Grad nicht bekannt ist. Die Abbildung ist ergänzend zu Tabelle 9.

4.2 Lokalisation und Therapie der Aneurysmen

Tabelle 10 und Tabelle 11 geben die Lokalisation der rupturierten Aneurysmen in Bezug auf die Hemisphäre und das Gefäß wieder. In der linken Hemisphäre liegen im Seitenvergleich 8 Aneurysmen weniger als auf der rechten Seite vor. Insgesamt ist der überwiegende Anteil der Aneurysmen in der vorderen Zirkulation nachzuweisen ($140/166 = 87,5\%$). Dies entspricht der erwarteten Verteilung von Aneurysmen (Lee et al., 2014b).

Lokalisation des Aneurysmas	Anzahl	Prozent
Mittellinie	65	39,16%
Rechte Hemisphäre	58	34,94%
Linke Hemisphäre	43	25,90%

Tabelle 10: Lokalisation der Aneurysmen in Bezug auf die Hemisphären. Überwiegend mittelständige Aneurysmen, also die Aneurysmen der A. basilaris und der A. communicans anterior, wurden der Mittellinie zugeordnet.

Lokalisation des Aneurysmas	Anzahl	Prozent
A. communicans anterior	49	29,52%
A. cerebri media	41	24,70%
A. communicans posterior	27	16,27%
A. basilaris (Kopf)	14	8,43%
A. pericallosa	9	5,42%
Carotis T	6	3,61%
A. cerebelli inferior posterior	5	3,01%
A. carotis interna	5	3,01%
A. vertebralis	3	1,81%
A. cerebri anterior	3	1,81%
Aa. vertebrales Junction	2	1,20%
A. cerebri posterior	1	0,60%
A. cerebelli superior	1	0,60%

Tabelle 11: Lokalisation der Aneurysmen in Bezug auf die Gefäße.

Bei 99 Patienten (59,64%) wurde das rupturierte Aneurysma durch ein operatives *Clipping* therapiert, bei 67 Patienten mittels eines endovaskulären *Coilings* (40,36%).

4.3 Zeitlicher Verlauf von Perfusionsstörungen

4.3.1 Anzahl und Verteilung der CTP-Untersuchungen

Bei 166 Patienten wurden insgesamt 813 CTP-Untersuchungen durchgeführt. Wie bereits beschrieben (siehe Abschnitt 3.1.1, Seite 27), hat ein Patient im Mittel 4,9 (Standardabweichung 1,79, Median 5) CTP-Untersuchungen erhalten. Dabei wurden mindestens 3 und maximal 11 CTP-Untersuchungen pro Patient durchgeführt. 38 Patienten haben in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis mehr als eine Untersuchung erhalten.

Abb. 10 zeigt die Anzahl der CTP-Untersuchung über die Tage nach dem Blutungsereignis, wobei Tag 0 dem Tag des Blutungsereignisses entspricht. Gemäß den Vorgaben zur Durchführung von CTP-Untersuchungen finden sich Häufungen an Tag 1-2, Tag 4 und ein weiterer Häufigkeitstyp an Tag 10.

Anzahl der CTP-Untersuchungen pro Tag nach Blutungsereignis

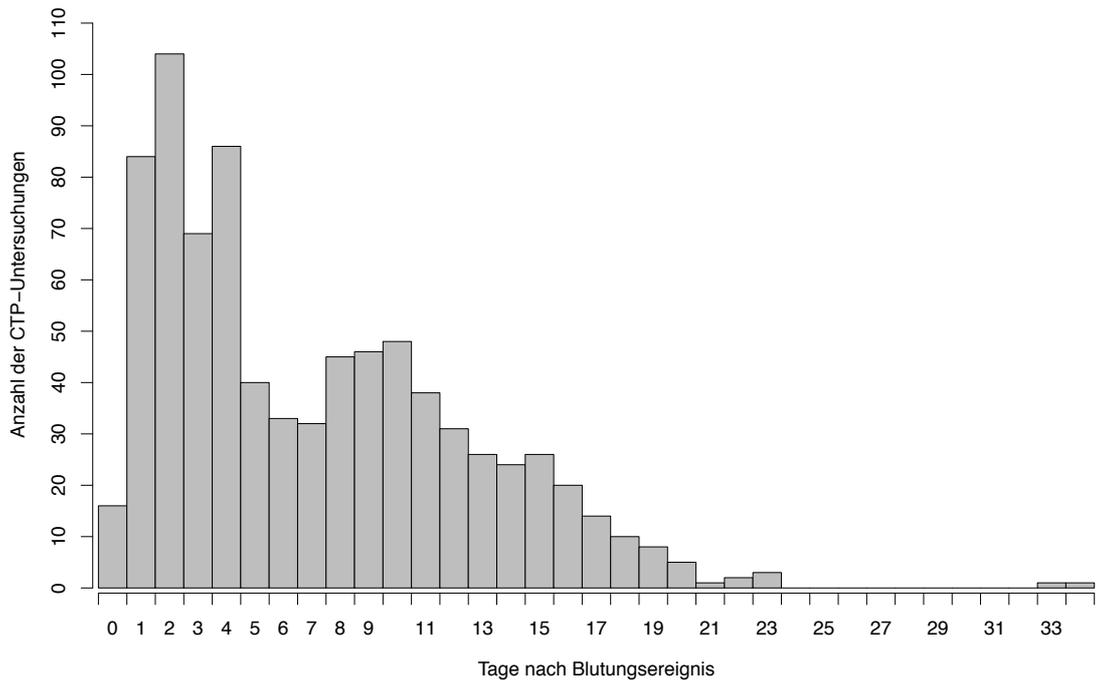


Abb. 10: Anzahl der CT-Perfusionsuntersuchungen pro Tag nach Blutungsereignis dargestellt als Säulendiagramm. Tag 0 entspricht dem Tag der Subarachnoidalblutung.

4.3.2 Darstellung der Perfusionsparameter als Perfusionskarten

In einem ersten Schritt erfolgte eine visuelle Plausibilitätskontrolle der Kategorisierungen (keine Perfusionsstörung, unkritische Perfusionsstörung oder kritische Perfusionsstörung, siehe Abschnitt 3.3, Seite 35) anhand der individuellen Perfusionskarten.

Darauf folgend wurden die individuellen Perfusionsdaten in einer gemittelten Perfusionskarte zusammengefasst, um einen Überblick über die zeitliche Entwicklung der Perfusionsparameter im gesamten Patientenkollektiv zu erhalten.

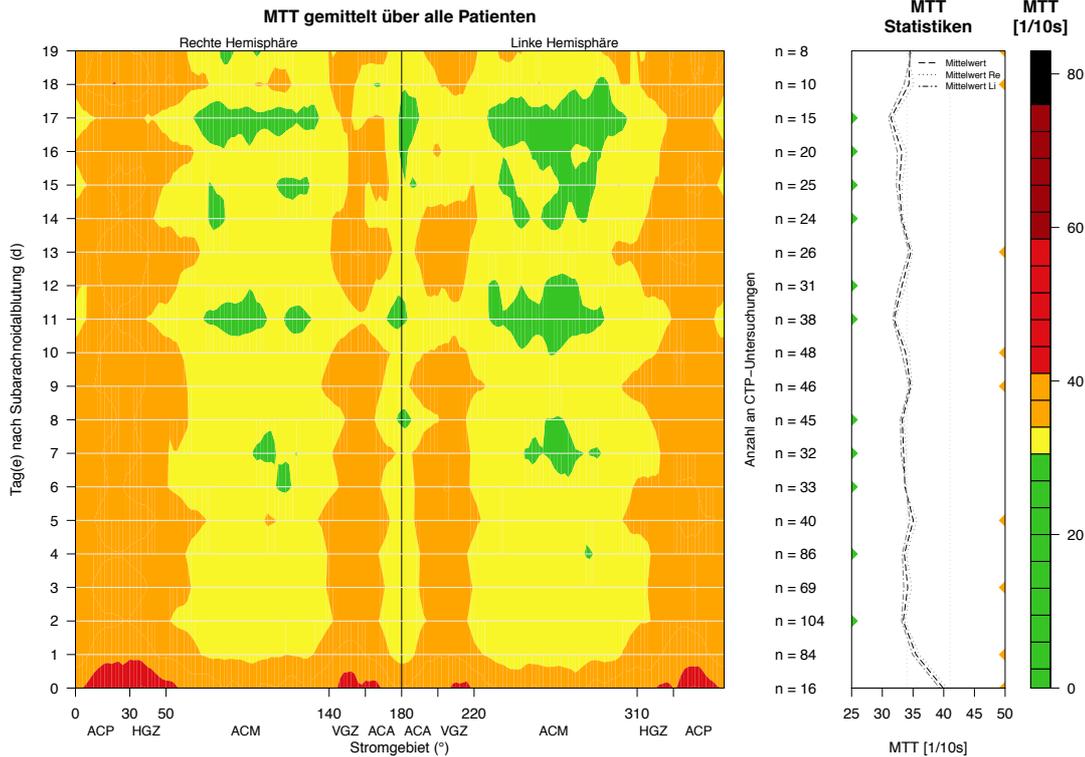


Abb. 11: MTT gemittelt über alle Patienten (n = 166). Auf der Abszisse werden die Winkel der Cortexanalyse von 0-359° entsprechend den Territorien der einzelnen Gefäße aufgetragen. Die Ordinate enthält die Tage nach Subarachnoidalblutung, wobei Tag 0 dem Tag des Blutungsereignisses entspricht. In Klammern hinter dem Tag der Blutung ist die Anzahl der CTP-Untersuchungen an diesem Tag angegeben. Zusätzlich wird an dieser Stelle auf die Bildunterschrift von Abb. 7 (siehe Seite 40) verwiesen.

Zwischen Tag 5 und 19 ist ein wellenförmiger, zwischen normaler Perfusion und gestörter Perfusion schwankender Verlauf der mittleren MTT nachzuvollziehen.

Im Seitenvergleich ist die mittlere MTT in der rechten Hemisphäre minimal verzögert. Wird für jeden Tag die mittlere MTT einer Hemisphäre errechnet, so liegt im Mittel eine Verzögerung der MTT der rechten Hemisphäre um 0,08 Sekunden (Median 0,08 Sekunden, Standardabweichung 0,06) gegenüber der linken Hemisphäre vor. Dieser Seitenunterschied ist laut einem paarweisen Student's t-Test signifikant ($p < 0,0001$). Dies ist insofern naheliegend, als dass in der rechten Hemisphäre mehr rupturierte Aneurysmen als in der linken Hemisphäre vorlagen.

Die relative Perfusionszeitverzögerung in dem Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior und der hinteren Grenzzone (0° bis 50° und 310° bis 359°) ist darauf zurückzuführen, dass die arterielle Inputfunktion in der A. cerebri media ermittelt wird. Durch den minimal längeren Weg des Kontrastmittels über die A. vertebralis in die A. cerebri posterior im Vergleich zu dem Weg des Kontrastmittels über die A. carotis interna in die A. cerebri media kommt es zu einer diskret späteren Anflutung des Kontrastmittels und somit zu einer rechnerisch verzögerten MTT in den hinteren Stromgebieten.

Basierend auf der ungünstigsten Klassifikation in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis (frühe kritische Perfusionsstörung, frühe unkritische Perfusionsstörung oder keine frühe Perfusionsstörung, siehe Abschnitt 3.3.2, Seite 38) werden gemittelte Perfusionskarten für die Patienten der entsprechenden Subgruppen erstellt. Dies soll klären, ob der wellenförmige Verlauf der MTT einer der drei Subgruppe zuzuschreiben ist.

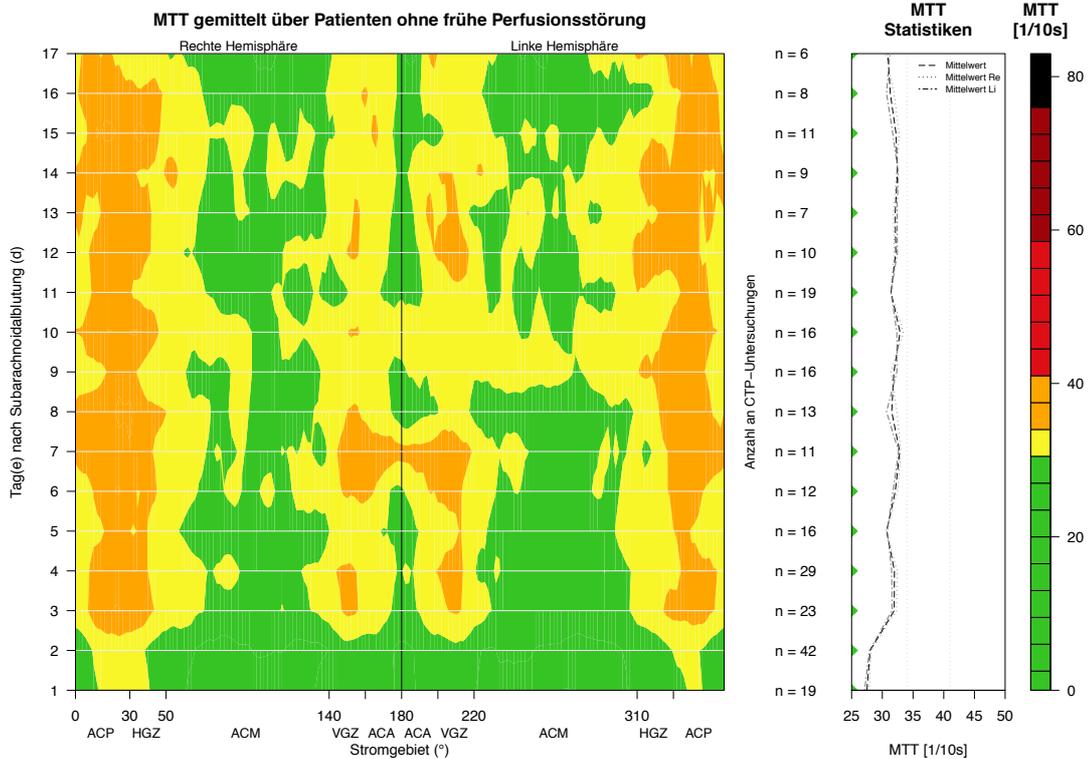


Abb. 12: MTT gemittelt über Patienten ohne frühe Perfusionsstörung (MTT im Mittel < 3,4 s, n = 60).

In der Subgruppe der Patienten ohne frühe Perfusionsstörung ist der wellenförmige Verlauf der MTT schwächer ausgeprägt. Diese Subgruppe trägt somit nicht wesentlich zu dem Phänomen bei.

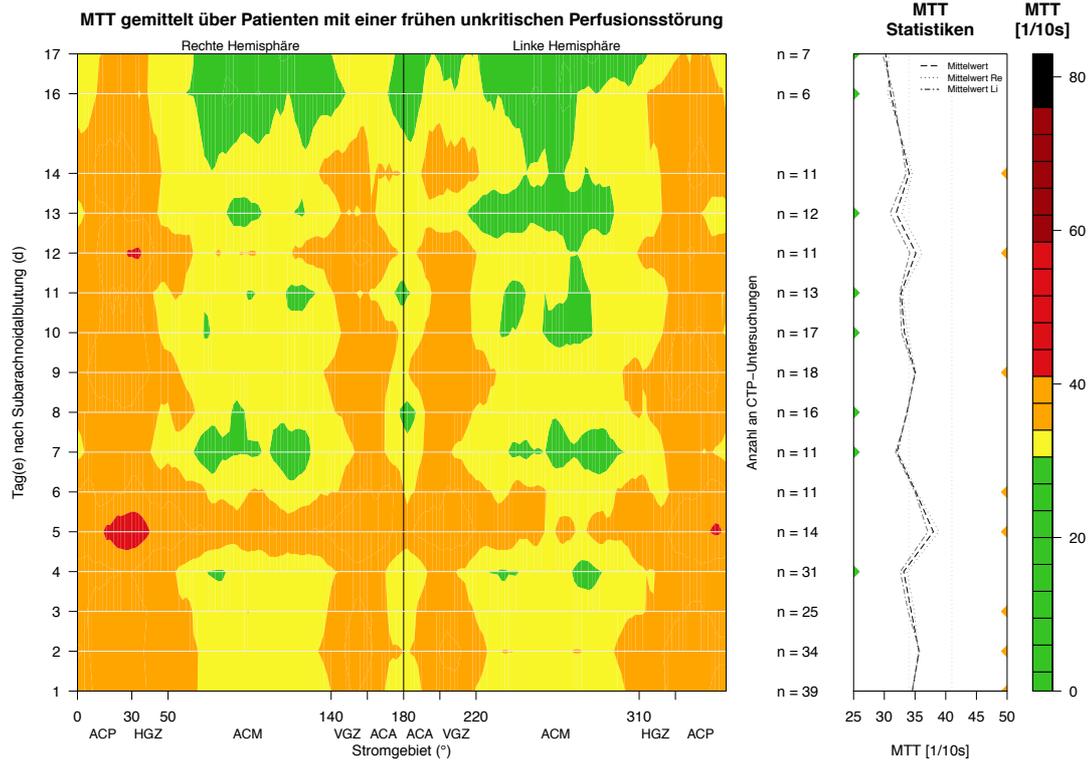


Abb. 13: MTT gemittelt über Patienten mit einer frühen Perfusionsstörung (n = 62).

In der Gruppe der frühen Perfusionsstörungen ist eine Einschränkung der Perfusion an Tag 5 und 6 abzugrenzen. In dieser Subgruppe ist wiederum ein wellenförmiger Verlauf nachzuweisen, welcher weitgehend mit dem Verlauf der gemittelten Perfusionskarte über alle Patienten übereinstimmt.

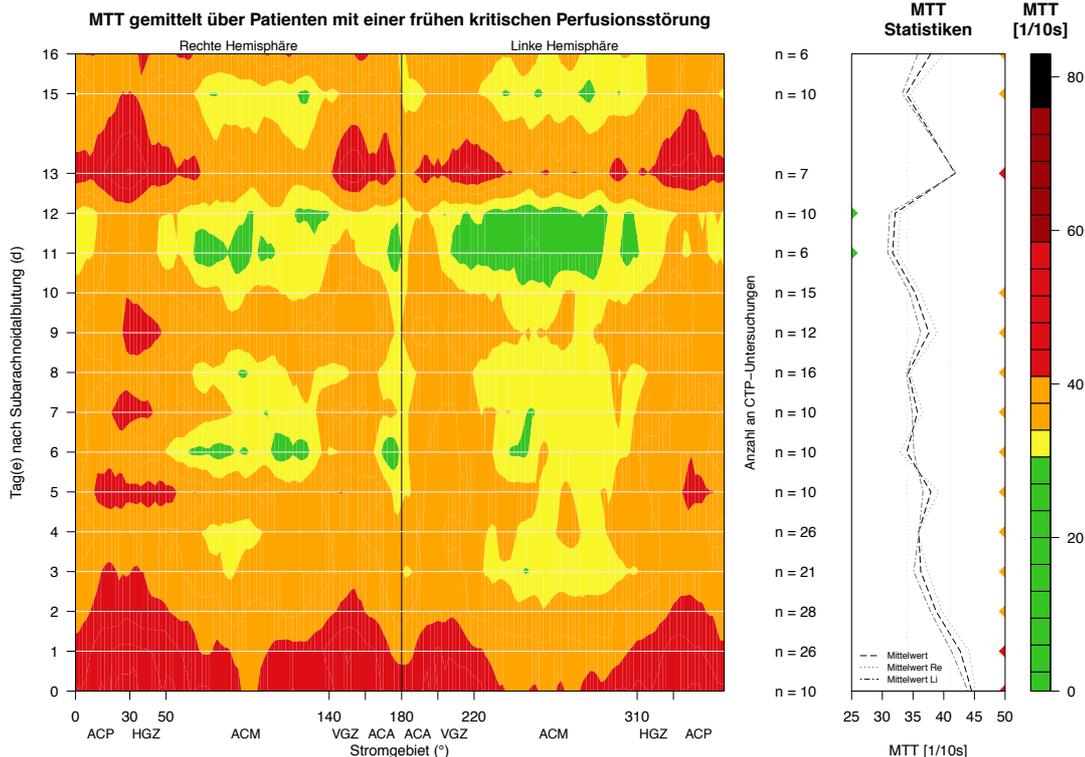


Abb. 14: MTT gemittelt über Patienten mit einer frühen kritischen Perfusionsstörung (mono- oder bihemisphärische MTT im Mittel $\geq 4,1$ s, $n = 44$).

In der Gruppe der Patienten mit einer frühen kritischen Perfusionsstörung liegt im Vergleich zu den übrigen Subgruppen insgesamt eine verzögerte MTT vor. Dabei sind wellenförmig verlaufende MTT-Verzögerungen ab Tag 3 nach Blutungsereignis abzugrenzen.

Der wellenförmige Verlauf der über alle Patienten gemittelten MTT ist durch die Perfusionskarten der Patienten mit frühen unkritischen Perfusionsstörungen und frühen kritischen Perfusionsstörungen erklärt. Ein Auslöser für die wiederkehrende Perfusionszeitverzögerung ist bislang nicht bekannt. Eine Erklärung des Phänomens könnten unter anderem die Effekte eines engmaschigen *Monitorings* und einer schnellen und effektiven therapeutischen Reaktion auf Störungen in der Perfusion sein. Das heißt, Patienten mit einer eingeschränkten Perfusion wurden zügig identifiziert und behandelt. Der folgenden Verbesserung der Perfusion folgte nach Abklingen der Therapieeffekte dann unter Umständen wieder eine Verschlechterung.

Insgesamt sind in der visuellen Analyse zwischen den einzelnen Subgruppen deutliche Unterschiede in Verlauf und Ausprägung der Perfusionseinschränkungen auszumachen. Ergänzend zu der visuellen Analyse wurden die mittleren bihemisphärischen MTT-Werte mehr als 72 Stunden nach Blutungsereignis mittels Welch's t-Test verglichen. Die ersten 72 Stunden wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die MTT Werte dieser Zeitspanne zur Einordnung in eine Subgruppe dienen und sich somit sicher unterscheiden müssen. Der t-Test zeigt signifikante Unterschiede zwischen den MTT-Werten der Subgruppe normale Perfusion und den Subgruppen frühe

unkritische Perfusionsstörung und frühe kritische Perfusionsstörung. Die Subgruppen frühe unkritische Perfusionsstörung und frühe kritische Perfusionsstörung unterschieden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 12). Dies unterstützt die Eingangs aufgestellte Hypothese, dass eine frühe Störung der Perfusion ein prognostischer Faktor für eine im weiteren Verlauf von der Norm abweichende Perfusion sein kann. In der Folge wird untersucht, ob der verwendete Schwellenwert für eine frühe unkritische Perfusionsstörung in der Lage ist, spätere Perfusionsstörungen vorherzusagen.

	Frühe normale Perfusion	Frühe unkritische Perfusionsstörung	Frühe kritische Perfusionsstörung
Frühe normale Perfusion		p = 0,009	p < 0,001
Frühe unkritische Perfusionsstörung			p = 0,028

Tabelle 12: Die p-Werte von Welch's t-Test zum Vergleich der mittleren bihemisphärischen MTT der einzelnen Tage nach Subarachnoidalblutung zwischen den Subgruppen. Es liegen jeweils signifikante Unterschiede vor.

In der Folge wird untersucht, ob der verwendete Schwellenwert für eine frühe unkritische Perfusionsstörung in der Lage ist, spätere Perfusionsstörungen vorherzusagen.

4.3.3 Klassifizierungen der CTP-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf

Im Folgenden wurden die Perfusionsklassifikationen („Normale Perfusion“, „Unkritisch gestörte Perfusion“ und „Kritisch gestörte Perfusion“, siehe Abschnitt 3.3.1, Seite 36) der einzelnen Patienten über die Tage nach dem Blutungsereignis in Tabelle 13 zusammengefasst.

An Tagen mit nur wenigen CTP-Untersuchungen können wenige Ausreißer zu einer inadäquaten Vergrößerung des Standardfehlers führen. Dementsprechend wurden nur Tage mit mehr als 10 CTP-Untersuchungen aufgeführt. Dabei blieben 45 von 813 CTP-Untersuchungen zwischen Tag 18 und 34 unberücksichtigt.

Tag nach Blutung	Normale Perfusion	Unkritisch gestörte Perfusion	Kritisch gestörte Perfusion	CTP-Untersuchungen
0	3 (18,75%)	3 (18,75%)	10 (62,50%)	16 (1,99%)
1	25 (29,76%)	36 (42,86%)	23 (27,38%)	84 (10,43%)
2	50 (48,08%)	36 (34,62%)	18 (17,31%)	104 (12,92%)
3	32 (46,38%)	21 (30,43%)	16 (23,19%)	69 (8,57%)
4	40 (46,51%)	34 (39,53%)	12 (13,95%)	86 (10,68%)
5	15 (37,50%)	15 (37,50%)	10 (25,00%)	40 (4,97%)
6	13 (39,39%)	12 (36,36%)	8 (24,24%)	33 (4,10%)
7	17 (53,13%)	8 (25,00%)	7 (21,88%)	32 (3,98%)
8	21 (46,67%)	17 (37,78%)	7 (15,56%)	45 (5,59%)
9	21 (45,65%)	14 (30,43%)	11 (23,91%)	46 (5,71%)
10	20 (41,67%)	21 (43,75%)	7 (14,58%)	48 (5,96%)
11	23 (60,53%)	14 (36,84%)	1 (2,63%)	38 (4,72%)
12	16 (51,61%)	8 (25,81%)	7 (22,58%)	31 (3,85%)
13	12 (46,15%)	7 (26,92%)	7 (26,92%)	26 (3,23%)
14	8 (33,33%)	13 (54,17%)	3 (12,50%)	24 (2,98%)
15	13 (50,00%)	11 (42,31%)	2 (7,69%)	26 (3,23%)
16	10 (50,00%)	5 (25,00%)	5 (25,00%)	20 (2,48%)
17	8 (57,14%)	6 (42,86%)	0 (0,00%)	14 (1,74%)
				= 782 (100%)

Tabelle 13: Klassifikation der CTP-Untersuchungen unterteilt nach den Tagen nach dem Blutungsereignis. Tag 0 bezeichnet den Tag der Subarachnoidalblutung. An den Tagen 0 bis 17 wurden kumulativ jeweils mehr als 10 CTP-Untersuchungen durchgeführt (siehe Abb. 10).

Die tabellarischen Ergebnisse werden zusätzlich graphisch aufgetragen (siehe Abb. 15). Dabei wurde eine Kombination aus einem Liniendiagramm und einem Säulendiagramm gewählt. Die Linien geben dabei die Anteile der verschiedenen Klassifikationen der Perfusionsuntersuchungen an der Gesamtzahl der CTP-Untersuchungen pro Tag wieder (Spalte „Normale Perfusion“, „Unkritisch gestörte Perfusion“ und „Kritisch gestörte Perfusion“ aus Tabelle 13). Dies erlaubt es, die Gesamtentwicklung über den analysierten Zeitraum zu überblicken und den Verlauf zu vergleichen. Das Säulendiagramm gibt die Anzahl der CTP-Untersuchungen in Relation zu der Gesamtzahl der analysierten CTP-Untersuchungen wieder (Spalte „Untersuchungen“ aus Tabelle 13). Diese Kombination soll es erlauben, eventuelle Ausreißer auf Grund von nur wenigen CTP-Untersuchungen identifizieren zu können.

Verhältnisse der Perfusionsklassifikationen über Tage nach Blutungsereignis

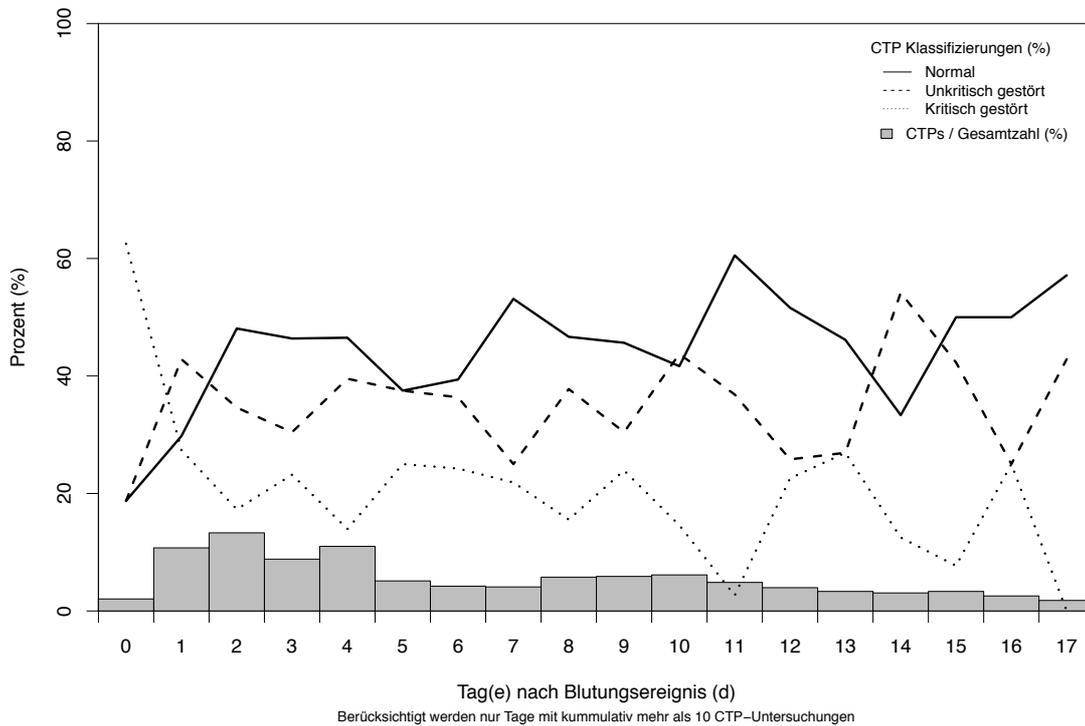


Abb. 15: Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 13. Der Anteil der pro Tag als normal, unkritisch gestört und kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen wird in Prozent wiedergegeben (Linien). Die Säulen drücken den Anteil der CTP-Untersuchungen an diesem Tag in Bezug zu der Gesamtzahl der CTP-Untersuchungen von Tag 0 (Blutungsereignis) bis Tag 17 in Prozent aus.

Am Tag des Blutungsereignisses (Tag 0) ist der prozentuale Anteil der als kritisch gestört klassifizierten CT-Perfusionsuntersuchungen an der Gesamtzahl der CT-Perfusionsuntersuchungen sehr hoch (gepunktete Linie, Abb. 15). Dabei ist zu beachten, dass an Tag 0 nur relativ wenige CT-Perfusionsuntersuchungen angefertigt wurden (graue Säulen). In den nächsten 2 Tagen geht dieser Anteil deutlich zurück. Der Anteil der als unkritisch gestört klassifizierten Perfusionsstörungen und der als normal klassifizierten Perfusionsuntersuchungen (durchgezogene Linie) steigt an Tag 1 an. Während die normalen Perfusionsuntersuchungen weiter ansteigen, geht an Tag 2 der prozentuale Anteil der als unkritisch und kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen gering zurück.

Im weiteren Verlauf bleiben die prozentualen Verhältnisse bis Tag 10 relativ stabil und weisen danach deutlichere Schwankungen auf. Exemplarisch geht der Anteil der als kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen an Tag 11 nahezu vollständig zurück. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass der letzte in den lokalen Leitlinien festgelegte Zeitpunkt für eine CT-Perfusionsuntersuchung zwischen Tag 9 und 11 definiert ist. An Tag 11 könnten Patienten untersucht worden sein die in der Zwischenzeit keine klinischen Anzeichen für eine Perfusionsstörung aufwiesen und bei denen somit die abschließende CT-Perfusionsuntersuchung unauffäl-

lig war. Die größeren Schwankungen im weiteren Verlauf können auf die geringere Zahl an CT-Perfusionsuntersuchungen von insgesamt weniger Patienten zurückzuführen sein.

Nach den lokalen Leitlinien werden die ersten CTP-Untersuchungen innerhalb eines Tages nach Blutungsereignis angefertigt. Patienten, die direkt an Tag 0 eine Perfusionsuntersuchung erhalten haben, können klinisch schwer betroffen gewesen sein, so dass der hohe prozentuale Anteil der als kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen auf einen Selektionsbias zurückgeführt werden könnte. Dieser Bias kann verkleinert werden, indem die Untersuchungen der ersten 72 Stunden gruppiert werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden auch die folgenden CTP-Untersuchungen in Intervalle von 3 Tagen gruppiert. Die lokalen Leitlinien sehen die nächste CTP-Untersuchung für Tag 3 bis 4 und Tag 9 bis 11 nach Blutungsereignis vor. Somit enthält kein 3-Tages-Intervall mehr als einen in den Leitlinien verankerten Erhebungszeitpunkt. Die gruppierten Ergebnisse werden in Tabelle 14 und Abb. 16 wiedergegeben.

Tag nach Blutung	Normale Perfusion	Unkritische gestörte Perfusion	Kritisch gestörte Perfusion	CTP-Untersuchungen
0-2 (*)	78 (38,24%)	75 (36,76%)	51 (25,00%)	204 (26,09%)
3-5	87 (44,62%)	70 (35,90%)	38 (19,49%)	195 (24,94%)
6-8 (*)	51 (46,36%)	37 (33,64%)	22 (20,00%)	110 (14,07%)
9-11 (*)	64 (48,48%)	49 (37,12%)	19 (14,39%)	132 (16,88%)
12-14	36 (44,44%)	28 (34,57%)	17 (20,99%)	81 (10,36%)
15-17	31 (51,67%)	22 (36,67%)	7 (11,67%)	60 (7,67%)
18-20	13 (56,52%)	5 (21,74%)	5 (21,74%)	23 (2,94%)
				= 805 (100%)

Tabelle 14: Die Ergebnisse aus Tabelle 13 gruppiert in 3-Tages-Intervallen. (*) markiert Intervalle, in denen die lokalen Leitlinien der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf CT-Perfusionsuntersuchungen vorsehen.

Verhältnisse der Perfusionsklassifikationen über Tage nach Blutungsereignis (3 Tage gruppiert)

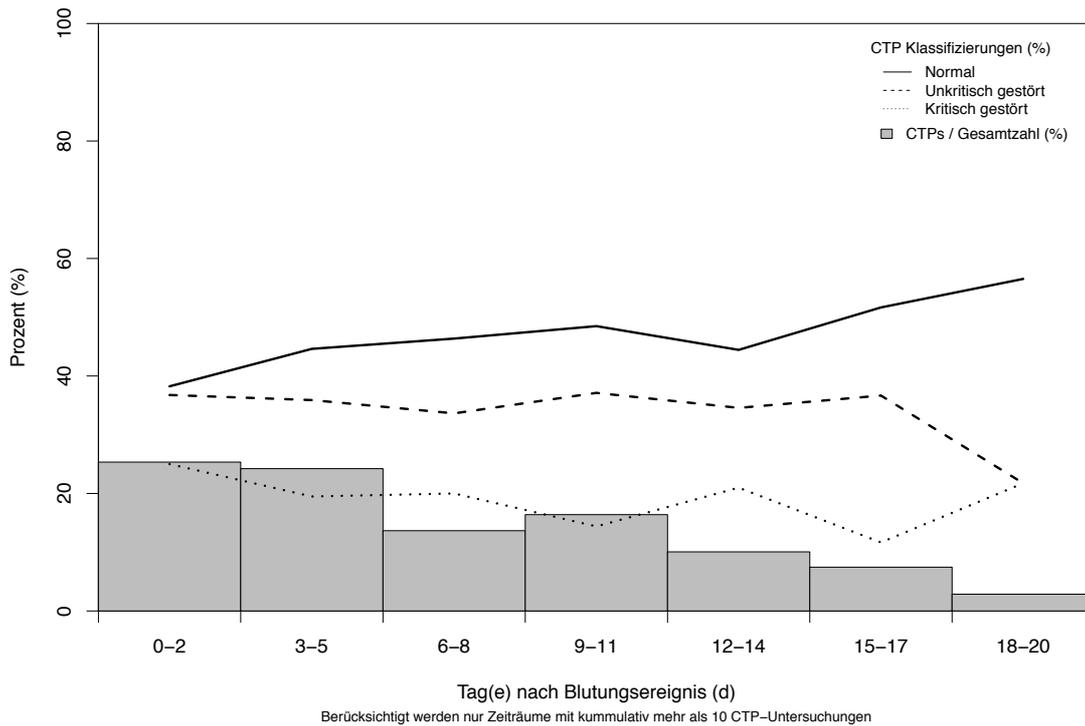


Abb. 16: Analoge Darstellung zu Abb. 15, jedoch gruppiert in 3-Tages-Intervallen (siehe auch Tabelle 14).

Auch in dieser Analyse ist ein erhöhter Anteil an als kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis im Vergleich zu den als normal oder unkritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen nachzuweisen. Der Anteil der als kritisch gestört klassifizierten Perfusionsuntersuchungen nimmt über den weiteren Verlauf tendenziell ab, zeigt jedoch einen kleinen Häufigkeitsgipfel an Tag 12-14. An den Tagen 18-20 sind wiederum mehr kritische Perfusionsstörungen nachzuweisen. Das ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einem prolongierten, komplizierten klinischen Verlauf zu diesem Zeitpunkt noch CTP-Untersuchungen erhalten.

Ergänzend zu der visuellen Analyse wird untersucht, ob in den ersten 72 Stunden mehr kritische Perfusionsstörungen als im weiteren Verlauf vorliegen. Dazu wird ein Mittelwert über die prozentualen Anteile der gruppierten Klassifikationen der ersten 20 Tage und der Tage 3 bis 20 nach Blutungsereignis (Tabelle 14) gebildet und die Standardabweichung berechnet (Tabelle 15).

	Mittelwert (\pm Standardabweichung)		
	Tag 0-2 (72 h)	Tag 3-20	Tag 0-20
Normale Perfusion	38,24%	48,68% (\pm 4,7%)	47,19% (\pm 5,83%)
Unkritisch gestörte Perfusion	36,76%	33,27% (\pm 5,8%)	33,77% (\pm 5,45%)
Kritisch gestörte Perfusion	25,00%	18,05% (\pm 4,06%)	19,04% (\pm 4,54%)

Tabelle 15: Mittelwert und Standardabweichung der prozentualen Anteile der CTP-Klassifikationen über den Zeitraum Tag 0 (Blutungsereignis) bis 20 und Tag 3 bis 20, basierend auf Tabelle 14, im Vergleich zu den CTP-Klassifikationen der ersten 72 Stunden.

Kritische Perfusionsstörungen treten in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis im Vergleich zum gesamten Zeitraum vermehrt auf. Unkritische Perfusionsstörungen treten über den gesamten Zeitraum in etwa gleich häufig auf.

Im Weiteren wird evaluiert, ob eine früh gestörte Perfusion die Vorhersage des weiteren Verlaufs der Perfusion erlaubt.

4.4 Zusammenhang von frühen und späteren Perfusionsstörungen

In der Folge werden anstelle der Gesamtheit der CTP-Untersuchungen die CTP-Verläufe individueller Patienten betrachtet. Orientierend sind dazu in der Folge die Zahl der Patienten mit Perfusionsstörungen im frühen oder weiteren Verlauf in Tabelle 16 wiedergegeben.

	Tage nach Blutungsereignis (n)	
	0 – 72 Stunden	> 72 Stunden (> Tag 3)
Normale Perfusion	60 (36,14%)	26 (15,66%)
Unkritisch gestörte Perfusion	62 (37,35%)	73 (43,98%)
Kritisch gestörte Perfusion	44 (26,51%)	67 (40,36%)
	= 166 (100%)	= 166 (100%)

Tabelle 16: Anzahl und prozentualer Anteil der insgesamt 166 Patienten mit frühen und im Verlauf auftretenden Perfusionsstörungen.

Wird die prozentuale Verteilung der CT-Perfusionsuntersuchungen betrachtet (siehe Tabelle 15), so wäre es naheliegend, anzunehmen, dass es mehr Patienten mit kritischen Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden als im Verlauf geben sollte. Tabelle 16 basiert auf der jeweils am schlechtesten klassifizierten CTP-Untersuchung eines Patienten in den ersten 72 Stunden

(204 CTP-Untersuchungen, im Mittel 1,23 CTP-Untersuchungen pro Patient) und in dem darauf folgenden Zeitraum (601 CTP-Untersuchungen, im Mittel 3,62 CTP-Untersuchungen pro Patient). Die höhere Anzahl der CTP-Untersuchungen im Verlauf erklärt diese vermeintliche Diskrepanz. Angenommen, ein Patient erhält zwischen Tag 3 und 20 insgesamt 4 CTP-Untersuchungen, von denen die Perfusion nur in einer Untersuchung als kritisch gestört klassifiziert wird, so wäre der Patient in Tabelle 16 auf Grund dieser Untersuchung in der Gruppe „kritisch gestörte Perfusion“ aufgeführt, würde jedoch in Tabelle 15 mit nur einer Untersuchung zu den kritischen Perfusionsstörungen und 3 Untersuchungen zu den späteren normalen CTP-Untersuchungen beitragen.

4.4.1 Kontingenztafeln

Basierend auf den Klassifikationen der einzelnen CTP-Untersuchungen (siehe Abschnitt 3.3.2, Seite 38) wurde eine Kontingenztafel angefertigt, um die Ergebnisse der frühen CTP-Untersuchungen (≤ 72 Stunden nach Blutungsereignis) mit den im Verlauf auftretenden Perfusionsstörungen in Relation zu setzen.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)			Σ
		Keine Perfusionsstörung	Unkritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	Keine Perfusionsstörung	16	30	14	60
	Unkritische Perfusionsstörung	7	28	27	62
	Kritische Perfusionsstörung	3	15	26	44
Σ		26	73	67	166

Tabelle 17: Kontingenztafel der Klassifikationen der frühen und späteren CTP-Untersuchungen.

Von 62 Patienten mit einer frühen unkritischen Perfusionsstörung haben 27 (39,66%) im weiteren Verlauf eine kritische Perfusionsstörung, wobei nur 14 von 60 (23,33%) Patienten mit einer frühen normalen Perfusion im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung entwickeln. Die prozentualen Anteile in Bezug auf die frühe Klassifikation werden in ihrer Gesamtheit in Tabelle 18 wiedergegeben.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)			Σ
		Keine Perfusionsstörung	Unkritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	Keine Perfusionsstörung	26,67%	50,00%	23,33%	100%
	Unkritische Perfusionsstörung	11,29%	45,16%	43,55%	100%
	Kritische Perfusionsstörung	6,82%	34,09%	59,09%	100%

Tabelle 18: Wiedergabe der Kontingenztafel in Tabelle 17 mit prozentualen Angaben bezogen auf die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen der frühen Perfusionsklassifikation.

Die Klassifikation einer frühen Perfusionsuntersuchung kann als Maß zur Risikoabschätzung angesehen werden. 23,33% der Patienten ohne frühe Perfusionsstörung entwickeln eine kritische Perfusionsstörung im Verlauf (Gruppe mit niedrigem Risiko). Patienten mit einer unkritischen Perfusionsstörung zeigen in 43,55% der Fälle im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung (Gruppe mit mittlerem Risiko). Sollte eine frühe kritische Perfusionsstörung vorliegen, so liegen im Verlauf bei 59,09% der Patienten kritische Perfusionsstörungen vor (Gruppe mit höchstem Risiko). Insgesamt tendieren alle Patienten im Krankheitsverlauf eher zu einer Verschlechterung als zu einer Verbesserung der Perfusion. Die frühe Perfusion kann somit einen Anhalt für die weitere Entwicklung der Perfusion bieten.

Zur Vereinfachung des Vorhersagemodells werden, wie bereits beschrieben (siehe 3.3.2.1, Seite 41), die frühen Perfusionsuntersuchungen nur als „normal“ oder „gestört“ und die späteren Perfusionsuntersuchungen nur als „normal“ oder „kritisch gestört“ klassifiziert. Dazu werden die Patienten der Subgruppen „frühe unkritisch gestörte Perfusion“ und „frühe kritische gestörte Perfusion“ zusammengefasst. Bei den Verlaufsuntersuchungen werden die Subgruppen „normale Perfusion“ und „unkritisch gestörte Perfusion“ kombiniert. Die resultierende Kontingenztafel und die Ergebnisse in Relation zu der initialen Klassifikation werden in der Folge wiedergegeben.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)		Σ
		Keine kritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	Keine Perfusionsstörung	46	14	60
	Unkritische Perfusionsstörung + Kritische Perfusionsstörung	53	53	106
Σ		99	67	166

Tabelle 19: Vereinfachte Kontingenztafel, welche eine unkritisch oder kritisch gestörte frühe Perfusion den späteren als kritische gestört klassifizierten CTP-Untersuchungen gegenüberstellt.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)		Σ
		Keine kritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	Keine Perfusionsstörung	76,67%	23,33%	100%
	Unkritische Perfusionsstörung + Kritische Perfusionsstörung	50,00%	50,00%	100%

Tabelle 20: Wiedergabe der Kontingenztafel in Tabelle 19 mit prozentualen Angaben bezogen auf die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen der frühen Perfusionsklassifikation.

Patienten mit einer frühen unkritischen Perfusionsstörung oder kritischen Perfusionsstörung weisen im Verlauf in 50% der Fälle eine kritische Störung der Perfusion auf. Patienten mit einer frühen normalen Perfusion entwickeln in nur 23,33% der Fälle im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung. Der Anteil der Patienten mit einer kritischen Perfusionsstörung im Verlauf ist in der Gruppe der Patienten mit einer frühen unkritischen oder frühen kritischen Perfusionsstörung 2,1-fach höher als in der Gruppe der Patienten ohne frühe Perfusionsstörung.

Eine frühe CT-Perfusionsuntersuchung kann im Falle einer Störung der Perfusion einen Hinweis auf die weitere klinische Entwicklung geben: 50% der Patienten mit einer frühen Perfusionsstörung entwickeln auch im Verlauf eine Perfusionsstörung. Eine frühe normale Perfusionsuntersuchung hingegen bedeutet nicht zwangsläufig, dass im weiteren Verlauf eine gute Perfusion vorliegen wird, jedoch scheint dafür eine hohe Wahrscheinlichkeit vorzuliegen.

4.4.2 Vorhersage einer späteren Perfusionsstörung

Nachdem nun ein genereller Zusammenhang zwischen frühen und im Verlauf auftretenden Perfusionsuntersuchungen festgestellt wurde, soll die Vorhersagekraft einer frühen Perfusionsuntersuchung im Sinne eines diagnostischen Tests quantifiziert werden. Dazu wird in der Folge eine *Receiver-Operating-Characteristic-Analyse* (ROC-Analyse) angefertigt und die Sensitivität und Spezifität berechnet.

Die ROC-Analyse resultiert in einer Kurve, welche die Bewertung eines Vorhersagemodells erlaubt. Dabei wird die richtig-positive Rate (Sensitivität) gegen die falsch-positiv Rate ($1 - \text{Spezifität}$) aufgetragen. Sollte die resultierende Kurve des Vorhersagemodells auf der Winkelhalbierenden liegen, so sind falsch-positiv und richtig-positiv Rate identisch. Eine Klassifikation hätte so eine 50-prozentige Chance richtig zu sein. Das heißt, die Klassifikation basiert auf einem Zufallsprozess. Eine ideale ROC-Kurve würde zunächst senkrecht ansteigen, das heißt die Fehlerrate würde bei 0% und die Trefferrate bei 100% liegen. Sollte der Test nicht perfekt sein, würde erst dann die falsch-positiv Rate ansteigen. Kurven unterhalb der Winkelhalbierenden weisen darauf hin, dass das Signal, also der Faktor, der zu einem richtig-positiven Ergebnis führt, von dem verwendeten Test nicht erfasst wird.

Die Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) kann als quantitatives Maß für die Güte eines Tests dienen. Eine AUC von 0,5 entspricht dem Zufallsprozess, eine AUC von 0,6 bis 0,7 einer mäßigen, 0,7 bis 0,8 einer moderaten, 0,8 bis 0,9 einer guten und 0,9 bis 1,0 einer exzellenten Genauigkeit des Vorhersagemodells.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2.1 (Seite 41) dargelegt, wird eine *Receiver-Operating-Characteristic-Kurve* (ROC-Kurve) angefertigt, welche die schlechteste mittlere MTT einer Hemisphäre der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis analysiert (Abb. 17).

Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung anhand eines frühen MTT Wertes

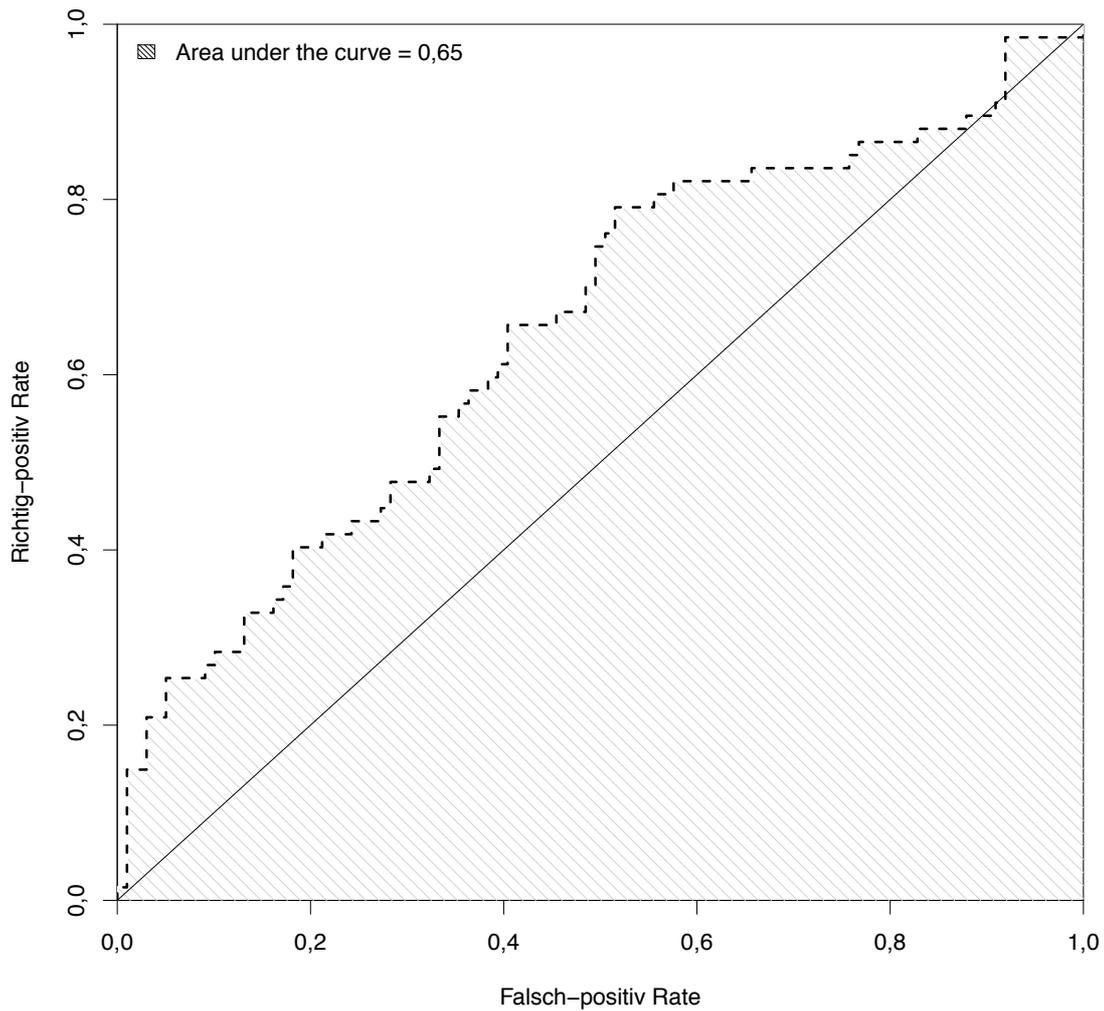


Abb. 17: *Receiver-Operating-Characteristic* der schlechtesten frühen mittleren MTT einer Hemisphäre in den ersten 72 Stunden zur Vorhersage einer im Verlauf kritisch gestörten Perfusion eines Patienten.

Eine perfekte AUC würde einen Wert von 1 annehmen. Die AUC der ROC-Kurve liegt bei 0,65. Die Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung ist mit einer mäßigen Genauigkeit möglich. Eine frühe MTT kann zumindest zu einem gewissen Grad die weitere Entwicklung der Perfusion voraussagen.

Ergänzend zu der ROC-Analyse wird eine Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse basierend auf der Kontingenztafel in Tabelle 17 angefertigt, welche die Vorhersagekraft der frühen Klassifizierung für eine spätere kritische Perfusionsstörung evaluieren soll. Diese Kontingenztafel bezieht sich nicht wie die ROC-Analyse auf die einzelnen MTT-Werte, sondern auf die Klassifikation einer CTP-Untersuchung. Die Ergebnisse finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

	Unkritisch gestörte Perfusion	Kritisch gestörte Perfusion
Sensitivität	38,36%	38,81%
Spezifität	63,44%	81,82%
Positiv prädiktiver Wert	45,16%	59,09%
Negativ prädiktiver Wert	56,73%	66,39%

Tabelle 21: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse zur Vorhersage einer späten unkritisch oder kritisch gestörten Perfusion basierend auf der Klassifikation der frühen Perfusionsuntersuchung (siehe Kontingenztabelle in Tabelle 17).

Diese Analyse zeigt, dass die Sensitivität der Vorhersage einer späteren gestörten oder kritisch gestörten Perfusion mit einer Sensitivität von 38% nicht hinlänglich möglich ist, jedoch erreicht die Spezifität in der Vorhersage einer späteren kritisch gestörten Perfusion 81,82% (NPV 66,39%). Das heißt, dass 81,82% aller Patienten ohne spätere kritische Perfusionsstörung richtig durch eine frühe CTP erkannt werden.

Da im Management der Komplikationen einer Subarachnoidalblutung jedoch eine höhere Sensitivität zur Vorhersage späterer kritischer Perfusionsstörungen sinnvoll ist, gegebenenfalls auch zu Lasten der Spezifität, wird das vereinfachte Modell zu einer Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse hinzugezogen. Basierend auf der in Tabelle 19 dargestellten Kontingenztabelle ergibt sich die in Tabelle 22 dargelegte Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse.

	Ergebnis
Sensitivität	79,10%
Spezifität	46,46%
Positiv prädiktiver Wert	50,00%
Negativ prädiktiver Wert	76,67%
Positiver Likelihood-Quotient	1,48
Negativer Likelihood-Quotient	0,45
Odds-Ratio	3,29

Tabelle 22: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse zur Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung auf Basis des vereinfachten Vorhersagemodells, welches die frühen unkritischen und kritischen Perfusionsstörungen zusammenfasst. Die Berechnungen basieren auf der Kontingenztabelle in Tabelle 19.

Wird als Schwellenwert für die Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung eine mittlere MTT von 3,4 Sekunden in einer CT-Perfusionsuntersuchung in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis definiert, liegt die Sensitivität für die Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung bei 79,10%. Dieser Anteil aller Patienten mit einer späteren kritischen Perfusionsstörung wird durch eine frühe Perfusionsuntersuchung korrekt identifiziert. Die Spe-

zifität liegt hingegen bei nur 46,46%. Dieser Wert bedeutet, dass nur 46,46% aller Patienten ohne spätere kritische Perfusionsstörung richtig durch eine frühe CT-Perfusionsuntersuchung erkannt werden. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 50%. Das Vorliegen einer frühen unkritischen oder kritischen Perfusionsstörung führt also in 50% der Fälle zu einer späteren kritischen Perfusionsstörung. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 76,67%, das heißt, das Vorliegen einer frühen normalen Perfusion schließt zu 76,67% das Auftreten einer späteren kritischen Perfusionsstörung aus.

Eine *Odds-Ratio* von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in der Quote – den *Odds* – der beiden Gruppen gibt. Eine positive oder negative Abweichung von 1 gibt an, um wie viel größer die Chance ist, in einer der beiden Gruppen zu sein. Die *Odds* mit einer frühen unkritischen oder kritischen Perfusionsstörung im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung zu entwickeln liegt bei 3,29.

Die weiteren Analysen der Vorhersagekraft (*Likelihood-Quotienten*, ROC-Kurve) wiesen der frühen CT-Perfusionsuntersuchung eine mäßige Genauigkeit für die Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung nach.

Die letztlich vollzogene Gruppierung von frühen unkritischen Perfusionsstörungen und frühen kritischen Perfusionsstörungen ergibt eine Kombination aus einer hohen Sensitivität und niedrigen Spezifität. Unter Verwendung dieses Modells würde eine gewisse Anzahl von Patienten einem intensivierten *Neuromonitoring* zugeführt werden, bei der im Verlauf keine kritische Perfusionsstörung aufträte. Dieser vermehrte Aufwand scheint in Hinblick auf die potentiellen Auswirkungen einer DCI vertretbar.

4.5 Optimierung des Schwellenwertes

Eine ROC-Analyse erlaubt es außerdem, für jede beliebige Kombination aus Sensitivität und Spezifität den entsprechenden Schwellenwert zu berechnen. Die Definition der „optimalen Kombination“ ist je nach Blickwinkel unterschiedlich. Eine niedrige Spezifität kann zum Beispiel dazu führen, dass Patienten eine potentiell risikobehaftete Therapie erhalten, obwohl sie diese nicht gebraucht hätten.

In der Folge wird der Schwellenwert für die höchstmögliche Sensitivität und Spezifität als die angenommene objektivste Kombination bestimmt. Um einen Schwellenwert mit einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität zu ermitteln, muss der entsprechende Punkt auf der ROC-

Kurve möglichst nahe an einer richtig-positiv Rate von 1 und einer falsch-negativ Rate von 0 sein. Dadurch werden Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet.

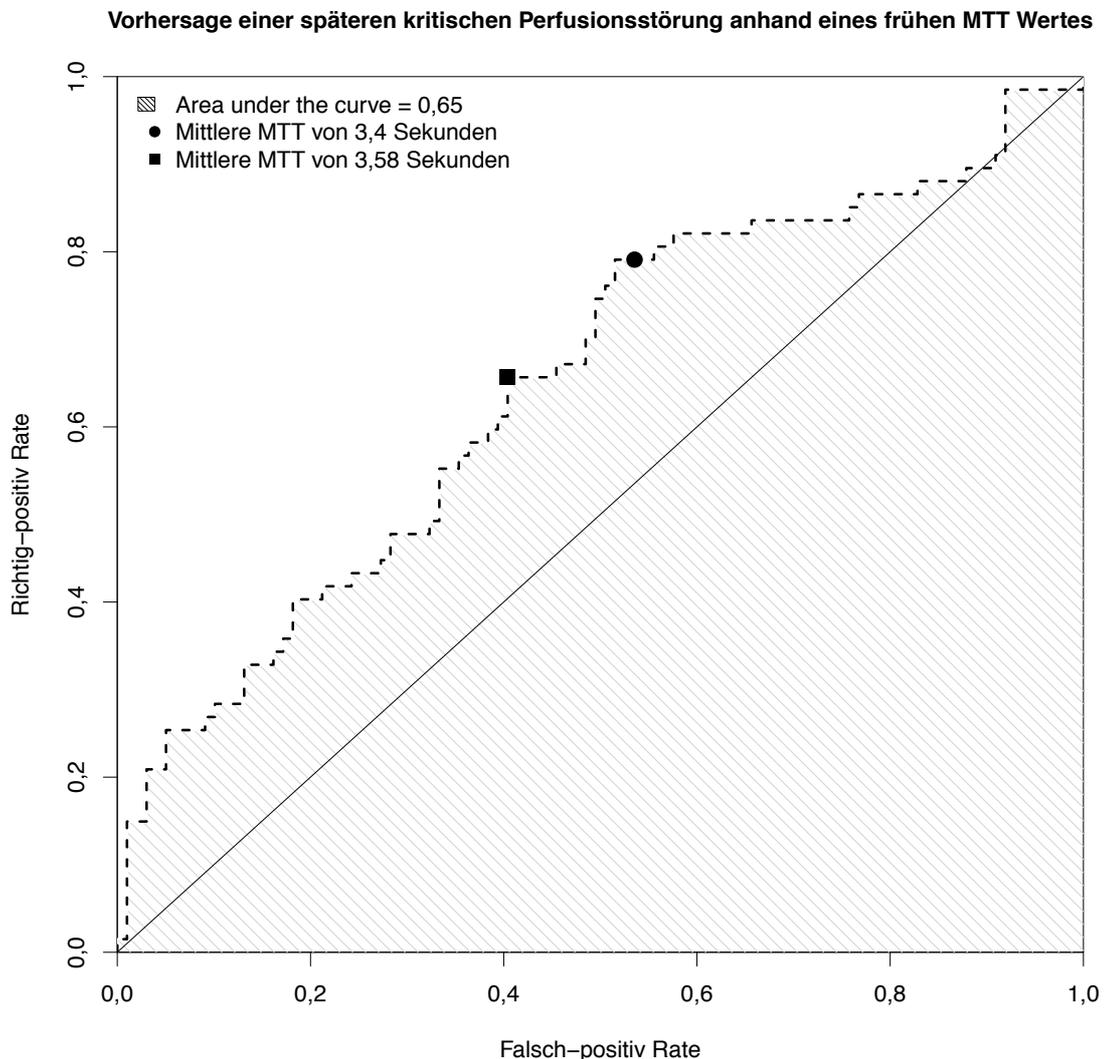


Abb. 18: Optimierung des MTT Schwellenwertes anhand der ROC-Analyse. Es sind sowohl der MTT-Schwellenwert von 3,4 Sekunden (Kreis) als auch der optimierte Schwellenwert von 3,58 Sekunden markiert (Viereck).

Der so optimierte MTT-Schwellenwert liegt bei 3,58 Sekunden (siehe Abb. 18). Unter Anwendung des vereinfachten Vorhersagemodells ergibt sich die Vierfeldertafel in Tabelle 23. Die Ergebnisse der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse sind in Tabelle 24 dargelegt. Zu Gunsten einer geringeren Sensitivität von 67,16%, welche bei einem Schwellenwert von 3,4 Sekunden 79,10% betrug, kann eine Spezifität von 56,57% erreicht werden. Diese lag bei einem Schwellenwert von 3,4 Sekunden bei 46,46% und ist somit um 10,11 Prozentpunkte erhöht.

CTP		Im Verlauf (> 72 h)		Σ
		Keine kritische Perfusionsstörung	Kritische Perfusionsstörung	
Früh (72 h)	MTT < 3,58 Sekunden	56	22	78
	MTT ≥ 3,58 Sekunden	43	45	88
Σ		99	67	166

Tabelle 23: Vierfelder-Tafel (Kontingenztafel), welche eine frühe MTT-Klassifikation basierend auf einem Schwellenwert von 3,58 Sekunden einer späteren kritischen Perfusionsstörung gegenüberstellt.

	Ergebnisse Schwellenwert 3,4 s	Ergebnisse Schwellenwert 3,58 s
Sensitivität	79,10%	67,16%
Spezifität	46,46%	56,57%
Positiv prädiktiver Wert	50,00%	51,14%
Negativ prädiktiver Wert	76,67%	71,79%
Positiver Likelihood-Quotient	1,48	1,55
Negativer Likelihood-Quotient	0,45	0,58
Odds-Ratio	3,29	2,67

Tabelle 24: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse basierend auf der Vierfeldertafel in Tabelle 23, welche den in der ROC-Analyse bestimmten optimalen MTT-Schwellenwert von 3,58 Sekunden zur Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung verwendet. Dem werden die Ergebnisse bei einem Schwellenwert von 3,4 Sekunden gegenüber gestellt (identisch zu Tabelle 22, Seite 65).

Der positiv prädiktive Wert ist minimal besser, während der negative prädiktive Wert und die Odds-Ratio minimal schlechter sind. Der positive und negative Likelihood-Quotient beziehungsweise unterschreiten weiterhin nicht die Schwellenwerte für einen akzeptablen diagnostischen Test (siehe Abschnitt 3.3.2.1, Seite 41).

Zusammenfassend kann ein in Hinblick auf ein Gleichgewicht von Sensitivität und Spezifität gewählter MTT-Schwellenwert von 3,58 Sekunden Patienten mit einer später tatsächlich auftretenden Perfusionsstörung etwas schlechter korrekt identifizieren (niedrigere Sensitivität), jedoch werden die Patienten ohne spätere kritische Perfusionsstörung besser erkannt (höhere Spezifität). Dies spiegelt sich auch in einem nur marginal verbesserten positiven Likelihood-Quotient und einem etwas herabgesetzten negativen Likelihood-Quotient wieder.

5 Diskussion

Ein fundamentales Problem im Krankheitsverlauf nach einer Subarachnoidalblutung sind verzögerte ischämische Ereignisse (DCI) (van Gijn et al., 2007), welche zu der hohen Mortalität und signifikant auch zu dem langfristig schlechten klinischen *Outcome* beitragen. Eine DCI tritt zwischen Tag 4 und 14 nach dem Blutungsereignis auf (Frontera et al., 2009; Macdonald, 2014; van Gijn et al., 2007; Østergaard et al., 2013). Die Pathogenese ist bislang nicht verstanden, wobei teils komplexe Modelle diskutiert werden (Macdonald, 2014; Østergaard et al., 2013). Eine DCI tritt nicht apoplektiform auf, wobei es zu einem plötzlichen Untergang von Gehirngewebe käme. Vielmehr wird ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren angenommen, welche schlussendlich zum Untergang von Gehirngewebe führen. In der aktuellen Literatur wird zunehmend davon ausgegangen, dass eine DCI mit Veränderungen in der Perfusion assoziiert ist. Die Auslöser und Effekte einer gestörten Perfusion sind jedoch ebenso wie das Gesamtbild der DCI nicht vollständig verstanden (Cremers et al., 2014; Friedrich et al., 2012; Macdonald, 2014; Mir et al., 2014; Østergaard et al., 2013).

Die zugrundeliegende Hypothese für diese Arbeit ist, dass diese Ischämie-anbahnenden Veränderungen bereits frühzeitig durch Störungen der Perfusion erfasst werden können und dementsprechend frühe Analysen der Gehirnperfusion sinnvoll sind.

Die CT-Perfusion ist ein diagnostisches Werkzeug, welches zerebrale Perfusionsstörungen unabhängig von der Ursache erfasst und quantifiziert. Dabei können sowohl die Ausprägung globaler und lokaler Perfusionsstörungen als auch der Ort umschriebener Perfusionsstörungen festgestellt werden. In der Diagnostik des zerebralen Apoplex und im Management der Subarachnoidalblutung hat die CT-Perfusion bereits Eingang in die klinische Routine gefunden. Außerdem wird die CTP in einer Vielzahl von Studien mit dem Ziel eingesetzt, eine DCI zu diagnostizieren oder vorherzusagen.

Das primäre Ziel dieser Arbeit bestand darin, einen Zusammenhang zwischen frühen und im Verlauf auftretenden Perfusionsstörungen zu finden. Dabei wurde bewusst darauf verzichtet, eine Verbindung zwischen einer Perfusionsstörung und einer DCI herzustellen, da die genauen Zusammenhänge zu diesem Zeitpunkt noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sind. Des Weiteren wurde die Frequenz von Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis analysiert und der Versuch unternommen, typische Zeitphasen für das Auftreten von Perfusionsstörungen zu identifizieren.

Die zu diesen Zwecken durchgeführte retrospektive Analyse umfasst mit 166 Patienten ein im Vergleich mit der Literatur sehr großes unizentrisches Patientenkollektiv. Eine derzeit aktuelle kurze Übersichtsarbeit von Beseoglu et al. über den Wert der CT-Perfusion nach Subarachnoidalblutung stellt 16 Arbeiten vor, welche im Mittel 53 Patienten (Median 43,5) eingeschlossen haben (Beseoglu et al., 2015).

Die unselektierte Grundgesamtheit aller Patienten sowie das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv weist einen im Vergleich mit der Literatur (de Rooij et al., 2007) überdurchschnittlich hohen Anteil an Frauen auf. Der noch höhere Anteil von Frauen im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich mit der Grundgesamtheit (siehe Abschnitt 4.1, Seite 44) kann nur auf die Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen sein. Beispielsweise könnten Frauen mehr CTP-Untersuchungen erhalten haben, da sie häufiger Perfusionsstörungen hatten und dementsprechend mehr als 3 CTP-Untersuchungen nötig waren. Germans et al. präsentierten auf dem 82. *Annual Scientific Meeting* der *American Association of Neurological Surgeons* Daten eines Literaturreviews (n = 8338), welches eine erhöhte Inzidenz einer DCI bei Frauen zeigte (Germans et al., 2014). Nachdem jedoch neben dem Geschlecht auch weitere, aus der Arbeit von de Rooij et al. (de Rooij et al., 2013) bekannte Risikofaktoren für eine DCI in die Risikoberechnung miteinbezogen wurden, lag kein signifikant unterschiedliches Risiko zwischen den Geschlechtergruppen vor. Die bekannten Risikofaktoren umfassten z.B. eine Nikotinanamnese oder Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 2.2.2, Seite 13). Inwiefern dies auch für Perfusionsstörungen gilt, sollte durch weitere Arbeiten untersucht werden.

Der Einfluss des Geschlechts auf den Krankheitsverlauf einer SAB wurde beim Menschen bislang nicht hinreichend untersucht. Die bislang in der Literatur vorliegenden Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich (Madsen et al., 2014). Beispielsweise heben Madsen et al. in ihrem Literaturreview hervor, dass Frauen in einigen Studien eine stärker herabgesetzte Lebensqualität nach Subarachnoidalblutung aufwiesen. Noble und Schenk konnten diese Assoziation in einer Metaanalyse jedoch nicht nachvollziehen (Noble, Schenk, 2010). Friedrich et al. zeigten 2013 in einem Experiment an Ratten, dass zwischen den Geschlechtern ein Unterschied im Krankheitsverlauf nachzuweisen ist. Männliche Tiere wiesen initial eine größere Blutung, einen stärkeren Anstieg des intrakraniellen Drucks, ein größeres Trauma von Gehirn und Gefäßen und insgesamt eine höhere Mortalität als weibliche Tiere auf (Friedrich et al., 2013). Dies stimmt nicht mit der auf Grund der vorliegenden Daten angestellten Überlegung überein, dass bei Frauen ein komplizierterer Krankheitsverlauf vorliegt, in dessen Rahmen mehr CT-Perfusionsuntersuchungen nötig sind. Eine mögliche Erklärung könnte in einer überproportional hohen unmittelbaren Mortalität männlicher Patienten im Rahmen einer Subarachnoidalblutung zu finden sein. Dazu liegen in der Literatur jedoch keine Daten vor.

Aufgrund der vorliegenden Daten und anhand der aktuellen Literatur kann ein Einfluss des Geschlechts auf den Krankheitsverlauf nach einer Subarachnoidalblutung angenommen werden. Die Auswirkungen des Geschlechts auf die Entwicklung einer DCI, die potentiell schwerwiegenderen Folgen oder die zugrundeliegende Pathogenese sind aktuell nicht verstanden. Die weitere Klärung soll jedoch nicht Ziel dieser Arbeit sein und bleibt zukünftigen Analysen vorbehalten.

Ein Problem einiger der im Verlauf diskutierten Arbeiten ist die Vielzahl möglicher Störgrößen, welche die Ergebnisse nachhaltig beeinflusst haben könnten.

Elementar bei der Auswertung einer CTP-Untersuchung ist zum Beispiel, dass ein Voxel immer die gleiche Stelle im Gehirn repräsentiert. Bewegungsartefakte können dazu führen, dass in einem Voxel eine Arterie mit anflutendem Kontrastmittel erfasst wird und im nächsten Bild die Arterie durch eine Kopfbewegung mehrere Voxel weiter weg erfasst wird. Dadurch wird die arterielle *Inputfunktion* verfälscht und die Ergebnisse der Perfusionsanalyse werden wertlos. Um dieses Problem zu verringern, kann vor der Weiterverarbeitung des Datensatzes eine automatisierte Bewegungskorrektur zugeschaltet werden. Dieser Zwischenschritt sollte zum Standard einer jeden CTP-Auswertung gehören und wurde auch in der Auswertung der vorliegenden Daten konsequent durchgeführt, allerdings wird dieser in der Literatur nur selten explizit erwähnt.

Weiterhin kann die manuelle Wahl der arteriellen *Inputfunktion* oder die Wahl der *regions of interest* einen Einfluss auf die weitere Auswertung haben. Beispielsweise kann eine ungenaue Positionierung dazu führen, dass eine Arterie nur am Rand erfasst wird und es damit zu einem Messfehler kommt. Die Reproduzierbarkeit der Auswertung wurde in der vorliegenden Arbeit durch eine automatische Positionierung der *regions of interest* sichergestellt. Die Position der *region of interest* der AIF in Relation zu einem radiologisch sichtbar spastischen Gefäß ist dabei unerheblich, da diese keinen Einfluss auf das Ergebnis hat (Sanelli et al., 2004; Shin et al., 2014; Soares et al., 2009).

Durch die strenge Standardisierung in der Datenerhebung, beispielsweise mit Vorgaben zur Patientenlagerung, Position und Größe des venösen Zugangs, Kontrastmittelinjektion und dem CT-Protokoll, sowie der Automatisierung der Analyse der Perfusionsparameter, wurden in der vorliegenden Arbeit belastbare Daten erhoben.

Der in dieser Arbeit primär verwendete Schwellenwert von 3,4 s für eine frühe Perfusionsstörung ist nicht durch externe Studien validiert, sondern basiert auf Überlegungen, einen relativ sensitiven Mittelwert zwischen der oberen Normgrenze und der Schwelle für eine kritische Perfusionsstörungen zu etablieren.

Bevor im hiesigen Institut die CT-Perfusionsuntersuchungen in die Indikationsstellung für eine endovaskuläre Spasmolyse miteinbezogen wurden, wurde die Indikation primär auf Basis klinischer Untersuchungen und transkranieller Doppleruntersuchungen gestellt. Retrospektive Auswertungen der vor einer Spasmolyse vorliegenden CT-Perfusionsuntersuchungen zeigten, dass die Indikation mit einer mittleren MTT $> 3,6$ s übereinstimmte (Turowski, 2007). Dieser Wert stimmt gut mit dem durch die ROC-Analyse optimierten Schwellenwert von 3,58 Sekunden überein. Diesbezüglich fehlen prospektive Fall-Kontroll-Studien, jedoch sollten zukünftige Arbeiten unter Miteinbeziehungen der klinischen Präsentation des Patienten diesen Schwellenwert weiter untersuchen.

Wird die Gesamtheit der CTP-Untersuchungen betrachtet, sind relativ gesehen die meisten kritischen Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis nachzuweisen. Dies ist vor allem insofern interessant, als dass der Auslöser dieses Effekts bislang in der Literatur nicht einheitlich gedeutet wird. Erklärungsversuche umfassen einen initial erhöhten Hirndruck (Plesnila, 2013), den zytotoxischen Effekt von freiem Blut im Subarachnoidalraum oder auch die Folgen eines lokal umschriebenen Traumas durch die Ruptur des Aneurysmas.

Ein erhöhter intrakranieller Druck bedeutet, dass eine ausreichende Perfusion des Gehirns nur sichergestellt werden kann, wenn der intraarterielle Blutdruck und damit der Perfusionsdruck im gleichen Maß ansteigen. Diese Autoregulation kann zum Beispiel im Rahmen des Blutungsereignisses gestört sein oder es kann, bedingt durch weitere Erkrankungen, eine geminderte Funktion des Herzkreislaufsystems vorliegen, so dass der Perfusionsdruck nicht adäquat angehoben werden kann. Des Weiteren ist es möglich, dass der intrakranielle Druck durch eine Schwellung des Hirnparenchyms, einen großen subarachnoidalen Blutkoagel oder eine zusätzliche raumfordernde intraparenchymale Blutung zu stark erhöht ist, um eine adäquate Perfusion zu ermöglichen. Diese Effekte können auch kombiniert auftreten.

Der zügige Rückgang der kritischen Perfusionsstörungen innerhalb der folgenden zwei Tage kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck oder einem initialen WFNS Grad von IV bis V erhalten eine externe Ventrikeldrainage, über die der intrakranielle Druck direkt gemessen und reguliert werden kann. Eine Absenkung oder Normalisierung des intrakraniellen Druckes kann zu einer Verbesserung der Perfusion beitragen.

Darüber hinaus ist an dieser Stelle ein Selektionsbias zu diskutieren, unter dem möglicherweise nur Patienten mit einem schlechten initialen WFNS Grad oder einem niedrigen GCS, einem großen intraventrikulären Blutanteil oder zum Beispiel einem Hydrocephalus bereits am Tag des Blutungsereignisses einer CT-Perfusionsuntersuchung zugeführt wurden. Dieser Bias könn-

te zusammen mit der relativ geringen Anzahl von CTP-Untersuchungen am Tag des Blutungsereignisses den initialen Verlauf erklären.

Über die Gesamtheit der CTP-Untersuchungen liegt ein wellenförmiger Verlauf der MTT-Mittelwerte vor. Dadurch ist kein eindeutiger zweiter Häufigkeitsgipfel kritischer Perfusionsstörungen nachzuweisen, jedoch treten an Tag 12 bis 14 nach Blutungsereignis kritische Perfusionsstörungen im Vergleich zu den 3-Tages-Intervallen davor und danach relativ vermehrt auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass an den Tagen 9-11 ein durch die lokalen Leitlinien definierter Erhebungszeitpunkt liegt. In diesem Intervall wurden dadurch relativ mehr Patienten untersucht, bei denen kein unmittelbarer klinischer Verdacht auf eine Perfusionsstörung vorlag. In den darauf folgenden Intervallen wurden nur noch wenige Patienten untersucht. Trotzdem sollte die – wenn auch gering ausgeprägte – zweite Häufung kritischer Perfusionsstörungen als real angesehen werden, da CTP-Untersuchungen in diesem Zeitraum nach den lokalen Leitlinien nicht standardmäßig, sondern nur aus einer klinischen Notwendigkeit heraus durchgeführt werden.

Eine Erklärung für den wellenförmigen Verlauf der gemittelten MTT findet sich in den analysierten Daten nicht direkt. Die Subgruppe der Patienten ohne Perfusionsstörung trägt zu diesem Phänomen am wenigsten bei, der wellenförmige Verlauf ist in den Gruppen mit einer unkritischen Perfusionsstörung oder kritischen Perfusionsstörung deutlicher ausgeprägt. Hänggi et al. beschrieben 2008, dass der Effekt einer intraarteriellen Vasospasmus-Therapie mittels Nimodipin nur einen temporären Effekt hat. In den ersten 24 Stunden nach Gabe des Medikamentes kommt es zu einer Besserung der Perfusion, welche allerdings nicht über die folgenden Tage anhält (Hänggi et al., 2008). Es ist nicht auszuschließen, dass der wellenförmige Verlauf Ausdruck von Therapieeffekten ist, z.B. im Rahmen einer Nimodipingabe.

Des Weiteren sind kardiovaskuläre Einflüsse auf die MTT zu diskutieren. Bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung kann es zu Myokardinfarkten, einer Arrhythmie oder zu einer Stauungsinsuffizienz kommen. Als Hinweis auf eine myokardiale Verletzung kann bei einem Drittel der Patienten mit einer Subarachnoidalblutung ein erhöhtes Troponin nachgewiesen werden. Unter anderem kann es zu einer sogenannten *neurogenic stress cardiomyopathy* kommen, welche üblicherweise transient ist und nach 1-3 Tagen sistiert. Die genaue Pathogenese ist zum derzeitigen Zeitpunkt unklar. Kardiale Komplikationen treten dabei häufiger bei Patienten auf, die im weiteren Krankheitsverlauf eine DCI entwickeln (Bruder et al., 2011; Coghlan et al., 2009). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die kardiovaskuläre Funktion einen Einfluss auf den cerebralen Perfusionsdruck und damit die Perfusionsparameter hat.

Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass der wellenförmige Verlauf durch zufällige Ereignisse herbeigeführt wurde. Diese Überlegung sollte durch eine Reproduktion der gemittelten Perfusionskarten anhand von größeren Patientenkollektiven überprüft werden.

Bei der Subarachnoidalblutung handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild, welches nach dem Blutungsereignis eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie nötig macht. Die Therapie wird ständig den gegebenen Umständen und auftretenden Komplikationen im Krankheitsverlauf angepasst, welches möglicherweise eine der Ursachen für den wellenförmigen Verlauf der MTT ist. Unter diesem Gesichtspunkt ist es naheliegend, dass Patienten mit einer schlechten frühen MTT und einem schlechteren initialen WFNS einen ausgeprägteren wellenförmigen Verlauf aufweisen. Diese Überlegungen sollten in weiteren Arbeiten überprüft werden.

Im Seitenvergleich liegt in den gemittelten Perfusionskarten eine geringe, jedoch statistisch signifikante Perfusionszeitverzögerung in der rechten Hemisphäre vor (siehe Abschnitt 4.3.2, Seite 49). In einer Studie der niederländischen Autoren um van der Schaaf et al. wurde eine Perfusionszeitverzögerung überwiegend auf der Seite des rupturierten Aneurysmas nachgewiesen. In der vorliegenden Arbeit lagen in der Hemisphäre der größeren Perfusionszeitverzögerung ebenfalls mehr rupturierte Aneurysmen als auf der Gegenseite vor (rechts insgesamt 58, links 43). Möglicherweise hängt dies mit der größeren Blutmenge in der ipsilateralen Hemisphäre oder den Effekten einer *early brain injury* (EBI) zusammen. Dabei könnte es im Rahmen des initialen Traumas durch die Ruptur des Aneurysmas zu einer überwiegenden Perfusionszeitverzögerung auf der Seite des rupturierten Aneurysmas kommen. Inwiefern eine Aneurysmaruptur in der Mittellinie (39%) zu einer symmetrischen Perfusionszeitverzögerung beziehungsweise eine unilaterale Ruptur zu einer ipsilateralen Perfusionszeitverzögerung führt, muss durch weitere Studien geklärt werden. Eventuell muss auch die Konfiguration und Ausrichtung der Aneurysmen der Mittellinie in die Überlegungen miteinbezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Zusammenhang von frühen und im Verlauf auftretenden Störungen der Perfusion untersucht. Wird eine frühe CT-Perfusionsuntersuchung im Sinne einer Risikoabschätzung bewertet, so steigt das Risiko, im Verlauf eine kritische Perfusionsstörung zu entwickeln, von der frühen normalen Perfusion über die frühe unkritische Perfusionsstörung bis zur kritischen Perfusionsstörung stetig an. Die Vorhersage einer späteren kritischen Perfusionsstörung gelingt mit einer hohen Sensitivität und niedrigen Spezifität, jedoch zeigen weitere Analysen, dass die Genauigkeit des diagnostischen Tests eingeschränkt ist, auch nach einer Optimierung des MTT-Schwellenwerts.

Gleichzeitig zeigt sich, dass 80,77% der Patienten mit einer frühen mittleren MTT unter 3,4 Sekunden im Verlauf keine kritische Perfusionsstörung entwickeln. Das Ergebnis einer frühen CTP-Untersuchung kann somit auch Signal einer positiven Entwicklung der Perfusion sein.

Etminan et al. nutzen ROC-Analysen und eine logistische Regression mit schrittweiser Rückwärtsselektion der Variablen, um ein Risikogruppenmodell für sehr frühe CT und CT-Perfusionsuntersuchungen zu erstellen. Das Modell basiert auf den MTT-Werten und dem Volumen der Blutung in CT-Untersuchungen innerhalb der ersten 12 Stunden nach Blutungsereignis und erlaubt Rückschlüsse auf das funktionelle *Outcome* und die Vorhersage von späteren MTT-Werten und einer DCI. Die Risikogruppen umfassen in der niedrigsten Risikostufe eine frühe MTT $< 4,2$ s und Blutungsvolumina < 50 ml, in der mittleren Risikostufe eine MTT von $< 4,2$ s und Blutungsvolumina > 50 ml und in der höchsten Risikostufe eine MTT $> 4,2$ s und ein Blutungsvolumen > 50 ml. Als zugrunde liegender Mechanismus wird ein *early brain injury* (EBI) durch das lokale Trauma des Blutaustrittes aus dem rupturierten Aneurysma diskutiert, wobei dieser Begriff noch nicht eindeutig definiert ist (Etminan et al., 2013; Kamp et al., 2012). Einschränkend ist hinzuzufügen, dass die Arbeit von Etminan et al. zum Teil auf einem identischen Patientenkollektiv basiert und somit nicht weiter zu einem Vergleich herangezogen werden kann.

In einer Übersichtsarbeit von Beseoglu et al. stellten die Autoren 16 Studien vor, welche auf den Stellenwert der CT-Perfusion nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung eingehen (Beseoglu et al., 2015). Neun Studien werteten CTP-Untersuchungen weniger als 72 Stunden nach Blutungsereignis aus. Alle Arbeiten zeigen mit verschiedenen Ansätzen, dass einer DCI Veränderungen in den Perfusionsparametern, hauptsächlich eine Erhöhung des rCBF und eine Verzögerung der MTT, vorausgehen. Wie bereits diskutiert stellten einzig Etminan et al. ein Vorhersagemodell vor, in dem ein früher MTT-Wert zusammen mit dem Blutungsvolumen Rückschlüsse auf das funktionelle *Outcome* erlaubt, welches unter anderem durch verzögerte MTT-Werte im Verlauf bestätigt wurde. Weitere 7 Arbeiten untersuchten nicht die frühen Perfusionsparameter, sondern die Perfusionsparameter im weiteren Verlauf und zeigten, dass CT-Perfusionsuntersuchungen zum *Monitoring* und zur Diagnose einer DCI herangezogen werden können.

Die Auswertung einer frühen CTP-Untersuchung erlaubt keine eindeutige, unzweifelhafte Identifizierung von Patienten, welche im Verlauf weitere kritische Perfusionsstörungen aufweisen. Ob sich daraus eine signifikante Senkung der Mortalität und speziell der Morbidität erreichen lässt, muss in weiterführenden klinischen Studien untersucht werden.

5.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit identifiziert das Auftreten von Perfusionsstörungen anhand der Überschreitung definierter Schwellenwerte. Die verwendeten MTT-Normwerte, deren Schwankungsbreite sowie der Schwellenwert für eine kritische Perfusionsstörung basieren auf bereits vorliegenden Arbeiten an diesem Patientenkollektiv (Turowski, 2007).

Der MTT-Normwert konnte aufgrund der Strahlenexposition während einer CTP-Untersuchung nicht an einem gesunden Probandenkollektiv erhoben werden. Zur Ermittlung des Normwertes wurde ein virtuelles normales Patientenkollektiv geschaffen. In diesem wurden die gesunden Hemisphären von Patienten, welche nicht an einer SAB sondern an einer fokalneurologischen Symptomatik litten, gespiegelt und einer Perfusionsanalyse mit STROKETOOL und ECCET AngioTux zugeführt. Ein offensichtlicher Nachteil ist, dass diese Normwerte an Patienten erhoben wurden, welche aufgrund einer neurologischen Symptomatik eine CTP-Untersuchung erhalten haben, womit unbekannte Einflüsse auf die Perfusion vorliegen könnten.

Vorteilhaft ist, dass sowohl das virtuelle Normalkollektiv als auch das analysierte Patientenkollektiv auf nur einem Computertomographen mit einem identischen Untersuchungs- und Auswertungsprotokoll untersucht wurden und die MTT-Normwerte durch mehrjährige klinische Erfahrung validiert wurden. Die MTT-Normwerte können somit direkt auf das vorliegende Patientenkollektiv übertragen werden. Ein Vergleich der ermittelten Perfusionsparameter sowie der verwendeten Schwellenwerte mit der Literatur ist schwierig, da die Protokolle zur Erhebung und Analyse von CT-Perfusionsuntersuchungen nicht standardisiert sind. In der Literatur werden teilweise MTT-Werte von 5,34 s (Dankbaar et al., 2010b) oder 5,1 s (van der Schaaf et al., 2006) als normal angesehen, wobei der *tissue-at-risk*-Schwellenwert in der vorliegenden Arbeit mit 4,1 s definiert wurde. Dabei ist nicht unmittelbar ersichtlich, wie diese Werte zueinander in Relation zu setzen sind, da in einer Vielzahl der Arbeiten keine genaueren Angaben zur Datenerhebung oder der Auswertung gemacht werden (Cremers et al., 2014; Vergouwen et al., 2010; Vergouwen, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, 2011). Die möglichen Vergleiche beschränken sich somit auf qualitative Aussagen, wie zum Beispiel das Vorliegen einer verzögerten MTT.

Es wäre wünschenswert, dass die genauen Parameter zur CT-Akquisition, das verwendete Kontrastmittel, das Kontrastmittelinjektionsprotokoll, die verwendete Software zur Auswertung oder zumindest die verwendeten Algorithmen und Formeln vollständig offengelegt würden. Ideal wäre eine quelloffene, frei verfügbare Software für die Analyse der Datensätze der CT-Perfusionsuntersuchungen. Eventuell wäre es interessant, Anleihen an größeren multidisziplinären

ren Studien zu nehmen, in deren Verlauf an den teilnehmenden Zentren Vergleichsuntersuchungen an dem immer gleichen Phantom durchgeführt werden, um realistische Vergleichswerte zu etablieren. Die entsprechenden Schwellenwerte müssen für jedes Institut individuell adaptiert werden.

In dieser Arbeit wurde ein globaler Schwellenwert verwendet. Es ist jedoch naheliegend, dass initial nur segmental auftretende Störungen in der Perfusion von einem global gemittelten Schwellenwert eventuell nicht erfasst werden. Für diese Überlegung spricht auch die Hypothese, dass unterschiedlich sensitive Areale für eine Hypoperfusion oder DCI im Gehirn vorliegen (Lanterna et al., 2011; Rijdsdijk et al., 2008). Lanterna et al. zeigten mittels einer visuellen Analyse von CT-Perfusionskarten, dass in den ersten 3 Tagen nach Subarachnoidalblutung im Seitenvergleich in den Grenzzonen eine relative Hypoperfusion vorliegt, welche im Verlauf von einer relativen Hypoperfusion ganzer Gefäßterritorien abgelöst wurde. Rijdsdijk et al. evaluierten unter anderem in Patienten mit einer klinischen DCI das Areal mit dem geringsten Blutfluss (CBF). Im Vergleich mit Patienten, bei denen keine DCI vorlag, lag ein signifikant geringerer fokaler Blutfluss vor. In den gemittelten Perfusionskarten der vorliegenden Arbeit konnte dies zu einem gewissen Grad nachvollzogen werden. Insbesondere weisen die Grenzzonen nahezu durchweg eine verzögerte Perfusion im Vergleich mit zum Beispiel dem mittleren Mediastromgebiet beidseits auf, wobei dieser Effekt zu einem Teil darauf zurückzuführen ist, dass die arterielle Inputfunktion in der A. cerebri media definiert wird. Dennoch ist bei Patienten ohne frühe Perfusionsstörung die MTT-Verzögerung in den Grenzzonen deutlich geringer ausgeprägt als bei Patienten mit frühen unkritischen oder kritischen Perfusionsstörungen. Dies sollte durch weiterführende Arbeiten an größeren Patientenkollektiven verifiziert werden.

Eine weitere Limitation liegt darin, dass in der vorliegenden Arbeit der klinische Verlauf des Patienten nur in Hinblick auf die CT-Perfusionsparameter Eingang fand. Weitere Parameter, wie zum Beispiel die transkraniellen Doppleruntersuchungen, Ergebnisse des *Neuromonitorings* oder die individuellen therapeutischen Aspekte zur Vermeidung oder dem Management einer DCI wurden in die Analyse nicht miteinbezogen. Im Besonderen das klinisch oder radiologisch gesicherte Auftreten einer DCI wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die vorliegende Arbeit betrachtet nur die Entwicklung der Perfusion, ohne Rückschlüsse auf die klinische Entwicklung und das Auftreten einer DCI zu ziehen. Dies bleibt zukünftigen, möglicherweise prospektiven Studien vorbehalten.

5.2 Kritischer Ausblick

Die CTP ist ein sensitives Werkzeug zur Erfassung und Quantifizierung der zerebralen Perfusion. Sollte eine Standardisierung der CTP-Akquisition und -Auswertung erfolgen, so erscheint es sinnvoll, eine internationale Datenbank von Perfusionsdatensätzen mit CT-Rohdaten und klinischen Angaben zu den Patienten zu etablieren. Basierend auf einer solchen Datenbank könnten allgemeingültige Ansätze zur Auswertung etabliert werden, deren Daten dann die Basis für prospektive Fall-Kontroll-Studien bilden können. Eine solide Datengrundlage ist insbesondere für das Design von Studien mit ethisch diffizilen Fragestellungen sehr wichtig, gerade bei den schwierig abzuschätzenden klinischen Konsequenzen einer späteren kritischen Perfusionsstörung.

Seit 2013 steht eine erste übergreifende Datenbank (*Subarachnoid Hemorrhage International Trialists data repository*, SAHIT) mit Daten von über 11.000 Patienten aus 14 klinischen Datenbanken zur Verfügung (Macdonald et al., 2013). Bei der Menge und Diversität an Daten könnten bisher weitgehend ungenutzte Methoden der Datenanalyse, namentlich zum Beispiel das *machine learning*, interessante Ansätze bieten. Im Rahmen des maschinellen Lernens wird ein prädiktives Modell mit Beispieldaten angelernt. Basierend auf dieser Lernphase sollen Systematiken und Gesetzmäßigkeiten in diesen Datensätzen erkannt werden. Danach kann das System auf unbekannte Datensätze angewandt werden, um diese zu klassifizieren. Somit könnte ein früher CTP-Datensatz zusammen mit anderen Daten, wie zum Beispiel dem Volumen des subarachnoidalen Blutes oder dem intracraniellen Druck, durch ein solches System beurteilt werden. Neben der durch Etminan et al. verwendeten logistischen Regression mit schrittweiser Rückwärtsselektion von Variablen könnten andere, lernende Klassifizierungsverfahren zu einer möglicherweise verbesserten Klassifikation führen. Die Endpunkte dieser Modelle können dabei neben dichotomen Größen (DCI: Ja/Nein) auch das funktionelle Outcome oder die Notwendigkeit einer intraarteriellen Spasmolyse umfassen. Prinzipiell ist interessant, dass solchen Modellen keine Regeln vorgegeben werden müssen. Somit könnten auch subtile, bisher nicht erkannte Veränderungen in der CT-Perfusion im Zusammenhang mit anderen klinischen Parametern erfasst und genutzt werden.

6 Schlussfolgerung

Frühe kritische Perfusionsstörungen in den ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis sind mit 25% relativ häufig. Der Anteil der kritischen Perfusionsstörungen nimmt im Verlauf kontinuierlich ab.

Eine Verzögerung der mittleren MTT über den Schwellenwert von 3,4 s weist eine hohe Sensitivität und eine moderate Spezifität für die Vorhersage von im Verlauf auftretenden kritischen Perfusionsstörungen auf. Die *Odds* eine sekundäre kritische Perfusionsstörung im Verlauf zu entwickeln sind 3,29-mal so hoch wie bei einem Patienten mit initial nicht gestörter Perfusion. Somit könnte dieser Schwellenwert, welcher zwischen dem etablierten MTT-Normwert und dem bekannten *tissue-at-risk* Schwellenwert liegt, dazu dienen, Patienten in eine Risikogruppe mit einem intensiviertem *Neuromonitoring* und eventueller frühzeitiger Eskalation der Therapie einzuschließen.

Ein mittels ROC-Analyse für die Vorhersage späterer kritischer Perfusionsstörungen optimierter MTT-Schwellenwert von 3,58 Sekunden weist eine bessere Spezifität und geringere Sensitivität auf. In Hinblick auf die potentiellen Folgen einer kritischen Perfusionsstörung ist möglicherweise ein Schwellenwert mit einer höheren Sensitivität zu bevorzugen. Dies könnte zum Beispiel durch randomisierte Fall-Kontroll-Studien mit Endpunkten zum funktionellen *Outcome* weiter untersucht werden. Inwiefern eine frühe normale Perfusion als Signal für einen klinisch komplikationsfreien Verlauf zu verwenden ist, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Das Vorliegen einer relativ großen Zahl von frühen unkritischen oder kritischen Perfusionsstörungen, welche zu einem gewissen Grad mit späteren Perfusionsstörungen assoziiert sind, und die in der Literatur diskutierten Zusammenhänge von früher Perfusion und DCI beziehungsweise klinischem *Outcome*, sollten zum Anlass genommen werden, die ersten Stunden nach Blutungsereignis detailliert zu analysieren, um die Folgen einer frühen Hirnschädigung durch ein rupturiertes Aneurysma besser zu verstehen.

7 Literatur- und Quellverzeichnis

- Al-Khindi, Timour; Macdonald, R Loch; Schweizer, Tom A (2010): „Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 41 (8), S. e519–36, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
- Anxionnat, R; Bracard, S; Macho, J; et al. (1998): „3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology.“. In: *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*. 25 (4), S. 251–262.
- Axel, L (1980): „Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis.“. In: *Radiology*. 137 (3), S. 679–686, DOI: 10.1148/radiology.137.3.7003648.
- Beseoglu, Kerim; Etminan, Nima; Hänggi, Daniel (2015): „The Value of Perfusion Computed Tomography (PCT) Imaging After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Current Data.“. In: *Acta neurochirurgica Supplement*. 120, S. 35–38, DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_6.
- Bruder, Nicolas; Rabinstein, Alejandro; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011): „Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *Neurocritical care*. 15 (2), S. 257–269, DOI: 10.1007/s12028-011-9598-4.
- Chatterjee, S (2011): „ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis.“. In: *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 19 (1), S. 31–34, DOI: 10.1007/s12471-010-0049-1.
- Coghlan, Landis A; Hindman, Bradley J; Bayman, Emine O; et al. (2009): „Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 40 (2), S. 412–418, DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528778.
- Cremers, Charlotte H P; van der Schaaf, Irene C; Wensink, Emerens; et al. (2014): „CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis.“. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 34 (2), S. 200–207, DOI: 10.1038/jcbfm.2013.208.
- Cruickshank, Anne; Auld, Peter; Beetham, Robert; et al. (2008): „Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage.“. In: *Annals of clinical biochemistry*. 45 (Pt 3), S. 238–244, DOI: 10.1258/acb.2008.007257.
- Dalyai, Richard; Chalouhi, Nohra; Theofanis, Thana; et al. (2013): „Subarachnoid hemorrhage with negative initial catheter angiography: a review of 254 cases evaluating patient clinical outcome and efficacy of short- and long-term repeat angiography.“. In: *Neurosurgery*. 72 (4), S. 646–52– discussion 651–2, DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182846de8.

- Dankbaar, Jan W; Rijdsdijk, Mienke; van der Schaaf, Irene C; et al. (2009): „Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *Neuroradiology*. Springer-Verlag 51 (12), S. 813–819, DOI: 10.1007/s00234-009-0575-y.
- Dankbaar, Jan W; Slooter, Arjen Jc; Rinkel, Gabriel JE; et al. (2010a): „Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review.“. In: *Critical care (London, England)*. BioMed Central Ltd 14 (1), S. R23, DOI: 10.1186/cc8886.
- Dankbaar, Jan Willem; de Rooij, Nicolien Karen; Rijdsdijk, Mienke; et al. (2010b): „Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 41 (9), S. 1927–1932, DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.574392.
- de Rooij, N K; Linn, F H H; van der Plas, J A; et al. (2007): „Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.“. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd 78 (12), S. 1365–1372, DOI: 10.1136/jnnp.2007.117655.
- de Rooij, Nicolien K; Rinkel, Gabriel J E; Dankbaar, Jan Willem; et al. (2013): „Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 44 (1), S. 43–54, DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674291.
- Diringer, Michael N; Bleck, Thomas P; Claude Hemphill, J; et al. (2011): „Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference.“. In: S. 211–240, DOI: 10.1007/s12028-011-9605-9.
- Doherty, Carolynne M; Forbes, Raeburn B (2014): „Diagnostic Lumbar Puncture.“. In: *The Ulster medical journal*. 83 (2), S. 93–102.
- Dorhout Mees, S M; Rinkel, G J E; Feigin, V L; et al.; Rinkel, Gabriel JE (Hrsg.) (2007): „Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.“. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd (3), S. CD000277, DOI: 10.1002/14651858.CD000277.pub3.
- Dreier, J P; Vajkoczy, P; Bohner, G; et al. (2013): „„Spreading Depolarization“ bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn.“. In: *J Neurol Neurochir Psychiatr*. 14 (1), S. 8–17.
- Dreier, Jens P (2011): „The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease.“. In: *Nature medicine*. 17 (4), S. 439–447, DOI: 10.1038/nm.2333.
- Eastwood, James D; Lev, Michael H; Azhari, Tarek; et al. (2002): „CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke.“. In: *Radiology*. 222 (1), S. 227–236, DOI: 10.1148/radiol.2221010471.
- Egge, A; Waterloo, K; Sjøholm, H; et al. (2001): „Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study.“. In: *Neurosurgery*. 49 (3), S. 593–605– discussion 605–6.

- Etminan, Nima; Beseoglu, Kerim; Barrow, Daniel L; et al. (2014): „Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 45 (5), S. 1523–1530, DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004519.
- Etminan, Nima; Beseoglu, Kerim; Heiroth, Hi-Jae; et al. (2013): „Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 44 (5), S. 1260–1266, DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.675975.
- Feigin, V L; Anderson, N; Rinkel, G J E; et al. (2005a): „Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage.“. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd (3), S. CD004583, DOI: 10.1002/14651858.CD004583.pub2.
- Feigin, V L; Rinkel, G J E; Lawes, C M M; et al. (2005b): „Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 36 (12), S. 2773–2780, DOI: 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8.
- Ferns, Sandra P; Sprengers, Marieke E S; van Rooij, Willem Jan; et al. (2011): „Late reopening of adequately coiled intracranial aneurysms: frequency and risk factors in 400 patients with 440 aneurysms.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Lippincott Williams & Wilkins 42 (5), S. 1331–1337, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605790.
- Fisher, C M; Kistler, J P; Davis, J M (1980): „Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.“. In: *Neurosurgery*. 6 (1), S. 1–9.
- Friedrich, Benjamin; Müller, Frank; Feiler, Sergej; et al. (2012): „Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study.“. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 32 (3), S. 447–455, DOI: 10.1038/jcbfm.2011.154.
- Friedrich, Victor; Bederson, Joshua B; Sehba, Fatima A; Gallyas, Ferenc (Hrsg.) (2013): „Gender influences the initial impact of subarachnoid hemorrhage: an experimental investigation.“. In: *PLOS ONE*. 8 (11), S. e80101, DOI: 10.1371/journal.pone.0080101.
- Frontera, Jennifer A; Fernandez, Andres; Schmidt, J Michael; et al. (2009): „Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 40 (6), S. 1963–1968, DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.544700.
- Germans, Menno R; de Oliveira Manoel, Airton Leonardo; Macdonald, R Loch (2014): „Is gender a risk factor for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage?“. In: San Francisco, CA, USA.
- Hänggi, D; Turowski, B; Beseoglu, K; et al. (2008): „Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion.“. In: *AJNR American journal of neuroradiology*. American Society of Neuroradiology 29 (6), S. 1053–1060, DOI: 10.3174/ajnr.A1005.

- Hochberg, Aaron R; Rojas, Rafael; Thomas, Ajith J; et al. (2011): „Accuracy of on-call resident interpretation of CT angiography for intracranial aneurysm in subarachnoid hemorrhage.“. In: *AJR American journal of roentgenology*. 197 (6), S. 1436–1441, DOI: 10.2214/AJR.11.6782.
- Hop, J W; Rinkel, G J; Algra, A; et al. (1997): „Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 28 (3), S. 660–664.
- Ingall, T; Asplund, K; Mähönen, M; et al. (2000): „A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 31 (5), S. 1054–1061.
- Jayaraman, Mahesh V; Mayo-Smith, William W; Tung, Glenn A; et al. (2004): „Detection of intracranial aneurysms: multi-detector row CT angiography compared with DSA.“. In: *Radiology*. 230 (2), S. 510–518, DOI: 10.1148/radiol.2302021465.
- Kaisti, Kaike K; Långsjö, Jaakko W; Aalto, Sargo; et al. (2003): „Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans“. In: *Anesthesiology*. Elsevier 99 (3), S. 603–597, DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50017-7. — ISBN: 9780444518514
- Kamp, Marcel A; Heiroth, Hi-Jae; Beseoglu, Kerim; et al. (2012): „Early CT perfusion measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a screening method to predict outcome?“. In: *Acta neurochirurgica Supplement*. Vienna: Springer Vienna 114 (Chapter 63), S. 329–332, DOI: 10.1007/978-3-7091-0956-4_63. — ISBN: 978-3-7091-0955-7
- Kanazawa, Ryuzaburo; Kato, Mitsuhsa; Ishikawa, Kazuya; et al. (2007): „Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage“. In: *Surgical neurology*. 67 (6), S. 604–611, DOI: 10.1016/j.surneu.2006.09.026.
- Kimball, Matthew M; Velat, Gregory J; Hoh, Brian L (2011): „Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm.“. In: *Neurocritical care*. 15 (2), S. 336–341, DOI: 10.1007/s12028-011-9600-1.
- Koivisto, Timo; Vanninen, Ritva; Hurskainen, Heleena; et al. (2000): „Outcomes of Early Endovascular Versus Surgical Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms: A Prospective Randomized Study“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 31 (10), S. 2369–2377, DOI: 10.1161/01.STR.31.10.2369.
- Kowalski, Robert G; Claassen, Jan; Kreiter, Kurt T; et al. (2004): „Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage.“. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 291 (7), S. 866–869, DOI: 10.1001/jama.291.7.866.
- Lanterna, Luigi Andrea; Lunghi, Alessandro; Martchenko, Svetlana; et al. (2011): „Cerebral watershed hypoperfusion in subarachnoid hemorrhage: computed tomography perfusion analysis.“. In: *Journal of neurosurgery*. 114 (4), S. 961–968, DOI: 10.3171/2010.8.JNS091766.
- Lecler, Augustin; Raymond, Jean; Rodriguez-Régent, Christine; et al. (2015): „Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis.“. In: *Radiology*. S. 142496, DOI: 10.1148/radiol.2015142496.

- Lee, Vivien H; Ouyang, Bichun; John, Sayona; et al. (2014a): „Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score.“. In: *Neurocritical care*. 21 (1), S. 14–19, DOI: 10.1007/s12028-013-9952-9.
- Lee, Young-Jun; Parreira, Tiago; Matouk, Charles C; et al. (2014b): „Clinical characteristics and preferential location of intracranial mirror aneurysms: a comparison with non-mirror multiple and single aneurysms.“. In: *Neuroradiology*. DOI: 10.1007/s00234-014-1437-9.
- Li, H; Pan, R; Wang, H; et al. (2013): „Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Lippincott Williams & Wilkins 44 (1), S. 29–37, DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663559.
- Lindegard, K F; Nornes, H; Bakke, S J; et al. (1988): „Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound.“. In: *Acta neurochirurgica. Supplementum*. 42, S. 81–84.
- Linfante, Italo; Delgado-Mederos, Raquel; Andreone, Vincenzo; et al. (2008): „Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm.“. In: *Neurosurgery*. 63 (6), S. 1080–6– discussion 1086–7, DOI: 10.1227/01.NEU.0000327698.66596.35.
- Linn, F H; Rinkel, G J; Algra, A; et al. (1996): „Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 27 (4), S. 625–629.
- Macdonald, R Loch (2014): „Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage.“. In: *Nature reviews. Neurology*. 10 (1), S. 44–58, DOI: 10.1038/nrneuro.2013.246.
- Macdonald, R Loch; Cusimano, Michael D; Etminan, Nima; et al. (2013): „Subarachnoid Hemorrhage International Trialists data repository (SAHIT).“. In: *World neurosurgery*. 79 (3-4), S. 418–422, DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.006.
- Madsen, Tracy E; Seigel, Todd A; Mackenzie, Richard S; et al. (2014): „Gender differences in neurologic emergencies part I: a consensus summary and research agenda on cerebrovascular disease.“. In: *Academic Emergency Medicine*. 21 (12), S. 1403–1413, DOI: 10.1111/acem.12528.
- Marder, Carrie P; Narla, Vinod; Fink, James R; et al. (2014): „Subarachnoid hemorrhage: beyond aneurysms.“. In: *AJR American journal of roentgenology*. 202 (1), S. 25–37, DOI: 10.2214/AJR.12.9749.
- Matta, Basil F; Heath, Karen J; Tipping, Kate; et al. (1999): „Direct Cerebral Vasodilatory Effects of Sevoflurane and Isoflurane.“. In: *Anesthesiology*. 91 (3), S. 677, DOI: 10.1097/0000542-199909000-00019.
- McCarron, M O (2004): „A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage.“. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 75 (3), S. 491–493, DOI: 10.1136/jnnp.2003.016816.
- McDonald, J S; McDonald, R J; Fan, J; et al. (2014): „Comparative effectiveness of ruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling.“. In: *AJNR American journal of neuroradiology*. 35 (1), S. 164–169, DOI: 10.3174/ajnr.A3642.

- Medele, R J; Stummer, W; Mueller, A J; et al. (1998): „Terson's syndrome in subarachnoid hemorrhage and severe brain injury accompanied by acutely raised intracranial pressure.“. In: *Journal of neurosurgery*. 88 (5), S. 851–854, DOI: 10.3171/jns.1998.88.5.0851.
- Mir, D I A; Gupta, A; Dunning, A; et al. (2014): „CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis.“. In: *AJNR American journal of neuroradiology*. American Society of Neuroradiology 35 (5), S. 866–871, DOI: 10.3174/ajnr.A3787.
- Molyneux, Andrew J; Kerr, Richard S C; Birks, Jacqueline; et al. (2009): „Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up.“. In: *Lancet neurology*. 8 (5), S. 427–433, DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.
- Molyneux, Andrew J; Kerr, Richard S C; Yu, Ly-Mee; et al. (2005): „International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion.“. In: *Lancet*. 366 (9488), S. 809–817, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.
- Molyneux, Andrew; Kerr, Richard; Stratton, Irene; et al. (2002): „International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.“. In: *Lancet*. 360 (9342), S. 1267–1274, DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.
- Nieuwkamp, Dennis J; Setz, Larissa E; Algra, Ale; et al. (2009): „Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis.“. In: *The Lancet Neurology*. 8 (7), S. 635–642, DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7.
- Noble, Adam J; Schenk, Thomas (2010): „Which variables help explain the poor health-related quality of life after subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis.“. In: *Neurosurgery*. 66 (4), S. 772–783, DOI: 10.1227/01.NEU.0000367548.63164.B2.
- Østergaard, Leif; Aamand, Rasmus; Karabegovic, Sanja; et al. (2013): „The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage.“. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 33 (12), S. 1825–1837, DOI: 10.1038/jcbfm.2013.173.
- Østergaard, Leif; Sorensen, Alma Gregory; Kwong, Kenneth K; et al. (1996a): „High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results.“. In: *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 36 (5), S. 726–736, DOI: 10.1002/mrm.1910360511.
- Østergaard, Leif; Weisskoff, Robert M; Chesler, David A; et al. (1996b): „High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis.“. In: *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 36 (5), S. 715–725, DOI: 10.1002/mrm.1910360510.

- Perry, Jeffrey J; Spacek, Alena; Forbes, Melissa; et al. (2008): „Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage?“. In: *Annals of emergency medicine*. 51 (6), S. 707–713, DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.10.025.
- Perry, Jeffrey J; Stiell, Ian G; Sivilotti, Marco L A; et al. (2011): „Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study.“. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 343, S. d4277, DOI: 10.1136/bmj.d4277.
- Plesnila, Nikolaus (2013): „Pathophysiological Role of Global Cerebral Ischemia following Subarachnoid Hemorrhage: The Current Experimental Evidence.“. In: *Stroke research and treatment*. Hindawi Publishing Corporation 2013 (2), S. 651958–7, DOI: 10.1155/2013/651958.
- Polmear, A (2003): „Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review.“. In: *Cephalalgia : an international journal of headache*. 23 (10), S. 935–941, DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x.
- Rabinstein, Alejandro A; Friedman, Jonathan A; Weigand, Stephen D; et al. (2004): „Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Lippincott Williams & Wilkins 35 (8), S. 1862–1866, DOI: 10.1161/01.STR.0000133132.76983.8e.
- Rijsdijk, M; van der Schaaf, I C; Velthuis, B K; et al. (2008): „Global and focal cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in relation with delayed cerebral ischemia.“. In: *Neuroradiology*. 50 (9), S. 813–820, DOI: 10.1007/s00234-008-0416-4.
- Rinkel, G J E; Feigin, V L; Algra, A; et al. (2004): „Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.“. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd (4), S. CD000483, DOI: 10.1002/14651858.CD000483.pub2.
- Rinkel, G J; van Gijn, J; Wijndicks, E F (1993): „Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 24 (9), S. 1403–1409, DOI: 10.1161/01.STR.24.9.1403.
- Rinkel, Gabriel J E; Algra, Ale (2011): „Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage.“. In: *Lancet neurology*. 10 (4), S. 349–356, DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70017-5.
- Roos, Y B; de Haan, R J; Beenen, L F; et al. (2000): „Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands.“. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 68 (3), S. 337–341, DOI: 10.1136/jnnp.68.3.337.
- Ruigrok, Y M; Buskens, E; Rinkel, G J E (2001): „Attributable Risk of Common and Rare Determinants of Subarachnoid Hemorrhage.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Lippincott Williams & Wilkins 32 (5), S. 1173–1175, DOI: 10.1161/01.STR.32.5.1173.
- Sanelli, Pina C; Lev, Michael H; Eastwood, James D; et al. (2004): „The effect of varying user-selected input parameters on quantitative values in CT perfusion maps.“. In: *Academic radiology*. 11 (10), S. 1085–1092, DOI: 10.1016/j.acra.2004.07.002.

- Scott, Richard B; Eccles, Fiona; Molyneux, Andrew J; et al. (2010): „Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 41 (8), S. 1743–1747, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.585240.
- Shimoda, Masami; Takeuchi, Masataka; Tominaga, Jiro; et al. (2001): „Asymptomatic versus Symptomatic Infarcts from Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Serial Magnetic Resonance Imaging“. In: *Neurosurgery*. 49 (6), S. 1341–1350, DOI: 10.1097/00006123-200112000-00010.
- Shin, B J; Anumula, N; Hurtado-Rua, S; et al. (2014): „Does the location of the arterial input function affect quantitative CTP in patients with vasospasm?“. In: *AJNR American journal of neuroradiology*. 35 (1), S. 49–54, DOI: 10.3174/ajnr.A3655.
- Sloan, M A; Alexandrov, A V; Tegeler, C H; et al. (2004): „Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.“. In: *Neurology*. 62 (9), S. 1468–1481, DOI: 10.1212/WNL.62.9.1468.
- Soares, Bruno P; Dankbaar, Jan Willem; Bredno, Joerg; et al. (2009): „Automated versus manual post-processing of perfusion-CT data in patients with acute cerebral ischemia: influence on interobserver variability.“. In: *Neuroradiology*. 51 (7), S. 445–451, DOI: 10.1007/s00234-009-0516-9.
- Steinmetz, Helmuth; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): „S1 Leitlinie: Subarachnoidalblutung (SAB)“. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. S. 1–8.
- Suarez, Jose I; Tarr, Robert W; Selman, Warren R (2006): „Aneurysmal subarachnoid hemorrhage.“. In: *The New England journal of medicine*. 354 (4), S. 387–396, DOI: 10.1056/NEJMra052732.
- Teasdale, G M; Drake, C G; Hunt, W; et al. (1988): „A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies.“. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 51 (11), S. 1457–1457, DOI: 10.1136/jnnp.51.11.1457.
- Tejada, J G; Taylor, R A; Ugurel, M S; et al. (2007): „Safety and Feasibility of Intra-Arterial Nicardipine for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-Associated Vasospasm: Initial Clinical Experience with High-Dose Infusions“. In: *American Journal of Neuroradiology*. 28 (5), S. 844–848.
- The ACROSS Group (2000): „Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Australia and New Zealand : Incidence and Case Fatality From the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 31 (8), S. 1843–1850, DOI: 10.1161/01.STR.31.8.1843.
- Turowski, B; Haenggi, D; Wittsack, H-J; et al. (2007): „[Computerized analysis of brain perfusion parameter images]“. In: *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 179 (5), S. 525–529, DOI: 10.1055/s-2007-962853.
- Turowski, Bernd (2007): „Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung“. In: *Düsseldorf*, DOI: urn:nbn:de:hbz:061-20081107-112208-8.

- van der Schaaf, I; Wermer, M J; van der Graaf, Y; et al. (2006): „CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia.“. In: *Neurology*. 66 (10), S. 1533–1538, DOI: 10.1212/01.wnl.0000216272.67895.d3.
- van Gijn, J; Rinkel, G J (2001): „Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management.“. In: *Brain : a journal of neurology*. 124 (Pt 2), S. 249–278.
- van Gijn, Jan; Kerr, Richard S; Rinkel, Gabriel J E (2007): „Subarachnoid haemorrhage.“. In: *Lancet*. 369 (9558), S. 306–318, DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
- Vergouwen, Mervyn D I; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011): „Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies.“. In: *Neurocritical care*. 15 (2), S. 308–311, DOI: 10.1007/s12028-011-9586-8.
- Vergouwen, Mervyn D I; Vermeulen, Marinus; van Gijn, Jan; et al. (2010): „Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 41 (10), S. 2391–2395, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- Verma, Rajeev Kumar; Kottke, Raimund; Andereggen, Lukas; et al. (2013): „Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT.“. In: *European journal of radiology*. 82 (9), S. 1539–1545, DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.03.021.
- Vespa, P; Diringer, Michael N; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011): „High-volume centers.“. In: *Neurocritical care*. 15 (2), S. 369–372, DOI: 10.1007/s12028-011-9602-z.
- Washington, Chad W; Zipfel, Gregory J (2011): „Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature.“. In: *Neurocritical care*. 15 (2), S. 312–317, DOI: 10.1007/s12028-011-9594-8.
- Weir, Bryce (2002): „Unruptured intracranial aneurysms: a review.“. In: *Journal of neurosurgery*. 96 (1), S. 3–42, DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0003.
- White, Philip M; Lewis, Stephanie C; Gholkar, Anil; et al. (2011): „Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial.“. In: *Lancet*. 377 (9778), S. 1655–1662, DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60408-X.
- Whitfield, P C; Kirkpatrick, P J (2001): „Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.“. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. (2), S. CD001697, DOI: 10.1002/14651858.CD001697.
- Wintermark, Max; Flanders, Adam E; Velthuis, Birgitta; et al. (2006): „Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke.“. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 37 (4), S. 979–985, DOI: 10.1161/01.STR.0000209238.61459.39.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Bernd Turowski möchte ich für die Möglichkeit zur Bearbeitung der Themenstellung, die intensive Betreuung, die fachlichen Diskussionen sowie die unzähligen Denkanstöße herzlich danken.

Bei Frau Dr. Rebecca May möchte ich mich für die überaus engagierte und intensive Betreuung, Motivation und unermüdliche Hilfs- und Diskussionsbereitschaft ganz herzlich bedanken.

Ich danke allen Kollegen und Freunden, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Eidesstattliche Versicherung

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