

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Korrelation von PiCCO-Werten mit cerebralen Perfusionsparametern

Dissertation

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

Michael Schneiders

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin/Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Zweitgutachterin/Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Timo Brandenburger

Zusammenfassung (deutsch)

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Patienten, bei denen im Rahmen einer Subarachnoidalblutung (SAB) die Indikation zur Anlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit einem PiCCO-System getroffen wurde. Vor allem die als Komplikationen gefürchteten zerebralen Vasospasmen (ZVS) werden bei der Erklärung der hohen Mortalitäts- und Morbiditätslast der SAB ins Feld geführt. Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) und der Computertomographie-Perfusion (CTP) lassen sich zerebrale Durchblutungssituationen analysieren. Beide Verfahren spielen in der Früherkennung und Kontrolle von ZVS eine wichtige Rolle.

Ziel dieser Arbeit war es, aussagekräftige PiCCO-Parameter zu identifizieren, die signifikant mit zerebralen Perfusionswerten zusammenhängen.

Die klinisch-prospektive Studie wurde monozentrisch auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Bei Patienten mit SAB wurden im Zeitraum von Oktober 2010 bis Oktober 2012 sowohl PiCCO-Messungen, als auch TCD- und CTP-Messungen durchgeführt und die gewonnenen Daten statistisch miteinander korreliert.

Insgesamt wurden 24 Patienten (18 Frauen, 6 Männer) in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug 53 Jahre ($SD \pm 8,79$).

In Betrachtung der 52 Messpaare zwischen PiCCO- und TCD-Werten lässt sich festhalten, dass statistisch signifikant korrelierende Zusammenhänge begrenzt erscheinen.

Bei der Auswertung der 45 Messpaare zwischen PiCCO- und CTP-Werten rücken Herzindexwerte in den Fokus. Hohe Herzindexwerte korrelieren teilweise signifikant mit niedrigen Werten der *Mean Transit Time* (MTT) aus der CTP. Da die MTT in der Diagnostik von ZVS eine zunehmend bedeutende Rolle spielt, können diese neuen Erkenntnisse einen interessanten Gesichtspunkt für weitere Forschung in der Früherkennung von ZVS darstellen.

Insgesamt zeigen sich die Wechselwirkungen der PiCCO-Parameter auf die zerebrale Kreislauf-Situation in dieser Studie sehr begrenzt. Diese Untersuchung verdeutlicht jedoch, dass die Herzindexwerte in Bezug auf Korrelationen mit zerebralen Perfusionsparametern die größte Bedeutung besitzen. Als Ansatz für weitere Forschung scheint eine Fokussierung auf Wechselwirkungen zwischen PiCCO- und CTP-Parametern vielversprechender als zwischen PiCCO- und TCD-Parametern.

Zusammenfassung (englisch)

The present study focuses on patients with a subarachnoid hemorrhage who were monitored by an extended hemodynamic PiCCO-system. Especially the feared complication of cerebral vasospasm is often mentioned as a reason for the high mortality and morbidity rate of subarachnoid hemorrhage. Cerebral blood flow situations can be analyzed by transcranial Doppler sonography (TCD) and computed tomography perfusion (CTP). Both methods play an important role in the early detection and control of cerebral vasospasm.

Goal of this study was to identify PiCCO-parameters which correlate significantly with cerebral perfusion values.

This clinical, prospective, single-center study was conducted in the neurosurgical intensive care unit of the university hospital of Düsseldorf. Patients with subarachnoid hemorrhage were measured by PiCCO, TCD and CTP from October 2010 to October 2012 and collected data was statistically analyzed by correlation.

In total, 24 patients (18 women, 6 men) were included in the assessment. Mean age was 53 years ($SD \pm 8,79$).

Examining the 52 correlations between PiCCO and TCD parameters, statistically significant effects seem to be limited.

With regard to the 45 correlations between parameters of PiCCO and CTP, cardiac index values appear to be of particular relevance. For some cardiac parameters high cardiac index values correlate significantly with low values of Mean Transit Time (MTT) of CTP. Since the importance of MTT within the diagnosis of cerebral vasospasm has been increasing in recent years, these new findings could represent an interesting aspect for further research on early detection of cerebral vasospasm.

In summary, correlations between parameters of PiCCO and cerebral circulatory status are quite limited. Nevertheless, this study shows that cardiac index values are of particular importance in relation to correlations with cerebral perfusion parameters. With regard to future research, it appears promising to put a stronger focus on the relationship between PiCCO and CTP parameters compared to PiCCO and TCD parameters.

Abkürzungsverzeichnis

ABZ	vordere Grenzzone (engl. <i>anterior border zone</i>)
ACA	<i>Arteria cerebri anterior</i> (engl. <i>anterior cerebral artery</i>)
AIF	Arterielle Inputfunktion
CBF	zerebraler Blutfluss (engl. <i>cerebral blood flow</i>)
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (engl. <i>cerebral blood flow velocity</i>)
CBV	zerebrales Blutvolumen (engl. <i>cerebral blood volume</i>)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CTP	Computertomographie-Perfusion
DCI	verzögert eintretende zerebrale Ischämie (engl. <i>delayed cerebral ischemia</i>)
DIND	verzögerte ischämische Defizite (engl. <i>delayed ischemic neurological deficit</i>)
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSt	<i>Downslope time</i>
e-ICA	extrakranielle <i>Arteria carotis interna</i> (engl. <i>internal carotid artery</i>)
ELWI	extravaskulärer Lungenwasser Index
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GEDI	globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
h	Stunde
HHH	Hypertension, Hypervolämie, Hämodilution
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICA	<i>Arteria carotis interna</i> (engl. <i>internal carotid artery</i>)
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
kg	Kilogramm
l	Liter
LI	Lindegaard-Index

MAD	mittlerer arterieller Druck
MCA	<i>Arteria cerebri media</i> (engl. <i>medial cerebral artery</i>)
m²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanztomographie
MTt/MTT	Mittlere Transitzeit (engl. <i>mean transit time</i>)
n	Anzahl
p	Signifikanzwert
PBZ	hintere Grenzzone (engl. <i>posterior border zone</i>)
PCA	<i>Arteria cerebri posterior</i> (engl. <i>posterior cerebral artery</i>)
PCHI	Pulskontur-Herzindex
PiCCO	Wortmarke in Anlehnung an <i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
PTV	pulmonales Thermovolumen
r_s	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
s	Sekunde
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
T_{max}	Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion
TTP	<i>Time To Peak</i>
WFNS	<i>World Federation of Neurosurgical Societies</i>
ZVS	zerebraler Vasospasmus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Subarachnoidalblutung.....	1
1.2 Klinik und Klassifikation der Subarachnoidalblutung.....	2
1.3 Diagnostik der Subarachnoidalblutung.....	3
1.4 Therapie der Subarachnoidalblutung	5
1.4.1 Initiales Management und Basismaßnahmen	5
1.4.2 Aneurysmaversorgung	5
1.5 Verlauf und Komplikationen von Subarachnoidalblutungen	7
1.5.1 Rezidivblutung.....	7
1.5.2 Hydrozephalus	7
1.5.3 Weitere Komplikationen.....	8
1.6 Zerebraler Vasospasmus, zerebrale Zirkulationsstörung und verzögerte ischämische Defizite	8
1.6.1 Definitionen und Klinik	8
1.6.2 Epidemiologie und Verlauf.....	9
1.6.3 Ätiologie und Pathogenese	9
1.6.4 Diagnostik.....	10
1.6.5 Therapie und Prophylaxe	11
1.7 Prävention und Prognose der Subarachnoidalblutung	12
2. Ziel der Studie.....	14
3. Patienten und Methoden	15
3.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv	15
3.2 Ethische Zulassung	15
3.3 Messsysteme und Monitoring	15
3.3.1 PiCCO-System.....	15
3.3.2 Thermodilution	16
3.3.3 Pulskonturanalyse	18
3.3.4 Transkranielle Dopplersonographie.....	19
3.3.5 CT-Perfusion.....	20
3.3.6 Erhobene Parameter	22
3.4 Statistische Auswertung.....	23

4. Ergebnisse.....	24
4.1 Patientenkollektiv	24
4.2 Korrelation von PiCCO-Werten mit CBFV-Werten und Lindegaard-Indizes	24
4.3 Korrelation von PiCCO-Werten mit CTP-Parametern	27
5. Diskussion.....	30
5.1 Interpretation der Ergebnisse	30
5.1.1 Patientenkollektiv	30
5.1.2 Korrelation von PiCCO-Werten mit CBFV-Werten und Lindegaard-Indizes	30
5.1.3 Korrelation von PiCCO-Werten mit CTP-Parametern	32
5.2 Limitationen der Studie	33
5.3 Schlussfolgerungen	34
6. Literaturverzeichnis	35

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung, bei der freies Blut in den mit *Liquor cerebrospinalis* ausgefüllten Subarachnoidalraum gelangt. Ursächlich für die nicht-traumatische Blutung ist in ca. 85 % der Fälle die Ruptur eines Aneurysmas einer Hirnbasisarterie aufgrund eines Anstiegs des transmuralen Drucks [1, 2]. In 10 % aller Fälle liegen perimesenzephalale Blutungen in der Nähe des *Mesencephalons* und der *Pons* vor [3], die übrigen 5 % stellen seltenere Ursachen dar, etwa arteriovenöse Malformationen [4, 5], arterielle Dissektionen [6], Vaskulitiden [7] oder Tumore [8].

Eine große Metaanalyse gibt die Inzidenz der SAB in Europa und Nordamerika mit 9,1 pro 100 000 Personen pro Jahr an [9]. Niedrigere Inzidenzen gibt es in Süd- und Zentralamerika (4,2), höhere in Finnland (19,7) und Japan (22,7). Insgesamt steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter an und ist bei Frauen etwas höher als bei Männern (w:m = 1,24:1), jedoch erst ab der Mitte der sechsten Lebensdekade, die zugleich das mittlere Erkrankungsalter widerspiegelt [9]. Der Umstand, dass ca. 12 % aller Patienten bereits sterben, bevor sie das Krankenhaus erreicht haben, erschwert genauere Inzidenzberechnungen [10]. Verglichen mit den Industriestaaten ist die Inzidenz in weniger entwickelten Ländern doppelt so hoch [11] und scheint darüber hinaus bei Angehörigen bestimmter Ethnien erhöht zu sein [12-14].

Als beeinflussbare Risikofaktoren gelten arterieller Hypertonus, Rauchen sowie übermäßiger Alkohol- und Kokainkonsum [15, 16]. Das Risiko für eine SAB vervielfacht sich bei erstgradiger Verwandtschaft mit Personen, die bereits eine SAB erlitten haben [17-21]. Außerdem werden einige hereditäre Erkrankungen, beispielsweise die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung [22] oder die Neurofibromatose (Typ I) [23], durch ein erhöhtes Auftreten von intrakraniellen Aneurysmen mit der SAB assoziiert.

Die SAB macht an der Gesamtheit der Schlaganfälle nur einen Anteil von annähernd 5 % aus [24, 25]. Bedingt durch ein im Vergleich zu den anderen Schlaganfall-Formen jüngeres Erkrankungsalter und eine hohe Mortalitäts- und Morbiditäts-Rate ist ihre Krankheitslast jedoch überproportional hoch [26]. Denn obwohl diskutiert wird, ob die Letalitätsrate der SAB in den letzten 40 - 50 Jahren leicht abgenommen hat oder nicht,

ist sie mit 30 - 44 % sehr hoch [11, 27].

1.2 Klinik und Klassifikation der Subarachnoidalblutung

Der sogenannte Vernichtungskopfschmerz ist das Leitsymptom für die SAB. Pathognomonisch ist in erster Linie der schlagartige Schmerzbeginn, der von drei Viertel der Patienten angegeben wird, und darüber hinaus die massive, noch nie erlebte Schmerzintensität, die insgesamt 80 % berichten [28, 29]. Diesem Ereignis gehen in 10 - 43 % aller Fälle Kopfschmerz-Episoden voraus, die mit ersten Warnblutungen aus Aneurysmen in Verbindung gebracht werden und ein höheres Risiko für Nachblutungen in sich bergen [30, 31]. Anamnestisch sind viele Situationen zu erheben, die mit Blutdruckspitzen assoziiert werden, z.B. Sport oder Sexualverkehr, obgleich die höchste Inzidenz für eine SAB in Zuständen völliger Ruhe beschrieben wird [32, 33].

Etwa die Hälfte aller Patienten leidet bei Ankunft im Krankenhaus unter Bewusstseinsstörungen, wovon erneut die Hälfte komatös ist [34], bedingt durch die intrakranielle Druckerhöhung, die arterielle Werte annehmen kann und damit letztendlich zu einer Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks führt. Als weitere Hirndruckzeichen sind dementsprechend Übelkeit und Erbrechen zu werten, die gut drei Viertel der Patienten schildern [35].

Die akute Zephalgie kann mit weiteren, etwas selteneren Initialsymptomen vergesellschaftet sein, beispielsweise mit Blutungen in den Glaskörper [36], mit Fieber [37, 38] oder bei Kompression von Hirnnerven durch die Blutung bzw. direkte Parenchymschäden mit fokale-neurologischen Defiziten [39], Paresen und Krampfanfällen [40, 41]. Des Weiteren kann es zu elektrokardiographischen Veränderungen bis hin zum Herzstillstand kommen [42, 43].

Einige Stunden nach der SAB stellt sich oftmals ein Meningismus ein. Das Blut und seine Abbauprodukte reizen die Meningen, was wiederum die Nackensteifigkeit und Lichtscheu zur Folge hat. Durch die bereits beschriebenen Bewusstseinsstörungen oder bei gering ausgeprägter SAB kann der Meningismus fehlen [44]. Da blutiger Liquor nicht nur mit Hirn-, sondern auch mit Rückenmarkshäuten in Kontakt steht, kann es zu Rückenschmerzen kommen, die von ihrer Schmerzintensität die des Kopfschmerzes sogar übersteigen können [45].

Als gute klinische Prädiktoren [46] und zur Einteilung des klinischen Schweregrads der SAB haben sich die Klassifikationen von Hunt und Hess [47] sowie die der *World*

Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) [48], unter Berücksichtigung der *Glasgow Coma Scale* (GCS) [49], erwiesen, hier in Tabelle 1 dargestellt.

Hunt & Hess	Grad	WFNS
asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus	I	GCS-Grad 15 ohne motorisches Defizit
starke Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenstörungen	II	GCS-Grad 13 - 14 ohne motorisches Defizit
Somnolenz, Verwirrtheit, leichte fokale Neurologie	III	GCS-Grad 13 - 14 mit motorischem Defizit
Sopor, moderate bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen	IV	GCS-Grad 7 - 12 mit und ohne motorisches Defizit
Koma, Dezerebration, Einklemmungszeichen	V	GCS-Grad 3 - 6 mit und ohne motorisches Defizit

Tabelle 1: **Klinische Klassifikationen der SAB**; WFNS = *World Federation of Neurosurgical Societies*; GCS = *Glasgow Coma Scale*

1.3 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

An erster Stelle zur Diagnostik der SAB steht die kraniale Computertomographie (CT) ohne Kontrastmittel [45, 50, 51]. Ihre Nachweis-Sensitivität liegt in der Anfangszeit bei Computertomographen heutigen Standards bei nahezu 100 % [52], kann jedoch mit der Zeit durch den Abbau oder die Verdrängung des sich hyperdens darstellenden subarachnoidalen Blutes absinken [53-55]. Zu späteren Zeitpunkten würde dann die Magnetresonanztomographie (MRT) in Protonendichte- oder *Fluid Attenuated Inversion Recovery*-Wichtung den Vorzug erhalten, die vergleichbare Werte produziert, in der klinischen Praxis jedoch häufig schlechter einsetzbar ist [56-58]. Mit Hilfe der Fisher-Skala (Tabelle 2) werden seit 1980 die Lokalisation und das Ausmaß der Blutung auf den CT-Aufnahmen beurteilt [59]. Auch sie korreliert, mit Einschränkungen, mit der Prognose [60].

Grad	Beschreibung
1	kein subarachnoidales Blut
2	diffuse oder vertikale Schicht der SAB < 1 mm Dicke
3	lokalisierter Blutklumpen und / oder Schicht der SAB $\geq$ 1 mm Dicke
4	intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung mit diffuser oder ohne SAB

Tabelle 2: CT-Klassifikationen der SAB nach Fisher; SAB = Subarachnoidalblutung; mm = Millimeter

Vor allem Patienten mit einem guten neurologischen Status haben ein hohes Risiko, fehldiagnostiziert zu werden [61]. Bezogen auf alle Patienten liegt die Rate bei 12 %, der häufigste Diagnose-Fehler ist das Versäumnis der CT-Durchführung [62].

Sollte trotz negativer Ergebnisse in der Bildgebung der dringende klinische Verdacht einer SAB bestehen, so wird eine Liquorpunktion empfohlen [63, 64]. Eine Xanthochromie tritt zwischen 12 Stunden bis zwei Wochen nach stattgefundenen SAB auf [39]. Selbst nach dem Verschwinden der Gelbfärbung lässt sich mittels Bestimmung von Ferritin und Siderophagen weitere ein bis zwei Wochen eine SAB aufzeigen. Um durch eine Punktion erhaltenes, artifizielles Blut von xanthochromem, subarachnoidalem Blut unterscheiden zu können, wird eine Wartezeit von bis zu zwölf Stunden nach Kopfschmerzbeginn empfohlen [65]. Die visuelle Unterscheidung kann durchaus von klinisch erfahrenen Untersuchern getätigt werden [66].

Bei einer nachgewiesenen SAB schließt sich die bildgebende Abklärung der Blutungsquelle an. Empfohlen wird die intraarterielle Panangiographie [67, 68], auch aufgrund der Tatsache, dass viele Patienten multiple Aneurysmen aufweisen [69]. Um die Gefäße besser darstellen zu können kann die Aufnahmeeinstellung geändert oder die gegenseitige *Arteria carotis* komprimiert werden. Die Lokalisation und Konfiguration der Blutungsquellen dienen später auch der Festlegung der Therapie. Angesichts eines erhöhten Nachblutungsrisikos sollte die Panangiographie erst sechs Stunden nach initialem Iktus durchgeführt werden [70].

Die klassische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) wird zunehmend besonders durch die CT-Angiographie (CTA), aber auch durch die Magnetresonanztomographie (MRA) ersetzt [71-73]. Den Vorteilen der neueren Methoden im Vergleich zur DSA, etwa der geringeren Invasivität, stehen jedoch auch Grenzen gegenüber, beispielsweise in der Darstellung von Aneurysmen unter drei mm Durchmesser [74-76].

Abschließend empfiehlt sich bereits in der Akutdiagnostik die Durchführung einer Transkraniellen Dopplersonographie (TCD), um Ausgangswerte für nachfolgende Untersuchungen zu erhalten.

1.4 Therapie der Subarachnoidalblutung

1.4.1 Initiales Management und Basismaßnahmen

Patienten mit schwerer SAB sollten aufgrund des Krankheitsprofils intensivmedizinisch aufgenommen werden [67]. Neben frühzeitiger bildgebender Diagnostik gehören zu den initialen Behandlungsschritten die Sicherung der Atemwege, Blutdruckkontrollen und die Überprüfung des neurologischen Status bzw. der Vitalparameter in engmaschigen Zeitintervallen. Hinsichtlich möglicher Bewusstseinsstörungen und frühzeitig operativer Versorgungsmöglichkeiten sollten die Patienten nüchtern bleiben.

Die optimale Einstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks mit einem Zielwert von 60 - 90 mmHg steht bei den allgemeinen Therapiemaßnahmen im Mittelpunkt [67, 77]. Um das Risiko einer Nachblutung zu senken, werden systolische Blutdruckwerte von 140 mmHg, bzw. 160 mmHg bei Hypertonikern als tolerable Obergrenze angesehen [78].

Für das intensivmedizinische Monitoring der Hämodynamik eignen sich Verfahren, die unter anderem mittels transpulmonaler Thermodilution und arterieller Pulswellenanalyse arbeiten, etwa die PiCCO-Systeme (Wortmarke in Anlehnung an *Pulse Contour Cardiac Output*) der Firma Pulsion Medical Systems [51].

Im Rahmen der Stressreduktion werden Bettruhe, suffiziente Analgesie und vorsichtige Sedierung empfohlen. Bei Bedarf sollte eine medikamentöse Behandlung von Situationen erfolgen, in denen es zu starken Blutdruckspitzen kommen kann, beispielsweise bei obstipativer Defäkationsneigung oder Emesis.

Da Hyperglykämie [79-82] und Hyperthermie [83-85] bei SAB mit schlechten Prognosen einhergehen, wird eine Verbesserung der entsprechenden Werte in moderate Bereiche auch mit einer Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten in Verbindung gebracht [86-88].

1.4.2 Aneurysmaversorgung

Liegt einer SAB ein rupturiertes Aneurysma zugrunde, so wird eine Versorgung desselben, v.a. aufgrund früher Rezidivblutungen, innerhalb der ersten drei bis vier Tage favo-

risiert [89]. Grundsätzlich spielen zwei große Therapiemethoden eine Rolle, das mikrochirurgische Clipping und das endovaskuläre Coiling. Bei dem mikrochirurgischen Verfahren, welches erstmals Walter Dandy anwandte, werden Metallclips um den Hals eines Aneurysmas platziert und zusammengedrückt [90]. Die über 50 Jahre jüngere endovaskuläre Technik mithilfe von Metallspiralen, sogenannten Coils, ist auf Guido Guglielmi zurückzuführen [91]. Mittels Katheter werden die Coils im Sack des Aneurysmas platziert und sollen dieses durch Thrombenbildung vom Blutkreislauf abtrennen [92].

Die Entscheidung über die Therapiemethode der Wahl sollte interdisziplinär in Behandlungszentren getroffen werden, die beide Optionen anbieten [51]. Als bedeutsame Faktoren für den Therapieentscheid gelten Lokalisation, Morphologie und Größe der Aneurysmen, aber auch Alter und Komorbiditäten der Patienten [93]. So können Aneurysmen entlang der *Arteria cerebri media* [MCA] [94] und das Vorliegen eines zusätzlichen parenchymalen Hämatoms [95] die Entscheidung zur Durchführung eines offenen chirurgischen Eingriffes befürworten. Bei Aneurysmen im vertebrobasilären Stromgebiet [96], koexistenten Vasospasmen [97] und höherem Patientenalter [98] wird häufig das endovaskuläre Vorgehen favorisiert.

In einer großen, prospektiv-randomisierten Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eines der beiden Verfahren Vorteile bei Patienten bietet, bei denen sowohl Clipping als auch Coiling geeignet erscheinen [99]. Trotz erhöhter Nachblutungsrate und Reinterventionen scheint das endovaskuläre Verfahren bislang die besseren Langzeitergebnisse zu besitzen [99-101]. Weitere Studien stützen den Langzeitvorteil des Coilings [102, 103]. Dennoch gibt es methodische Schwächen in der Teilnehmerauswahl der Hauptstudie [99], etwa hinsichtlich des Patientenalters und der Aneurysma-Lokalisation, die die Ergebnisse einschränken.

Vor dem Hintergrund weiterhin unbefriedigender Behandlungsergebnisse und Schwierigkeiten des endovaskulären Verfahrens, beispielsweise durch geringere Obliterationsraten [100, 104-106] oder in der Behandlung von Aneurysmen sehr kleinen Durchmessers [107], bleibt diese Erkrankung eine Herausforderung für interdisziplinär arbeitende neurovaskuläre Zentren.

1.5 Verlauf und Komplikationen von Subarachnoidalblutungen

1.5.1 Rezidivblutung

Die Rezidivblutung ist eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität der Patienten, die die perakute SAB überlebt haben. Über drei Viertel der betroffenen Patienten versterben oder müssen mit persistierenden Behinderungen rechnen [108]. Die Inzidenz dieser Komplikation liegt zwischen 4 - 13 % und ist besonders während der ersten 24 Stunden erhöht [30, 109-115]. Angesichts niedrigerer Nachblutungsraten in Populationen nach Aneurysmaausschaltung [109] im Vergleich zu Patienten ohne Versorgung der Blutungsquelle [113] wird die bereits genannte frühzeitige Behandlung empfohlen [89, 116]. Als geeignete Medikamente zur Risikosenkung durch die ebenfalls schon angeführten systolischen Blutdruckwerte haben sich Nicardipin und Labetalol erwiesen [78, 117-119]. Antifibrinolytika werden nicht mehr empfohlen [120].

1.5.2 Hydrozephalus

Eine weitere häufige Komplikation nach SAB ist die Ausbildung eines Hydrozephalus, dessen Existenz gut im CT oder MRT abgebildet werden kann [121]. Ältere Studien geben die Inzidenz mit 15 - 20 % an [122, 123], jüngere sehen sie bei 15 - 53 % [124-128].

Es kann Unterschiede im zeitlichen Auftreten, in der Form und in der Behandlung geben. Der Okklusivhydrozephalus, verursacht durch die Blockade basaler Zisternen oder innerer Liquorräume, kann schon Stunden nach dem initialen Iktus auftreten [129]. Bei klinisch stabilen Patienten kann vor dem Hintergrund hoher Spontanremissionsraten ein 24-stündiges Abwarten gerechtfertigt sein [130, 131]. Sollten sich jedoch Zeichen klinischer Verschlechterung einstellen, beispielsweise Bewusstseinsstörung oder Antriebsverschlechterung, so wird die Anlage einer externen Ventrikeldrainage unumgänglich [132, 133]. Diese Maßnahme birgt Risiken, etwa Infektionen oder Blutungen [131, 134, 135], und sollte zudem in ihrer Handhabung nicht auf eine zu starke Drainage eingestellt werden [136].

Bis zu ein Drittel aller Patienten [137-140] benötigt bei Chronifizierung eine dauerhafte Shuntanlage, durch die es jedoch nicht zur Verschlechterung der Prognose kommt [141]. Der Chronifizierung liegt häufiger der *Hydrocephalus malresorptivus* zugrunde, bei dem es als sekundäre Komplikation durch Verklebung der *Granulationes arachnoidales* mittels korpuskulärer Blutbestandteile zu einer Diskrepanz zwischen

Liquorproduktion und -resorption kommt [129]. Eine dauerhafte Liquorableitung kann ventrikuloperitoneal oder ventrikuloatrial verwirklicht werden.

1.5.3 Weitere Komplikationen

Aufgrund des Fokus dieser Arbeit auf den Vasospasmus wird dieser in einem gesondert folgenden Oberpunkt behandelt. Im Verlauf einer SAB können zusätzlich zu den in den vorherigen Kapiteln angesprochenen Komplikationen weitere Gesundheitsprobleme auftreten. Zu ihnen gehören Anämie [142-144], Hyponatriämie [145-147], Hypernatriämie [148-150], epileptische Anfälle [40, 151], renale [152], kardiale [153-158], pulmonale Erkrankungen [159-163] sowie hämatologische Probleme [164-168].

Diese Komplikationen treten bei einem großen Teil aller SAB-Patienten auf und werden häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert. [169, 170].

1.6 Zerebraler Vasospasmus, zerebrale Zirkulationsstörung und verzögerte ischämische Defizite

1.6.1 Definitionen und Klinik

Die sekundären neurologischen Entwicklungen nach SAB können von verschiedenen bezeichneten Prozessen abhängen, die in der Literatur häufig nicht einheitlich verwendet werden [171, 172]. Unter einem zerebralen Vasospasmus (ZVS) versteht man im engeren Sinne die Verengung der intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße [173, 174]. Klinisch koinzident treten bei 21 - 41 % aller Patienten verzögerte ischämische Defizite (DIND) auf [175-178]. Zu den Zeichen der auch als verzögert eintretende zerebrale Ischämie (DCI) bekannten DIND gehören u.a. Aphasie, Neglect und Bewusstseinsstörungen nach Ausschluss von anderen Ursachen, etwa intrakraniellen Blutungen, Hydrozephalus und Infektionen [172, 177]. Obschon viele Patienten mit ZVS Symptome der DIND zeigen, kann andererseits nicht bei allen Patienten mit DIND der Nachweis eines ZVS erbracht werden [179, 180].

Eine Lösung, wie korrekterweise eine Brücke zwischen der Autoregulationsstörung und der klinischen Pathologie geschlagen werden kann, könnte die Einführung des Begriffs der „zerebralen Zirkulationsstörung“ (Abbildung 1) sein [181, 182].

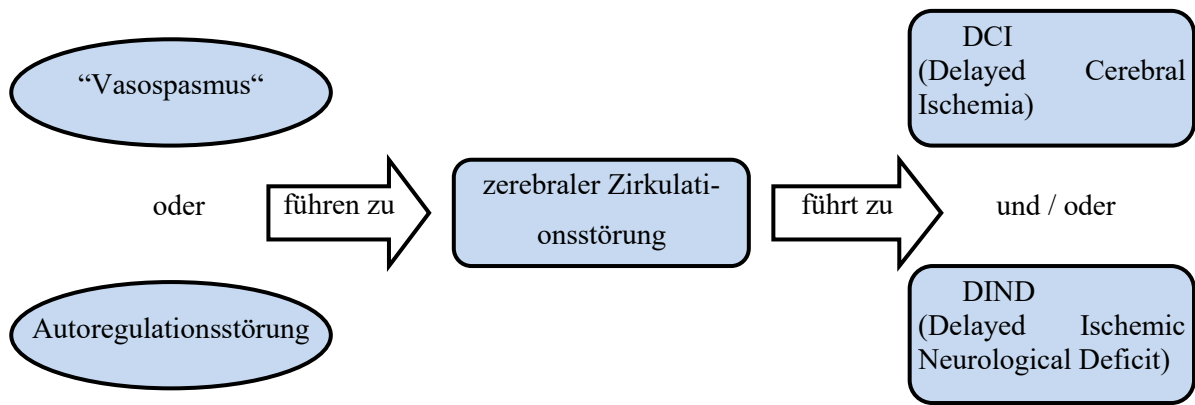


Abb. 1: Einordnung des Begriffs der „zerebralen Zirkulationsstörung“; DCI = *Delayed Cerebral Ischemia*; DIND = *Delayed Ischemic Neurological Deficit*; Quelle: [181, 182]

1.6.2 Epidemiologie und Verlauf

Der ZVS stellt eine Hauptursache für die hohe sekundäre Morbidität und Mortalität dar [183, 184], beispielsweise durch hohe Infarktraten [185, 186] in Abhängigkeit seines Schweregrads [187]. Er betrifft bis zu zwei Drittel aller Patienten nach SAB [188]. Als Risikofaktoren, die das Auftreten zerebraler Perfusionsstörungen begünstigen, gelten die beim Iktus aufgetretene Blutungsmenge [189], graduiert nach der (modifizierten) Fisher-Skala [59, 190], initial schlechter Bewusstseinszustand [191-193], Lebensalter unter 50 Jahren [194-196], Rauchen [197], Kokainkonsum [198], Volkszugehörigkeit [199] und Hyperglykämie [79, 200]. Keinen Einfluss scheint hingegen die Art der Aneurysma-Versorgung zu besitzen [196, 201].

Frühvasospasmen, definiert durch ihr zeitliches Auftreten innerhalb der ersten 48 Stunden nach SAB, tragen in der Gesamtheit der auftretenden ZVS nur einen geringen Anteil bei [202, 203]. Der Beginn des Großteils aller ZVS wird ab dem dritten respektive vierten Tag beginnend registriert, mit einem Gipfel um den siebten Tag und einer Dauer von zwei bis drei Wochen [196, 204-208].

1.6.3 Ätiologie und Pathogenese

Der genaue pathophysiologische Prozess zerebraler Zirkulationsstörungen bleibt unbekannt. Allerdings wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, weshalb verschiedenen Vorgängen Bedeutung zugeschrieben wird.

Eine zentrale Rolle nehmen die bereits unter den Risikofaktoren genannte subarachnoidale Blutmenge und ihre Metaboliten ein [209]. Dabei scheint das Verhältnis zwischen vasodilatativen Faktoren, etwa Stickstoffmonoxid [210, 211] und vasokonstriktiven

Faktoren, beispielsweise freiem (Oxy-)Hämoglobin [212-214], Endothelin-1 [215, 216], Bilirubinoxidationsprodukten [217] und freien Radikalen [218], aus dem Gleichgewicht zu geraten. Der zerebrale Gefäßtonus kann auch durch Signaltransduktion mittels kontraktionsverstärkender Rho-Kinasen [219] und niedriger Level des relaxierend wirkenden zyklischen Adenosinmonophosphats [220] beeinflusst werden.

Allen vasospastischen Wegen gemein ist am Ende das benötigte Vorhandensein von Kalzium für die Kontraktion [221].

Erschwerend wirken dürften die durch hohe Kaliumspiegel begünstigten [222] entkoppelten Depolarisationswellen („*spreading depolarizations*“) [223] sowie Störungen durch Mikrothromben [224].

1.6.4 Diagnostik

Die DSA ist viele Jahre lang als Goldstandard in der Diagnostik von Vasospasmen angesehen worden [225]. In den letzten Jahren wurden allerdings einige alternative Verfahren entwickelt. Außerdem kann die invasive Beschaffenheit der DSA zu verschiedenen Komplikationen führen [226].

Die 1982 entdeckte TCD [227] basiert auf dem Doppler-Effekt (siehe Kapitel 2.3.2) und kann aufgrund ihres nicht-invasiven Charakters beliebig oft wiederholt werden, weshalb aktuelle Leitlinien ihren täglichen Einsatz zur Detektion eines ZVS empfehlen [67, 68]. Die Vasokonstriktion eines ZVS führt zu erhöhten zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV). CBFV-Werte der MCA unter 120 cm/s gelten als normal [228], bei Werten über 200 cm/s werden schwere Vasospasmen angenommen [229]. Für periphere ZVS kann der sogenannte Lindegaard-Index [LI] als Vergleich extra- und intrakranieller Flussgeschwindigkeiten gebildet werden [230, 231].

Optimal eingesetzt werden kann die TCD v.a. bei proximalen Segmenten und in der MCA, allerdings nimmt die Aussagekraft für andere Gefäße oder distalere Abschnitte ab [232-234].

Zusätzlich zur klassischen DSA haben sich weitere Verfahren zur Vasospasmen-Erkennung entwickelt, etwa die CTA [235] und die MRA [236]. Den größten Stellenwert der neueren Verfahren nimmt mittlerweile die Computertomographie-Perfusion (CTP) ein. Mithilfe dieser Methode lassen sich schon frühzeitig Patienten identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung zerebraler Zirkulationsstörungen haben [237-242].

Sie ermöglicht eine einfach durchzuführende, verlässliche und nicht-invasive Untersu-

chung [243, 244], die zwar das Risiko einer gewissen Strahlendosis birgt [245], aber auch eine direkte Bildgebung pathologischer Veränderungen der Mikrozirkulation erlaubt [181]. Anhand der CTP kann zwischen zerebraler Ischämie und klinisch stabilem Zustand unterschieden werden [246], wodurch sie auch bei der Entscheidung der Behandlungsmethode Hilfestellung leisten kann [247, 248]. Technische Erläuterungen lassen sich in Kapitel 2.3.3 wiederfinden.

Neben den genannten Verfahren stehen noch weitere, häufig invasivere Echtzeit-Messverfahren zur Verfügung. Zu ihnen gehören die Mikrodialyse, die intrazerebrale Sauerstoffpartialdruckmessung, die *Bulbus-jugularis*-Oxymetrie, die zerebrale thermale Gewebediffusion und die Nahinfrarotspektroskopie [249, 250]

1.6.5 Therapie und Prophylaxe

In der Therapie und Prophylaxe eines ZVS sind viele verschiedene Behandlungsansätze verfolgt worden, von denen bislang aber nur die orale Nimodipingabe einen gut gesicherten Wirksamkeitsnachweis besitzt.

Nimodipin gehört zu den Kalziumantagonisten, scheint aber lediglich als einziger Vertreter der Substanzgruppe die Prognose zu verbessern und das Infarkt- und Reblutungsrisiko zu senken [251]. Als Dihydropyridin ist Nimodipin in seiner Wirkweise zunächst auf die Blockade des Kalziumeinstroms in glatte Muskelzellen reduziert worden [252], allerdings herrscht weiterhin Unklarheit über das genaue Wirkprinzip [253]. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften [254], z.B. durch erhöhte Fibrinolyse nach SAB [255]. Als Nebenwirkungen von Nimodipin gelten v.a. Hypotonie und Kopfschmerzen [256, 257]. Eine intraarterielle Anwendung mit temporärer Effektivität ist ebenfalls möglich [258, 259].

Andere Medikamente haben sich bislang in der präventiven Therapie des ZVS nicht als wirksam herausgestellt oder werden zumindest nicht empfohlen. Zu ihnen gehören Statine [260, 261], Magnesium [262], Tirilazad [263], Thrombozytenfunktionshemmer [264] und Kortikosteroide [265]. Endothelin-1-Rezeptorantagonisten scheinen zwar zerebrale Zirkulationsstörungen zu vermindern, jedoch ohne signifikante Verbesserung der Mortalität [266].

Edward Kosnik beschrieb 1976 erstmals eine Behandlungsmethode, die sich fortan durch die drei Säulen Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution zur sogenannten HHH-Therapie entwickelte [267]. Trotz fehlender randomisiert-kontrollierter Studien [268] etablierte sich die HHH-Therapie zunehmend [269, 270], begünstigt durch eine

immerhin klinisch sichtbare Verbesserung [271]. Die wissenschaftlich erneut bestätigte mangelnde Therapiewirksamkeit [272] sowie das Auftreten von Komplikationen [273] haben in den letzten Jahren zu Modifikationen des hämodynamisch-augmentierenden Verfahrens geführt. So wird mittlerweile häufiger eine Normovolämie zur Vermeidung von Lungenödemen als Beispiel hypervolämischer Zustände [274] und eine moderat-induzierte Hypertension, v.a. bei DIND [257], unter Vermeidung eines zerebralen Sauerstoffmangels durch Hämodilution [275], angestrebt.

Bei therapierefraktärem ZVS stehen an endovaskulären Optionen hauptsächlich die intraarterielle Applikation von vasodilatativen Substanzen und die transluminale Ballondilatation zu Verfügung [276]. Zu den Nachteilen von Milrinon [277], Papaverin [278], Nicardipin [279], Colforsin [280] und Verapamil [281] zählen die baldige Wirkabschwächung und neurotoxische Nebenwirkungen [282]. Ebenfalls komplikationsbehaftet ist die transluminale Ballondilatation, v.a. aufgrund einer hohen Gefäßrupturgefahr [283]. Trotzdem kann die mechanische Erweiterung von proximal-spastischen Gefäßen zu deutlichen neurologischen Besserungen führen, die in mehreren Untersuchungen jedoch ohne statistische Signifikanz blieb [284, 285].

Gegenstand aktueller Forschung bleiben alternative Behandlungsansätze, etwa mithilfe aortaler Doppelballonkatheter [286] oder durch Neurostimulation [287]. Auch die lumbale Liquorlavage [288], kombiniert mit bestimmten Kopfbewegungen [289], intrathekale thrombolytische Infusionen [290] und Kombinationen unterschiedlicher Methoden [291, 292] bieten vielversprechende Aspekte in der Therapie des ZVS.

1.7 Prävention und Prognose der Subarachnoidalblutung

Zu den präventiven Maßnahmen gehört die Behandlung der in Abschnitt 1.1 genannten beeinflussbaren Risikofaktoren, die auch für andere vaskuläre Krankheiten prädisponieren [293]. Das Rupturrisiko kleiner Aneurysmen kann sich bei gleichzeitigem Vorhandensein von Bluthochdruck und Nikotinkonsum, verglichen mit einem singulären Risikofaktor, überdies vervielfältigen [294].

Screeningempfehlungen nach stattgehabter SAB werden weiterhin kontrovers diskutiert. In den aktuellen deutschen Leitlinien [67] werden routinemäßige Verlaufskontrollen aufgrund niedriger Inzidenzen für erneute Aneurysmen [295] ebenso wenig empfohlen wie das Aneurysma-Screening bei Angehörigen. Im Falle einer bestimmten familiären Häufung von Aneurysmen kann ein Screening Angehöriger mittels MRA in Be-

tracht gezogen werden [296]. Interindividuelle Unterschiede erschweren die Entscheidungsfindung beim Screening [297], jedoch kann die interdisziplinäre Bewertung bestimmter Schlüsselfaktoren hilfreich sein [298].

Als prognostisch ungünstige Prädiktoren haben sich neben vielen weiteren Faktoren [299] große subarachnoidale Blutmengen [300], frühzeitige Hypernatriämie [148], niedriger sozioökonomischer Status [301], Konsum von Methamphetamin [302] und niedrige Hämoglobinwerte [303] erwiesen. Demgegenüber wird die perimesenzepale SAB mit einer guten Prognose und Lebensqualität in Verbindung gebracht [304].

Einerseits kann selbst ein beachtlicher Anteil initial komatöser Patienten eine gute physische und psychische Rekonvaleszenz erfahren [305], andererseits leiden mehr als 20 % aller Überlebenden an umfassenden kognitiven Beeinträchtigungen [306], häufig verbunden mit Depressionen und Angststörungen [307].

2. Ziel der Studie

Die neurochirurgische Hauptindikation für ein PiCCO-Monitoring besteht vor allem bei Patienten mit SAB. Als Komplikation der SAB ist vor allem der ZVS gefürchtet, wobei die TCD und CTP zur Früherkennung und Kontrolle Einzug in die Therapie-Leitlinien gefunden haben. Therapeutisch finden Formen der HHH-Therapie zur Verbesserung der zerebralen Perfusion Anwendung.

Es interessiert ein mögliches Bedingungsgefüge zwischen hämodynamischen PiCCO-Parametern und den zerebralen Perfusionswerten der TCD und CTP.

Ein Weg, um Effekte der HHH-Therapie aufzudecken, wäre die Identifikation von PiCCO-Kenngrößen, die signifikant mit zerebralen Perfusionswerten zusammenhängen. In dieser Arbeit geht es darum, aussagekräftige PiCCO-Parameter zu identifizieren. Liefern die PiCCO-Messungen nützliche Daten, um die Therapieeffekte bei Patienten mit SAB zu optimieren? Im Besonderen soll herausgefunden werden, ob die zerebrale Perfusion von einzelnen PiCCO-Parametern abhängt.

Erkenntnisse sollen durch eine statistische Korrelationsanalyse erreicht werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv

Die vorliegende monozentrische Studie basiert auf Daten von Patienten, die in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt und intensivmedizinisch betreut wurden.

Es wurden ausschließlich Patienten mit diagnostizierter SAB eingeschlossen, bei denen aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung die klinische Entscheidung zur Anlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit einem PiCCO-System getroffen wurde. Die Datenerhebung wurde prospektiv im Zeitraum von Oktober 2010 bis Oktober 2012 durchgeführt.

Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten in unmittelbarem zeitlichem Abstand eigenständig sowohl mit Hilfe der PiCCO- als auch der TCD-Methode hinsichtlich ihrer Hämodynamik untersucht. PiCCO- und TCD-Messung eines Datensatzes durften nicht mehr als 24 Stunden auseinander liegen. Es wurden zusätzlich die CTP-Werte der Messung ausgewählt, die innerhalb von 24 Stunden zeitlich am kürzesten zu der PiCCO-Messung stattgefunden hat (siehe 3.3.6 Erhobene Parameter). Die CTP-Werte wurden vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Von jedem Studienteilnehmer ging jeweils mindestens ein Datensatz in die Ergebnisberechnung ein.

3.2 Ethische Zulassung

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das Studienprotokoll unter der Studiennummer 4158 genehmigt.

3.3 Messsysteme und Monitoring

3.3.1 PiCCO-System

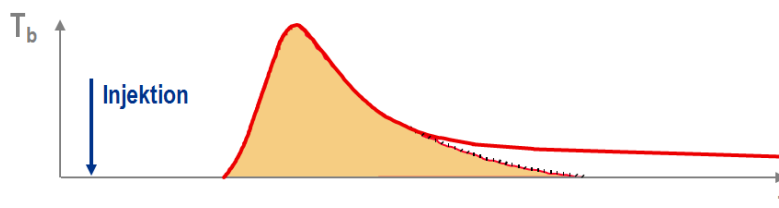
Um systemische Parameter der Hämodynamik zu untersuchen, wurde ein PiCCO-System genutzt. Die PiCCO-Technologie kombiniert zwei Verfahren, die kontinuierliche Pulskonturanalyse und die transpulmonale Thermodilution. In dieser Studie wurden ein PiCCO₂-System (Software: V3.1.0.8 A) und die dazugehörenden arteriellen Katheter (u.a. PULSIOCATH PV2014L16 4F) der Firma Pulsion Medical Systems AG (München, Deutschland) verwendet. Die Datenerfassung erfolgte sofort nach der Mes-

sung über eine Schnittstelle des *Stand-alone*-Geräts auf einen externen Massenspeicher.

3.3.2 Thermodilution

Die transpulmonale Thermodilution ist ein Verfahren, das über zeitliche Analysen von Temperaturunterschieden volumetrische Parameter erfassen kann. In dieser Untersuchung wurde zentralvenös ein 15 ml Bolus gekühlter isotonischer Kochsalzlösung rasch injiziert. Die Temperatur des Bolus wurde bei der Verabreichung am zentralvenösen Zugang gemessen. Mit Hilfe eines zweiten Thermosensors an der Spitze des arteriellen Katheters wurde die Temperaturänderung des Indikators nach Passage des kardiopulmonalen Systems in einer großen peripheren Arterie gemessen und gegen die Zeit als Thermodilutionskurve aufgetragen. Die beschriebene Messung wurde zweimal wiederholt und der Mittelwert der drei Messwerte als Messergebnis verwendet.

Das Herzzeitvolumen (HZV_{TDa} ; Abbildung 2) und damit der später auf die Körperoberfläche bezogene Indexwert Herzindex (HI) berechnete sich aus der Form der Thermodilutionskurve und mittels einer modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung:



$$\text{HZV}_{\text{TDa}} = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt}$$

Abb. 2: **Berechnung des Herzzeitvolumens der Thermodilution;** HZV_{TDa} = Herzzeitvolumen der Thermodilution; T_b = Bluttemperatur; T_i = Injektattemperatur; V_i = Injektatvolumen; K = Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat; $\int \Delta T_b \cdot dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve; t = Zeit; Quelle: [308] © 2017-06 PULSION Medical Systems SE

Aus der Thermodilutionskurve werden zusätzlich zwei Zeitparameter ersichtlich, die für die Berechnung weiterer Volumenwerte wichtig sind. Die *Mean transit time* (MTt) umfasst das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und dem Zeitpunkt, an dem die Thermodilutionskurve auf 75% des Maximums absinkt (Abbildung 3). Sie kennzeichnet also den Zeitmittelwert, den der Indikator von der Injektion bis zur Detektion benötigt. Die *Downslope time* (DSt) misst den Zeitraum des Thermodilutionskurvenabfalls zwischen 75% und 25% des Maximums.

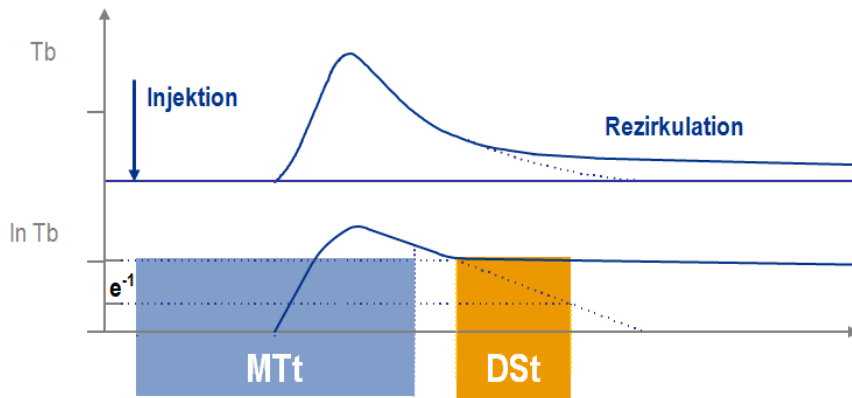


Abb. 3: **Zeitparameter der Thermodilutionskurve**; Tb = Bluttemperatur; lnTb = logarithmische Bluttemperatur; t = Zeit; MTt = *Mean transit time*; DSt = *Downslope time*; Quelle: [308] © 2017-06 PULSION Medical Systems SE

Aus dem Produkt des HZV und der MTt errechnet sich das intrathorakale Thermovolumen (ITTV), welches das Verteilungsvolumen des Kältebolus im Thorax repräsentiert.

$$\text{ITTV} = \text{HZV} \cdot \text{MTt}$$

Die Multiplikation des HZV und der DSt ermittelt das pulmonale Thermovolumen (PTV). Es stellt das größte vom Kältebolus durchquerte Einzelvolumen des Messabschnitts dar (Abbildung 4).

$$\text{PTV} = \text{HZV} \cdot \text{DSt}$$

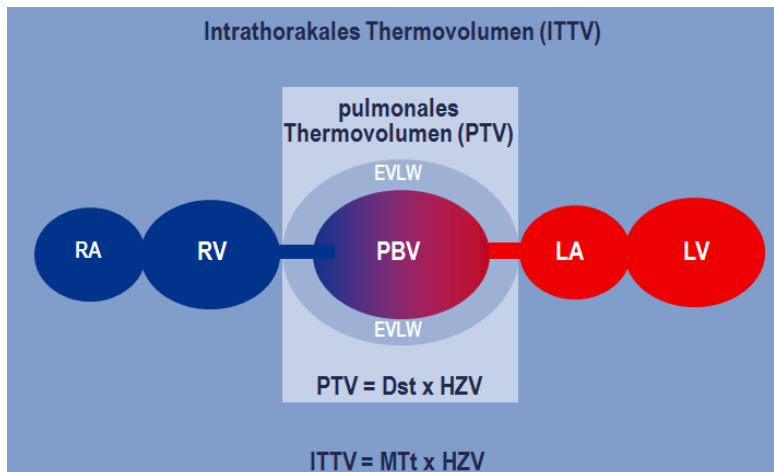


Abb. 4: **Berechnung des pulmonalen Thermovolumens**; RA = rechter Vorhof; RV = rechter Ventrikel; PBV = pulmonales Blutvolumen; LA = linker Vorhof; LV = linker Ventrikel; EVLW = extravasales Lungenvolumen; PTV = pulmonales Thermovolumen; ITTV = intrathorakales Thermovolumen; MTt = *Mean transit time*; DSt = *Downslope time*; HZV = Herzzeitvolumen; Quelle: [308] © 2017-06 PULSION Medical Systems SE

Der Vorlastparameter globales enddiastolisches Volumen (GEDV), in dieser Studie als Indexwert (GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex) bezogen auf die Körperfläche verwendet, gibt die Summe der in allen Vor- und Hauptkammern des Herzens befindlichen Volumina an. Er kann folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

Alle Blutvolumina der Strombahnen von Herz und Lunge addiert ergeben das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Die PiCCO-Technologie bedient sich des Umstands, dass zwischen dem GEDV und dem ITBV eine gute Korrelation gefunden wurde [309]. Für das ITBV gilt:

$$\text{ITBV} = \text{GEDV} \cdot 1,25$$

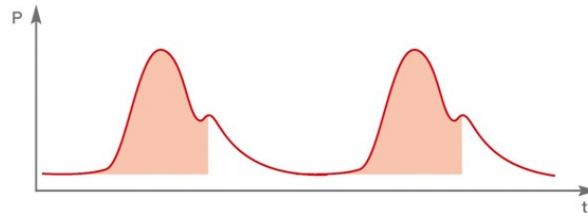
Flüssigkeit, die sich nicht in den Lungengefäßen, sondern beispielsweise im Interstitium oder in den Alveolen befindet, wird als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bzw. bezogen auf das Körpergewicht als extravaskulärer Lungenwasser Index (ELWI) bezeichnet. Es stellt folgende Differenz dar:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

3.3.3 Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse erlaubt eine kontinuierliche Messung der invasiven Blutdruckkurve und wurde als zweites Verfahren des PiCCO-Systems durch die Ergebnisse der Thermodilutionsmessung kalibriert. So konnten schlagsynchron Echtzeitparameter erfasst werden.

In den Algorithmus des Messverfahrens fließen Faktoren wie die Fläche unter der arteriellen Druckkurve, spezielle Kalibrationsfaktoren und patientenindividuelle Wirkgrößen wie die aortale Compliance ein. Das Produkt des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz bestimmte das Pulskontur-Herzzeitvolumen (HZV_{PC} , Abbildung 5) oder als Indexwert den Pulskontur-Herzindex (**PCHI**).



$$\text{HZV}_{\text{PC}} = \text{cal} \cdot \text{HR} \cdot \int_{\text{Systole}} \left(\frac{P(t)}{\text{SVR}} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Abb. 5: **Berechnung des Herzzeitvolumens der Pulsconturanalyse**; HZV_{PC} = Herzzeitvolumen der Pulsconturanalyse; cal = patientenspezifischer Kalibrationsfaktor; HR = Herzfrequenz; $P(t)/\text{SVR}$ = Fläche unter der Druckkurve; $C(p)$ = Aortale Compliance; dP/dt = Form der Druckkurve; dt = Zeitintervall; P = Blutdruck; t = Zeit; Quelle: [308] © 2017-06 PULSION Medical Systems SE

3.3.4 Transkranielle Dopplersonographie

Mithilfe der TCD wurde die zerebrale Durchblutung analysiert. Beim liegenden Patienten wurde mit einem gepulsten Ultraschallkopf mit einer Schallfrequenz von zwei Megahertz zunächst ein geeignetes Schallfenster in der temporalen Schläfenregion oberhalb des *Processus zygomaticus* aufgesucht. Auf den Schallkopf wurde Ultraschallgel gegeben, um Interferenz-Störungen zu verhindern, die an den Grenzflächen Haut und Luft entstehen. Sofern die Patienten bei Bewusstsein waren, wurden sie instruiert, sich für die Dauer der Messung nicht zu bewegen.

Anschließend wurden die verschiedenen Gefäße durch Variation der Schalltiefe und -winkel detektiert. Charakterisierend für die Pulswelle der MCA war eine Schalltiefe von ca. 50 mm, welche jedoch erst zusammen mit der Strömungsrichtung bzw. -geschwindigkeit, der Position des Schallkopfs und dem Strömungsprofil zu einer eindeutigen Identifizierung führten (Abbildung 6). Der Schallkopf wurde so ausgerichtet, dass die maximale Strömungsgeschwindigkeit erfasst wurde. Diese konnte anhand der Amplitude und der Signalfarbintensität der Hüllkurve abgelesen und mittels „Freeze“-Funktion festgehalten werden.

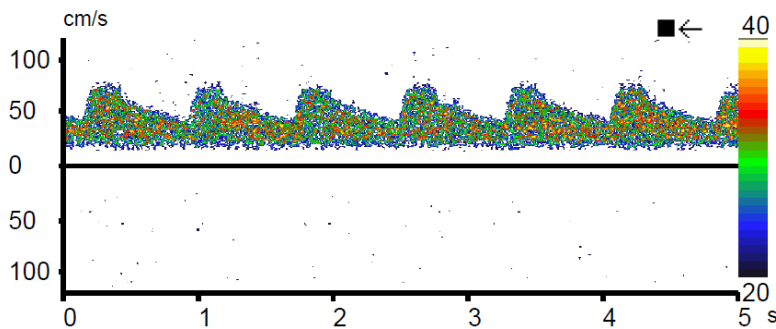


Abb. 6: **Strömungsspektrum einer linken MCA**; cm = Zentimeter; s = Sekunde; Quelle: Bildschirmfoto, Multi-Dop T digital (Software: QL 2.5.0.89)

Die geräteinterne Software erlaubte eine kontinuierliche Echtzeitmessung der CBFV. Als Berechnungsgrundlage der Spektralanalyse dienen fouriertransformierte Frequenzen, die von den beschallten Blutkörperchen aufgrund des Doppler-Effekts unterschiedlich reflektiert werden. In dieser Untersuchung wurde die mittlere CBFV gemessen. Die bilateralen Messungen wurden für die Dopplersignale *Arteria carotis interna* (ICA), der *Arteria cerebri anterior* (ACA) und der hochzervikalen, bzw. extrakraniellen *Arteria carotis interna* (e-ICA) wiederholt. Des Weiteren wurden zur Bestimmung des Lindgaard-Index (siehe 1.6.4 Diagnostik) die Geschwindigkeiten der MCA durch die der e-ICA dividiert.

Zur dopplersonographischen Untersuchung wurde anfangs ein Multi-Dop X4 (Software: Version 2,55f) der Firma DWL Compumedics GmbH (Singen, Deutschland) genutzt. Aufgrund eines späteren technischen Ausfalls kam ab dem sechsten Patient ein Multi-Dop T digital (Software: QL 2.5.0.89) der gleichen Herstellerfirma zum Einsatz. Die Multi-Dop X4-Messdaten wurden auf Thermopapier ausgedruckt, die des Multi-Dop T digital im Computersystem und auf einem externen Massenspeicher aufgezeichnet.

3.3.5 CT-Perfusion

Als zweites Verfahren zur Untersuchung zerebraler Perfusionsparameter wurde die CTP angewandt, die vom medizinischen Fachpersonal der Neuroradiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wurde. Im Rahmen der Vorbereitung wurden die Patienten in Rückenlage im CT gelagert und ggf. die Lage eines zentralvenösen Katheters erneut kontrolliert.

Zunächst wurde eine initiale, native Schädel-CT zur Planung der Perfusion durchgeführt, in der die Perfusionslinien (zwei jeweils 10 mm dicke Schichten) auf Höhe der Basalganglien unter möglichst großflächiger Aussparung des Kleinhirns festgelegt wur-

den. Die intravenöse Kontrastmittelgabe erfolgte mithilfe einer Pumpe, die automatisch den jodhaltigen Bolus mit einer Flussrate von 5 ml/s applizierte. Je nach Lokalisation des venösen Zugangs und damit einhergehend unterschiedlich langen Zeiten für die Kontrastmittelanflutung wurden 35 - 50 Aufnahmen mit einer Frequenz von einer Aufnahme pro Sekunde erfasst. Für die computertomographischen Messungen wurde ein Mehrzeilen-Computertomograph (SOMATOM Volume Zoom) der Firma Siemens AG (Erlangen, Deutschland) verwendet. Die Röhrenspannung betrug 80 kV und das mAs-Produkt 120 mAs.

Daraufhin wurden die Daten an eine externe Arbeitsstation übertragen und mithilfe der Software *StrokeTool* (Version 2.5; DIS, Frechen, Deutschland) analysiert. Verbunden mit einem Algorithmus, der auf der Singulärwert-Zerlegung beruht, können über die organbezogene arterielle Inputfunktion (AIF) [310] verschiedene Parameterbilder generiert werden. Zu ihnen gehören der relative zerebrale Blutfluss (CBF), das relative zerebrale Blutvolumen (CBV), die mittlere Transitzeit (MTT) und $T_{\max}$ als auf die AIF bezogene *Time To Peak* (TTP), also als Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion (Abbildung 7) [181].

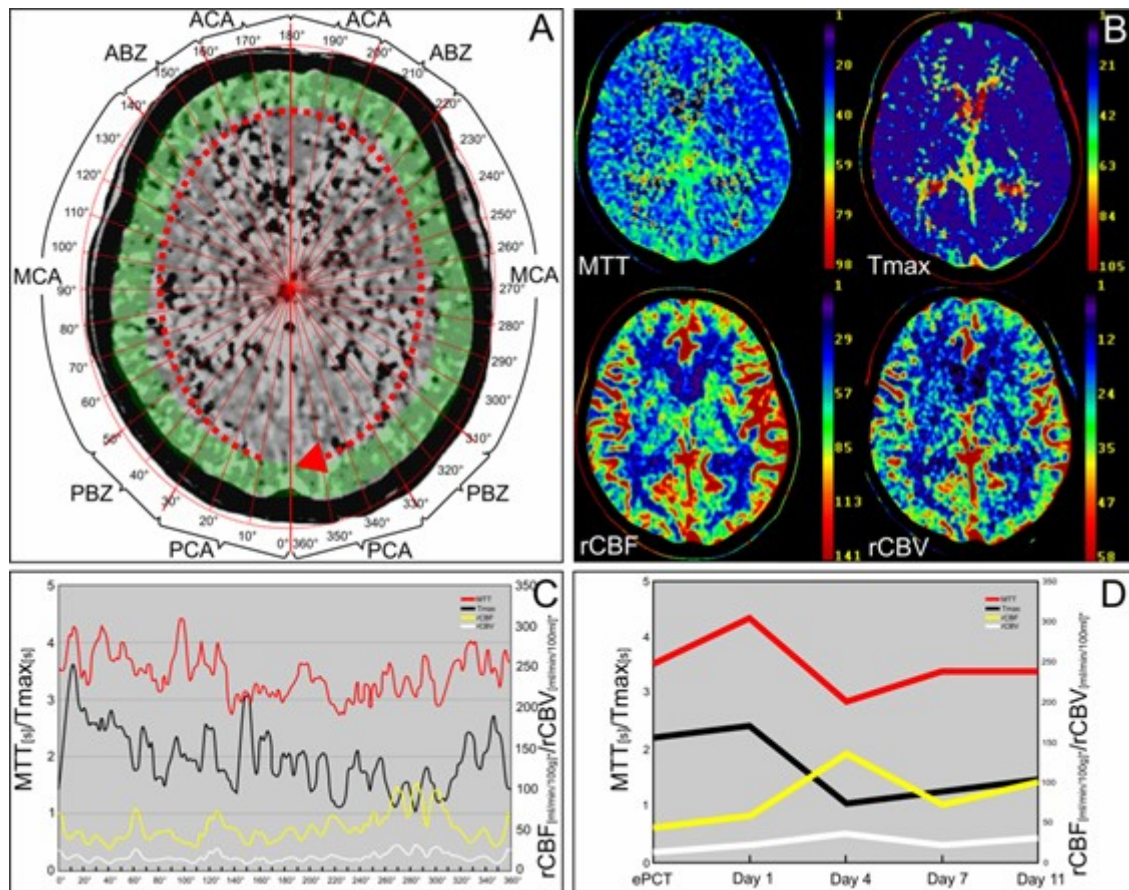


Abb. 7: Beispielhafte Darstellung des Computertomographie-Perfusion (CTP) -Algorithmus zur Überwachung der verzögert eintretenden zerebralen Ischämien (DCI) bei einem Patienten mit Subarachnoidalblutung (SAB); A: Die axiale CTP-Scan-Ebene wurde durch die Cella media der lateralen Ventrikel parallel zur Orbitomeatallinie gesetzt und repräsentiert somit 6 supratentorielle Gefäßgebiete. Innerhalb des kortikalen Bandes (grün) wurde im Uhrzeigersinn alle 2° eine Region von Interesse definiert. B: Semiquantitative Perfusionskarten wurden für die mittlere Transitzeit (MTT), die Zeit bis zum Höhepunkt der Restfunktion (Tmax), den relativen zerebralen Blutfluss (rCBF) und das relative zerebrale Blutvolumen (rCBV) erstellt. C: Alle 180 Werte für jeden Perfusionswert wurden einbezogen. D: Die Mittelwerte aus jeder einzelnen CTP-Messung wurden verwendet, um DCI während der Beobachtungsperiode bis Tag 11 nach SAB-Eintritt zu überwachen; ACA = *Arteria cerebri anterior*; ABZ = vordere Grenzzone; MCA = *Arteria cerebri media*; PBZ = hintere Grenzzone; PCA = *Arteria cerebri posterior*. * Unkalibrierte Volumendaten; Quelle: [237]

3.3.6 Erhobene Parameter

Für die vorliegende Studie wurden folgende Parameter erhoben, die aus Übersichtsgründen erneut in ausgeschriebener Form und zusätzlich mit Einheiten aufgeführt sind: Thermodilutions-Parameter:

- Herzindex (HI) [l/min/m^2]
- Globaler Enddiastolischer Volumenindex (GEDV) [ml/m^2]

- Extravaskulärer Lungenwasser Index (ELWI) [ml/kg]

Pulskonturanalyse-Parameter:

- Pulskontur Herzindex (PCHI) [l/min/m²]
- mittlerer arterieller Druck (MAD) [mmHg]

beidseitige TCD-Flussraten bzw. CBFV der:

- *Arteria cerebri media* (MCA) [cm/s]
- *Arteria carotis interna* (ICA) [cm/s]
- *Arteria cerebri anterior* (ACA) [cm/s]
- extrakraniellen *Arteria carotis interna* (e-ICA) [cm/s]

Lindegaard-Indizes (beidseitig) als Quotient aus $\frac{\text{CBFV (MCA)}}{\text{CBFV (e-ICA)}}$

CTP-Parameter (beidseitig):

- zerebraler Blutfluss (CBF) [unbenannte Einheit]
- zerebrales Blutvolumen (CBV) [unbenannte Einheit]
- mittlere Transitzeit (MTT) [$\frac{1}{10}$ s]
- $T_{\max}$ [$\frac{1}{10}$ s]

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt und als Darstellungssoftware kam Microsoft Office Excel 2007 (Version 12.0; Microsoft Corporation, USA) zum Einsatz.

Vor der statistischen Auswertung wurden die Messergebnisse mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Da die Normalverteilung für mehrere Parameter nicht gegeben war, wurde als Testverfahren statt des Pearson-Korrelationskoeffizienten der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient r_s verwendet und das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Um die α -Fehler-Kumulierung bei multiplen Testungen zu verringern wurde zeilenweise eine Korrektur nach Bonferroni-Holm durchgeführt [311].

Nach Cohen [312] indizieren Korrelationen von $r = .1$ niedrige, von $r = .3$ mittlere und von $r = .5$ hohe Zusammenhänge. Zudem wurden in der deskriptiven Statistik qualitative Merkmale in absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die klinisch-prospektive Studie wurden 24 Patienten mit diagnostizierter SAB eingeschlossen, bei denen sowohl PiCCO- als auch Doppler und CTP-Messungen durchgeführt wurden. Der Studienzeitraum an der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität betrug 24 Monate, Patienten mit fehlenden klinischen Daten wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer unterteilten sich in 18 Frauen (75 %) und sechs Männer (25 %). Das Alter betrug im Durchschnitt und Median 53 Jahre. Tabelle 3 gibt die weiteren Charakteristika des Patientenkollektivs wieder.

	Mittelwert	Median	SD
Alter [Jahre]	53	53	± 8,79
WFNS-Grad	3,83	4	± 1,20
Größe [cm]	173,63	175	± 7,71
Gewicht [kg]	79,5	75	± 21,16

Tabelle 3: **Charakteristika des Patientenkollektivs**; Anzahl n = 24; WFNS = *World Federation of Neurological Surgeons*; cm = Zentimeter; kg = Kilogramm; SD = Standardabweichung

4.2 Korrelation von PiCCO-Werten mit CBFV-Werten und Lindgaard-Indizes

Für 52 Messpaare konnten die PiCCO-Parameter mit den aus der TCD gewonnenen Messwerten in den Datensatz einfließen. Tabelle 4 gibt zunächst die Charakteristika des Datensatzes wieder, etwa den zeitlichen Abstand zwischen PiCCO- und TCD-Messung.

	Mittelwert	Median	SD
Zeitabstand zwischen den Messungen [hh:mm]	3:48	1:35	± 4:43
HI	3,55	3,39	± 0,65
GEDI	716	676	± 173
ELWI	10	9	± 5
PCHI	3,53	3,45	± 0,64
MAD	102	102	±15
MCA rechts	69	70	± 28
ICA rechts	69	69	± 32
ACA rechts	51	50	± 24
e-ICA rechts	40	37	± 18
LI rechts	2,1	1,8	± 1,3
MCA links	65	54	± 31
ICA links	61	57	± 26
ACA links	43	42	± 19
e-ICA links	39	38	± 16
LI links	1,9	1,8	± 1,3

Tabelle 4: **Charakteristika der Messwerte**; Anzahl n = 52; hh = Stunde; mm = Minute; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; MCA = *Arteria cerebri media*; ICA = *Arteria carotis interna*; ACA = *Arteria cerebri anterior*; e-ICA = extrakraniellen *Arteria carotis interna*; LI = Lindegaard-Index; SD = Standardabweichung

Tabelle 5 und 6 bilden die Rangkorrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus zwischen den PiCCO-Werten und den CBFV-Werten sowie der Lindegaard-Indizes ab.

		MCA	ICA	ACA	e-ICA	LI
HI	r_s	0,171	0,221	0,293	0,175	-0,019
	p	0,642	0,464	0,175	0,642	0,896
GEDI	r_s	0,083	0,086	0,020	-0,113	0,204
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	0,740
ELWI	r_s	0,031	0,039	-0,014	-0,154	0,153
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
PCHI	r_s	0,228	0,233	0,322	0,242	-0,033
	p	0,336	0,336	0,100	0,336	0,814
MAD	r_s	0,138	0,150	0,266	0,075	-0,077
	p	1,000	1,000	0,285	1,000	1,000

Tabelle 5: **Korrelation von PiCCO-Werten mit rechtsseitigen CBFV-Werten**; r_s = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; Anzahl n = 52; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; MCA = *Arteria cerebri media*; ICA = *Arteria carotis interna*; ACA = *Arteria cerebri anterior*; e-ICA = extrakraniellen *Arteria carotis interna*; LI = Linder-gaard-Index

		MCA	ICA	ACA	e-ICA	LI
HI	r_s	0,300	0,253	0,264	0,252	0,145
	p	0,155	0,236	0,236	0,236	0,306
GEDI	r_s	0,043	0,070	-0,042	-0,152	0,068
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ELWI	r_s	0,181	0,078	0,104	-0,111	0,237
	p	0,796	1,000	1,000	1,000	0,450
PCHI	r_s	0,281	0,234	0,235	0,325	0,050
	p	0,172	0,282	0,282	0,095	0,727
MAD	r_s	0,314	0,155	0,041	0,029	0,263
	p	0,120	0,816	1,000	1,000	0,240

Tabelle 6: **Korrelation von PiCCO-Werten mit linksseitigen CBFV-Werten**; r_s = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; Anzahl n = 52; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; MCA = *Arteria cerebri media*; ICA = *Arteria carotis interna*; ACA = *Arteria cerebri anterior*; e-ICA = extrakraniellen *Arteria carotis interna*; LI = Linder-gaard-Index

Die Analyse der Daten zeigt keine Signifikanzen.

4.3 Korrelation von PiCCO-Werten mit CTP-Parametern

In 45 Fällen konnten PiCCO-Messungen mit den Parametern der CTP-Messungen in einen Datensatz gefasst werden, deren Charakteristika Tabelle 7 auflistet.

	Mittelwert	Median	SD
Zeitabstand zwischen den Messungen [hh:mm]	7:26	5:12	± 6:20
HI	3,47	3,36	± 0,69
GEDI	739	686	± 200
ELWI	10	9	± 5
PCHI	3,50	3,41	± 0,73
MAD	101	100	±19
CBF rechts	56,32	48,91	± 32,50
CBF links	55,02	53,18	± 20,60
CBV rechts	16,80	14,95	± 7,39
CBV links	17,10	16,65	± 6,22
MTT rechts	33,16	32,79	± 7,84
MTT links	34,09	33,24	± 10,25
T_{max} rechts	21,76	15,60	± 15,80
T_{max} links	21,16	15,20	± 16,27

Tabelle 7: **Charakteristika der Messwerte**; Anzahl n = 45; hh = Stunde; mm = Minute; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; CBF = zerebraler Blutfluss; CBV = zerebrales Blutvolumen; MTT = mittlere Transitzeit; T_{max} = Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion; SD = Standardabweichung

Die Zeitabstände zwischen den PiCCO-Messungen und den CTP-Messungen sind gemittelt und im Median länger als zwischen den PiCCO-Messungen und den Messungen der TCD.

Entsprechend der Kopfseite werden die CTP- und PiCCO-Messungen korreliert (Tabelle 8 und 9).

		CBF	CBV	MTT	T_{max}
HI	r_s	-0,006	-0,258	-0,313	0,191
	p	0,969	0,261	0,144	0,418
GEDI	r_s	0,061	0,025	0,017	-0,091
	p	1,000	1,000	1,000	1,000
ELWI	r_s	0,136	0,020	-0,035	-0,103
	p	1,000	1,000	1,000	1,000
PCHI	r_s	0,025	-0,281	-0,393	0,143
	p	0,870	0,186	0,028*	0,700
MAD	r_s	0,052	-0,074	-0,150	0,088
	p	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabelle 8: **Korrelation von PiCCO-Werten mit rechtsseitigen CTP-Parametern**; r_s = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; * = p < 0,05; Anzahl n = 45; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; CBF = zerebraler Blutfluss; CBV = zerebrales Blutvolumen; MTT = mittlere Transitzeit; T_{max} = Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion

		CBF	CBV	MTT	T_{max}
HI	r_s	0,067	-0,175	-0,265	-0,048
	p	1,000	0,747	0,316	1,000
GEDI	r_s	-0,058	-0,101	0,049	-0,030
	p	1,000	1,000	1,000	1,000
ELWI	r_s	-0,061	-0,048	0,009	-0,125
	p	1,000	1,000	1,000	1,000
PCHI	r_s	0,118	-0,179	-0,329	-0,118
	p	0,878	0,714	0,108	0,878
MAD	r_s	0,124	0,040	-0,200	-0,016
	p	1,000	1,000	0,748	1,000

Tabelle 9: **Korrelation von PiCCO-Werten mit linksseitigen CTP-Parametern**; r_s = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; Anzahl n = 45; HI = Herzindex; GEDI = Globaler Enddiastolischer Volumenindex; ELWI = Extravaskulärer Lungenwasser Index; PCHI = Pulskontur Herzindex; MAD = mittlerer arterieller Druck; CBF = zerebraler Blutfluss; CBV = zerebrales Blutvolumen; MTT = mittlere Transitzeit; T_{max} = Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion

Als einzige korrelierende Wertebeziehung ist die zwischen rechtsseitiger MTT und PCHI zu nennen. Erhöhte PCHI-Werte gehen (rechtsseitig ermittelt) mit erniedrigten MTT-Werten einher ($p = 0,028$ rechts; Abbildung 8).

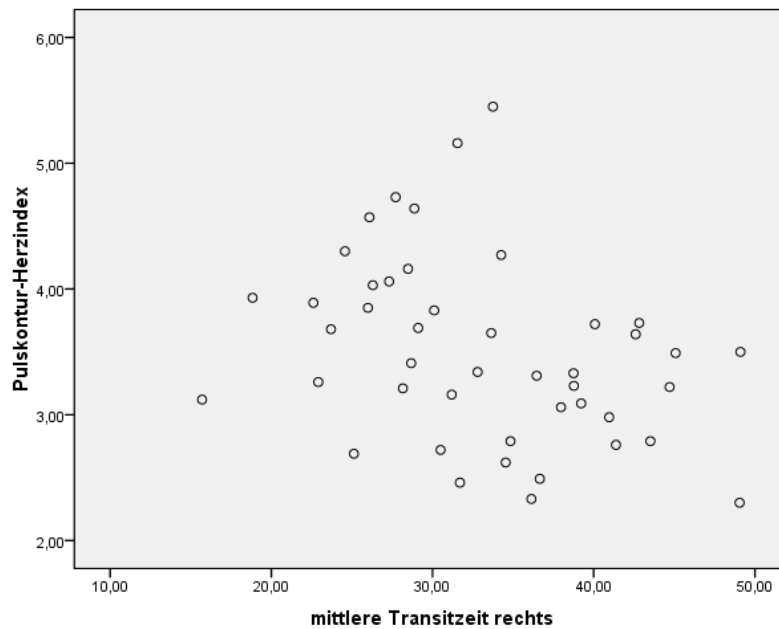


Abb. 8: **Korrelation zwischen rechtsseitiger MTT und PCHI**; Software-Quelle: SPSS für Windows (Version 17.0; SPSS Inc.)

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Patientenkollektiv

Vor dem Hintergrund der bereits im epidemiologischen Abschnitt erwähnten Alters- und Geschlechterverteilung bei Subarachnoidalblutung [9] fällt bei Betrachtung des Patientenkollektivs dieser Studie erneut das Überwiegen des weiblichen Geschlechts sowie der Erkrankungszeitpunkt zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade ins Auge. Vergleichbare Verteilungen des Alters und des Geschlechts zeigen sich auch in aktuellen Studien [313, 314], sodass die in die Studie aufgenommenen Teilnehmer als repräsentativ gelten dürfen.

Der im Vergleich zu anderen Studien [314, 315] erhöhte durchschnittliche WFNS-Grad kann durch einen Selektionsbias beeinflusst sein. Gemäß Studienprotokoll musste im intensivmedizinischen Aufenthalt die Indikation zur Anlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit einem PiCCO-System aufgrund der Schwere der Erkrankung getroffen werden. Patienten mit sehr niedrigem klinischen Schweregrad, etwa WFNS-Grad I, besitzen eine geringere Notwendigkeit für eine PiCCO-Systemanlage und sind in dieser Untersuchung deshalb möglicherweise unterrepräsentiert.

5.1.2 Korrelation von PiCCO-Werten mit CBFV-Werten und Lindegaard-Indizes

In keiner der in der vorliegenden Studie 50 explorativ untersuchten Wertebeziehungen zwischen PiCCO-Parametern und Werten der TCD-Messungen konnten signifikante Korrelationen gemessen werden.

In der wissenschaftlichen Literatur haben sich vor allem Vertreter der ‚*SAH PiCCO Study Group*‘ der Untersuchung von PiCCO-Variablen im Zusammenhang mit SAB-Ereignissen gewidmet.

2012 untersuchten Watanabe et al. in einer monozentrischen Studie an 34 Patienten mit SAB hämodynamische PiCCO-Variablen, die in Verbindung mit der Entstehung von DCI und pulmonalen Ödemen gebracht werden könnten [316]. Parameter wie MAD, Hämatokrit oder zentralvenöser Druck blieben ohne Auffälligkeiten zwischen den Patientengruppen mit und ohne Entwicklung der genannten Komplikationen. Jedoch zeigten sich die GEDI-Werte in der Patientengruppe, die einen Tag später DCI entwickelten, signifikant niedriger. Auch die HI-Werte zeigten sich zu diesem Zeitpunkt in der von

DCI betroffenen Patientengruppe erniedrigt, obwohl die kardiale Kontraktilität ohne Unterschied zwischen den Patientengruppen blieb, sodass ätiologisch die koexistent erniedrigten GEDI-Werte als Vorlastparameter diskutiert wurden.

Yoneda et al. veröffentlichten 2013 eine Untersuchung an 204 Patienten, die sich ebenfalls mit der Untersuchung hämodynamischer Variablen nach SAB beschäftigt [317]. Auch in diesem Vergleich, in dem sich bei einer Patientengruppe DCI-Symptomatik entwickelte und bei der anderen nicht, waren die Werte des GEDI und des HI teilweise signifikant geringer in der Untergruppe derer, die DCI-Symptomatik zeigten. Dies konnte in einem Zeitraum von 14 Tage nach SAB bei täglicher Werteerhebung jedoch nur für bestimmte Tage nachgewiesen werden, etwa an Tag 3, 4 und 6 für den Vergleich der HI-Werte zwischen den Patientengruppen und an Tag 3, 4 und 5 für den Vergleich der GEDI-Werte. Dementsprechend konnte an 11 von 14 Tagen keine signifikante Veränderung der HI- und GEDI-Werte zwischen den Patientengruppen erkannt werden.

2014 publizierten Tagami et al. Ergebnisse eines, auf großen Teilen des bereits von Yoneda et al. basierendem, Patientenkollektivs zu PiCCO-Parametern nach SAB [318]. Signifikante Unterschiede bezüglich der HI-Werte zwischen den Patientengruppen mit und ohne DCI-Ereignis wurden im Studienprotokoll von Tagami et al. nicht erkannt, dafür jedoch erneut signifikant unterschiedliche GEDI-Werte, v.a. in der Frühphase nach SAB.

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Studien der ‚*SAH PiCCO Study Group*‘ zeigen u.a. Hinweise, dass es vor DCI-Ereignissen zu bestimmten Zeitpunkten einerseits erniedrigte GEDI-Werte geben kann, andererseits ebenfalls erniedrigte Werte der Herzindices. Dies kann die vorliegende Untersuchung in dieser Form nicht reproduzieren. Dafür kann es mehrere Gründe geben.

Ein Punkt kann die bereits in Abschnitt 1.6.1 unterschiedliche Verwendung des Begriffes DCI sein. Watanabe et al. [316] beziehen sich auf neurologische Veränderungen, die auch angiographisch darstellbar seien, so wie es Frontera [171] und Vergouwen [172] propagierten. Bei Yoneda et al. und Tagami et al. ist teilweise nur noch von symptomatischem Vasospasmus die Rede, der nicht zwangsläufig angiographisch nachgewiesen sein muss [317, 318].

In der vorliegenden Studie wird hinsichtlich der TCD, wie in Abschnitt 1.6.4 erwähnt, nach dem Überschreiten gewisser Schwellenwerte der Flussraten angenommen, dass ein Vasospasmus umso wahrscheinlicher ist, je höher die Flussrate bzw. der Lindegaard-Index ist. Dies muss in diesem Unterpunkt nicht noch durch eine neurologische Ver-

schlechterung oder eine zusätzliche Angiographie gesichert sein. Eine Unterteilung der gesamten Patientengruppe in Teilgruppen mit respektive ohne DCI sah das prospektive Studienprotokoll der vorliegenden Studie nicht vor.

Ein weiterer Punkt in Bezug auf Unterschiede zwischen Teilergebnissen der ‚*SAH PiCCO Study Group*‘ und der vorliegenden Untersuchung können die in diesem Studienprotokoll zum Blutungsereignis relativ undifferenziert gewählten Messzeitpunkte sein. Durch eine tägliche Werteerhebung, wie sie beispielsweise von Tag 1 bis 14 nach SAB-Ereignis in der Studie von Yoneda et al. Anwendung gefunden haben, hätten mögliche Auffälligkeiten in zeitlichen Untergruppen erkannt werden können. Im prospektiven Studienprotokoll dieser Untersuchung ist die Taktung der Messungen sowohl der PiCCO- als auch der TCD-Werte nicht kongruent zu den Messungen des Protokolls der angesprochenen Studie von Yoneda et al. und auch retrospektiv in der Datenerhebung aufgrund der überschaubaren Anzahl der Messpaare nicht sinnvoll darzustellen.

5.1.3 Korrelation von PiCCO-Werten mit CTP-Parametern

Erhöhte PCHI-Werte korrelieren (einseitig) signifikant mit erniedrigten MTT-Werten ($r_s = -0,393$; $p = 0,028$, $n = 45$). Dabei handelt es sich nach Cohen um einen mittleren Effekt [312]. Einschränkend muss zwar erwähnt werden, dass diese Signifikanz nicht auf der gegenüberliegenden Kopfhälfte (linksseitige MTT und PCHI $p = 0,108$) und auch nicht in den Wertebeziehungen MTT und HI ($p = 0,144$ bzw. $p = 0,316$) gefunden werden kann. Allerdings wird aus den Betrachtungen der Korrelationskoeffizienten der drei nicht-signifikanten Wertebeziehungen zwischen MTT und PCHI bzw. HI ($r_s = -0,313$, $-0,265$ und $-0,329$) klar, dass auch hier die Aussage gestützt werden kann, dass erhöhte HI-Werte, unabhängig davon, ob diskontinuierlich gemessen oder kontinuierlich, mit erniedrigten MTT-Werten einhergehen.

Dies ist insbesondere deswegen sehr interessant, da MTT-Messungen in der Detektion von ZVS sensitiver sind als CBV-Messungen [319] und Bereiche der Penumbra besser identifizieren als andere CTP-Parameter [320, 321].

Die bedeutende Rolle des Perfusionsparameters MTT in der Aufdeckung von ZVS ist seit einigen Jahren bekannt [322], v.a. der höchste MTT-Wert aus allen CTP-Messungen rückt in jüngsten Untersuchungen in den Fokus [323].

Einheitliche Richtwerte, ab denen die Sekundenanzahl der MTT einen ZVS oder DIND definiert, existieren noch nicht [246, 324-326], möglicherweise aufgrund verschiedener Berechnungsgrundlagen [327]. Konsens herrscht jedoch darüber, dass bei einem ZVS

oder DIND die MTT ansteigt.

Ob die in dieser Studie gefundenen Korrelationen auch kausal miteinander verknüpft werden können, und wie dabei weitere Parameter, beispielsweise Stickstoffmonoxid, das ebenfalls mit MTT-Werten bei SAB korreliert [328], eine Rolle spielen, sollte unter Berücksichtigung der Limitationen der Studie (Kapitel 5.2) weiter verifiziert werden.

5.2 Limitationen der Studie

An dieser Stelle sei zunächst die Größe des Studienkollektivs mit 24 Patienten ohne eine Vergleichsgruppe genannt, weshalb die zum Teil statistisch signifikanten Ergebnisse mit einer gewissen Zurückhaltung interpretiert werden sollten.

Ein Gütekriterium betrifft das Studienprotokoll hinsichtlich des zeitlichen Abstands der Datenerhebung zwischen PiCCO- und TCD-, bzw. CTP-Messung. Dieser konnte, dem intensivmedizinischen Ablauf und dem Behandlungsprotokoll geschuldet, mit einer Zeitverzögerung von bis zu 24 Stunden verbunden sein. Eine kürzere, nahezu simultane Zeitspanne besäße eine bessere Aussagekraft.

Die Datenerhebung der TCD-Werte sollte planmäßig nur durch ein Ultraschallgerät erfolgen. Obwohl das Ersatzdopplersystem von der gleichen Herstellerfirma stammt und in der Detektion der TCD-Werte auf das gleiche Qualitätsniveau gelangen sollte, ist formal gesehen der gesamte Ablauf der Datenerhebung mit gleichen Apparaten wünschenswert.

Die nach bereits abgeschlossener Datenerhebung veröffentlichten Studien der *„SAH PiCCO Study Group“* legen nahe, dass es zu bestimmten Zeitpunkt von Messungen PiCCO-Werte gibt, die mit der Entwicklung von DCI assoziiert werden. Diese neue Studienlage sollten weiterführende Studienprotokolle in diesem Bereich berücksichtigen.

Die Studie wurde monozentrisch auf einer neurochirurgischen Intensivstation durchgeführt.

Aufgrund der aufgeführten Limitationen sollten diese Erkenntnisse in weiteren, zukünftig vorzugsweise multizentrischen Studien an größeren Patientenkollektiven mit Kontrollgruppen reevaluiert werden.

5.3 Schlussfolgerungen

Besonders hervorzuheben sind folgende Schlussfolgerungen dieser Studie:

1. Statistische Effekte der PiCCO-Werte auf die zerebrale Kreislauf-Situation erscheinen stark begrenzt.
2. Hohe HI- bzw. PCHI-Parameter korrelieren teilweise signifikant mit erniedrigten MTT-Werten der CTP.
3. Die CTP rückt hinsichtlich der Messtechniken stärker in den Untersuchungsvordergrund von Wechselwirkungen der PiCCO-Werte als die TCD.

Bezüglich der in Kapitel 2 (Ziel der Studie) gestellten Fragen lässt sich demnach feststellen, dass nur eine PiCCO-Kenngröße identifiziert werden konnte, die signifikant mit zerebralen Perfusionswerten zusammenhängt. Die Werte des Herzindex scheinen dabei die nützlichsten Daten der PiCCO-Messungen zu liefern. Die Frage, ob die zerebrale Perfusion von einzelnen PiCCO-Parametern abhängt, also die Frage nach Kausalität, kann diese Studie nicht beantworten. Nichtsdestotrotz können Ausführungen dieser Untersuchung Vorarbeit leisten, um die Beantwortung derartiger Fragen zu unterstützen und damit die Therapieeffekte bei Patienten mit SAB zu optimieren. Insbesondere die in den Fokus gerückten Korrelationen zwischen Werten der Herzindices und der MTT sollten Anlass für Kausalitätssuchen geben. Weitere Forschung in diesem Bereich erscheint deshalb vielversprechend.

6. Literaturverzeichnis

1. van Gijn, J. and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain, **2001**. 124(Pt 2): p. 249-78.
2. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, **2007**. 369(9558): p. 306-18.
3. Vermeer, S.E., G.J. Rinkel, and A. Algra, *Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review*. Stroke, **1997**. 28(4): p. 805-8.
4. Aoki, N., *Do intracranial arteriovenous malformations cause subarachnoid haemorrhage? Review of computed tomography features of ruptured arteriovenous malformations in the acute stage*. Acta Neurochir (Wien), **1991**. 112(3-4): p. 92-5.
5. Perret, G. and H. Nishioka, *Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study*. J Neurosurg, **1966**. 25(4): p. 467-90.
6. Kwak, J.H., et al., *Cerebral artery dissection: spectrum of clinical presentations related to angiographic findings*. Neurointervention, **2011**. 6(2): p. 78-83.
7. Salvarani, C., et al., *Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage*. Arthritis Rheum, **2011**. 63(11): p. 3598-606.
8. Memon, M.Y., et al., *Low grade glioma presenting as subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **1984**. 14(5): p. 574-7.
9. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2007**. 78(12): p. 1365-72.
10. Huang, J. and J.M. van Gelder, *The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis*. Neurosurgery, **2002**. 51(5): p. 1101-5; discussion 1105-7.
11. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. Lancet Neurol, **2009**. 8(4): p. 355-69.
12. Eden, S.V., et al., *Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage*. Neurology, **2008**. 71(10): p. 731-5.
13. Labovitz, D.L., et al., *Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study*. Neuroepidemiology, **2006**. 26(3): p. 147-50.
14. Broderick, J.P., et al., *The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites*. N Engl J Med, **1992**. 326(11): p. 733-6.
15. Broderick, J.P., et al., *Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable*. Stroke, **2003**. 34(6): p. 1375-81.
16. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke, **2005**. 36(12): p. 2773-80.
17. Bromberg, J.E., et al., *Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage*. BMJ, **1995**. 311(7000): p. 288-9.
18. Schievink, W.I., et al., *Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study*. J Neurosurg, **1995**. 83(3): p. 426-9.
19. Raaymakers, T.W., *Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage:*

- frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, **1999**. 53(5): p. 982-8.
20. Okamoto, K., et al., *Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan*. *Stroke*, **2003**. 34(2): p. 422-6.
 21. Bor, A.S., et al., *Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study*. *Brain*, **2008**. 131(Pt 10): p. 2662-5.
 22. Gieteling, E.W. and G.J. Rinkel, *Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease*. *J Neurol*, **2003**. 250(4): p. 418-23.
 23. Schievink, W.I., M. Riedinger, and M.M. Maya, *Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1*. *Am J Med Genet A*, **2005**. 134A(1): p. 45-8.
 24. Feigin, V.L., et al., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. *Lancet Neurol*, **2003**. 2(1): p. 43-53.
 25. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration*. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke*, **1997**. 28(3): p. 491-9.
 26. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, *The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, **1998**. 50(5): p. 1413-8.
 27. Nieuwkamp, D.J., et al., *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis*. *Lancet Neurol*, **2009**. 8(7): p. 635-42.
 28. Bassi, P., et al., *Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study*. *Acta Neurol Scand*, **1991**. 84(4): p. 277-81.
 29. Linn, F.H., et al., *Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1998**. 65(5): p. 791-3.
 30. Beck, J., et al., *Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2006**. 37(11): p. 2733-7.
 31. Polmear, A., *Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review*. *Cephalalgia*, **2003**. 23(10): p. 935-41.
 32. Anderson, C., et al., *Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)*. *Stroke*, **2003**. 34(7): p. 1771-6.
 33. Matsuda, M., et al., *Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, **2007**. 16(1): p. 25-9.
 34. Brilstra, E.H., et al., *Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, **2000**. 55(11): p. 1656-60.
 35. Fontanarosa, P.B., *Recognition of subarachnoid hemorrhage*. *Ann Emerg Med*, **1989**. 18(11): p. 1199-205.
 36. McCarron, M.O., M.J. Alberts, and P. McCarron, *A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2004**. 75(3): p. 491-3.
 37. Butzkueven, H., et al., *Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, **2000**. 55(9): p. 1315-20.
 38. Pinto, A.N., P. Canhao, and J.M. Ferro, *Seizures at the onset of subarachnoid*

- haemorrhage*. J Neurol, **1996**. 243(2): p. 161-4.
39. Edlow, J.A. and L.R. Caplan, *Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, **2000**. 342(1): p. 29-36.
40. Choi, K.S., et al., *Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors*. J Korean Neurosurg Soc, **2009**. 46(2): p. 93-8.
41. Lin, C.L., et al., *Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **2003**. 99(6): p. 978-85.
42. Khechinashvili, G. and K. Asplund, *Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review*. Cerebrovasc Dis, **2002**. 14(2): p. 67-76.
43. Toussaint, L.G., 3rd, et al., *Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2005**. 57(1): p. 25-31; discussion 25-31.
44. Vermeulen, M. and J. van Gijn, *The diagnosis of subarachnoid haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **1990**. 53(5): p. 365-72.
45. Schievink, W.I., *Intracranial aneurysms*. N Engl J Med, **1997**. 336(1): p. 28-40.
46. Risselada, R., et al., *Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Eur J Epidemiol, **2010**. 25(4): p. 261-6.
47. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, **1968**. 28(1): p. 14-20.
48. Teasdale, G.M., et al., *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **1988**. 51(11): p. 1457.
49. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, **1974**. 2(7872): p. 81-4.
50. van Gijn, J., *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, **1992**. 339(8794): p. 653-5.
51. Raabe, A., et al., *[Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]*. Zentralbl Neurochir, **2005**. 66(2): p. 79-91.
52. Cortnum, S., P. Sorensen, and J. Jorgensen, *Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2010**. 66(5): p. 900-2; discussion 903.
53. Sidman, R., E. Connolly, and T. Lemke, *Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal*. Acad Emerg Med, **1996**. 3(9): p. 827-31.
54. van Gijn, J. and K.J. van Dongen, *The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms*. Neuroradiology, **1982**. 23(3): p. 153-6.
55. Sames, T.A., et al., *Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage*. Acad Emerg Med, **1996**. 3(1): p. 16-20.
56. Mitchell, P., et al., *Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2001**. 70(2): p. 205-11.
57. Shimoda, M., et al., *Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol Med Chir (Tokyo), **2010**. 50(7): p. 530-7.
58. Verma, R.K., et al., *Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT*. Eur J Radiol, **2013**. 82(9): p. 1539-45.
59. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*.

- Neurosurgery, **1980**. 6(1): p. 1-9.
60. Lindvall, P., et al., *The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage*. Br J Neurosurg, **2009**. 23(2): p. 188-92.
 61. Mayer, P.L., et al., *Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions*. Stroke, **1996**. 27(9): p. 1558-63.
 62. Kowalski, R.G., et al., *Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage*. JAMA, **2004**. 291(7): p. 866-9.
 63. Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, **2006**. 354(4): p. 387-96.
 64. O'Neill, J., S. McLaggan, and R. Gibson, *Acute headache and subarachnoid haemorrhage: a retrospective review of CT and lumbar puncture findings*. Scott Med J, **2005**. 50(4): p. 151-3.
 65. Vermeulen, M., et al., *Xanthochromia after subarachnoid haemorrhage needs no revisitation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **1989**. 52(7): p. 826-8.
 66. Linn, F.H., et al., *Visual inspection versus spectrophotometry in detecting bilirubin in cerebrospinal fluid*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2005**. 76(10): p. 1452-4.
 67. Diener, H.C. and C. Weimar, eds. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. **2012**, Thieme Verlag: Stuttgart. 1192.
 68. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, **2012**. 43(6): p. 1711-37.
 69. Rinne, J., et al., *Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study*. Neurosurgery, **1994**. 35(5): p. 803-8.
 70. Steiger, H.J. and H.J. Reulen, *Manual Neurochirurgie*. **2006**, ecomed Landsberg. p. 573.
 71. Prestigiacomo, C.J., et al., *Three dimensional CT angiography versus digital subtraction angiography in the detection of intracranial aneurysms in subarachnoid hemorrhage*. J Neurointerv Surg, **2010**. 2(4): p. 385-9.
 72. Li, M.H., et al., *Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection*. Stroke, **2009**. 40(9): p. 3127-9.
 73. Lv, F., et al., *Detection and Characterization of Intracranial Aneurysms with Dual-Energy Subtraction CTA: Comparison with DSA*. Acta Neurochir Suppl, **2011**. 110(Pt 2): p. 239-45.
 74. McKinney, A.M., et al., *Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, **2008**. 29(3): p. 594-602.
 75. Donmez, H., et al., *Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms*. Eur J Radiol, **2011**. 80(2): p. 455-61.
 76. Adams, W.M., R.D. Laitt, and A. Jackson, *The role of MR angiography in the pretreatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study*. AJNR Am J Neuroradiol, **2000**. 21(9): p. 1618-28.
 77. Steinmetz, H., *[Spontaneous subarachnoid hemorrhage]*. Nervenarzt, **2012**. 83(6): p. 785-93.
 78. Bambakidis, N.C. and W.R. Selman (**2004**) *Subarachnoid hemorrhage*. Critical

- Care Neurology and Neurosurgery, 365-377.
79. Badjatia, N., et al., *Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2005**. 33(7): p. 1603-9; quiz 1623.
 80. Frontera, J.A., et al., *Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome*. Stroke, **2006**. 37(1): p. 199-203.
 81. McGirt, M.J., et al., *Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **2007**. 107(6): p. 1080-5.
 82. Schlenk, F., P. Vajkoczy, and A. Sarrafzadeh, *Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome*. Neurocrit Care, **2009**. 11(1): p. 56-63.
 83. Fernandez, A., et al., *Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome*. Neurology, **2007**. 68(13): p. 1013-9.
 84. Naidech, A.M., et al., *Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2008**. 63(2): p. 212-7; discussion 217-8.
 85. Zhang, G., J.H. Zhang, and X. Qin, *Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, **2011**. 110(Pt 1): p. 239-43.
 86. Latorre, J.G., et al., *Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **2009**. 40(5): p. 1644-52.
 87. Kramer, A.H., D.J. Roberts, and D.A. Zygun, *Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, **2012**. 16(5): p. R203.
 88. Badjatia, N., et al., *Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study*. Neurosurgery, **2010**. 66(4): p. 696-700; discussion 700-1.
 89. Whitfield, P.C. and P.J. Kirkpatrick, *Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, **2001**(2): p. CD001697.
 90. Dandy, W.E., *Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation*. Ann Surg, **1938**. 107(5): p. 654-9.
 91. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, **1991**. 75(1): p. 8-14.
 92. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, **1991**. 75(1): p. 1-7.
 93. Britz, G.W., *ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms?* Lancet, **2005**. 366(9488): p. 783-5.
 94. Rodriguez-Hernandez, A., et al., *Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a "clip first" policy*. Neurosurgery, **2013**. 72(3): p. 415-27.
 95. Taki, W., N. Sakai, and H. Suzuki, *Determinants of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage when both clipping and coiling are available: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan*. World Neurosurg, **2011**. 76(5): p. 437-45.
 96. Lusseveld, E., et al., *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2002**. 73(5): p. 591-3.

97. Bracard, S., et al., *Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, **2002**. 23(6): p. 953-7.
98. Garbossa, D., et al., *Subarachnoid hemorrhage in elderly: advantages of the endovascular treatment*. Geriatr Gerontol Int, **2012**. 12(1): p. 46-9.
99. Molyneux, A., et al., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. Lancet, **2002**. 360(9342): p. 1267-74.
100. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. Lancet, **2005**. 366(9488): p. 809-17.
101. Molyneux, A.J., et al., *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*. Lancet Neurol, **2009**. 8(5): p. 427-33.
102. van der Schaaf, I., et al., *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, **2005**(4): p. CD003085.
103. Scott, R.B., et al., *Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Stroke, **2010**. 41(8): p. 1743-7.
104. Murayama, Y., et al., *Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience*. J Neurosurg, **2003**. 98(5): p. 959-66.
105. Raymond, J., et al., *Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils*. Stroke, **2003**. 34(6): p. 1398-403.
106. David, C.A., et al., *Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms*. J Neurosurg, **1999**. 91(3): p. 396-401.
107. Ioannidis, I., et al., *Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms*. J Neurosurg, **2010**. 112(3): p. 551-6.
108. Roos, Y.B., et al., *Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2000**. 68(3): p. 337-41.
109. Cha, K.C., et al., *Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients*. J Korean Neurosurg Soc, **2010**. 47(2): p. 119-23.
110. Tanno, Y., et al., *Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study*. J Neurol Sci, **2007**. 258(1-2): p. 11-6.
111. Naidech, A.M., et al., *Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage*. Arch Neurol, **2005**. 62(3): p. 410-6.
112. Hillman, J., et al., *Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study*. J Neurosurg, **2002**. 97(4): p. 771-8.
113. Ohkuma, H., H. Tsurutani, and S. Suzuki, *Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management*. Stroke, **2001**. 32(5): p. 1176-80.
114. Broderick, J.P., et al., *Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1994**. 25(7): p. 1342-7.

115. Kassell, N.F. and J.C. Torner, *Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study*. Neurosurgery, **1983**. 13(5): p. 479-81.
116. Tong, Y., et al., *Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating*. Int J Neurosci, **2009**. 119(10): p. 1956-67.
117. Liu-Deryke, X., et al., *A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke*. Neurocrit Care, **2008**. 9(2): p. 167-76.
118. Roitberg, B.Z., et al., *Prospective randomized comparison of safety and efficacy of nicardipine and nitroprusside drip for control of hypertension in the neurosurgical intensive care unit*. Neurosurgery, **2008**. 63(1): p. 115-20; discussion 120-1.
119. Rose, J.C. and S.A. Mayer, *Optimizing blood pressure in neurological emergencies*. Neurocrit Care, **2004**. 1(3): p. 287-99.
120. Baharoglu, M.I., et al., *Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, **2013**. 8: p. CD001245.
121. Berlitz, P., *Basiswissen Neurologie*. 5 ed. **2007**, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
122. Graff-Radford, N.R., et al., *Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study*. Arch Neurol, **1989**. 46(7): p. 744-52.
123. van Gijn, J., et al., *Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **1985**. 63(3): p. 355-62.
124. de Oliveira, J.G., et al., *Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis*. Neurosurgery, **2007**. 61(5): p. 924-33; discussion 933-4.
125. Hellingman, C.A., et al., *Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **2007**. 38(1): p. 96-9.
126. Komotar, R.J., et al., *The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2008**. 62(1): p. 123-32; discussion 132-4.
127. Kwon, J.H., et al., *Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Korean Neurosurg Soc, **2008**. 43(4): p. 177-81.
128. Rincon, F., et al., *Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article*. J Neurosurg, **2010**. 113(4): p. 774-80.
129. Zimmer, A. and W. Reith, *[Secondary complications of acute subarachnoid hemorrhage]*. Radiologe, **2011**. 51(2): p. 120-5.
130. Vermeij, F.H., et al., *Predictive factors for deterioration from hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Neurology, **1994**. 44(10): p. 1851-5.
131. Hasan, D., et al., *Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1989**. 20(6): p. 747-53.
132. Gilroy, J., *Basic Neurology*. 3 ed. **2000**, New York: McGraw Hill Professional. 702.
133. Suarez-Rivera, O., *Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, **1998**. 49(5): p. 563-5.
134. Holloway, K.L., et al., *Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients*. J Neurosurg, **1996**. 85(3): p. 419-24.

135. Schade, R.P., et al., *Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters*. J Neurosurg, **2005**. 102(2): p. 229-34.
136. Kasuya, H., T. Shimizu, and M. Kagawa, *The effect of continuous drainage of cerebrospinal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 108 patients*. Neurosurgery, **1991**. 28(1): p. 56-9.
137. O'Kelly, C.J., et al., *Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates*. Clinical article. J Neurosurg, **2009**. 111(5): p. 1029-35.
138. Jartti, P., et al., *Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms*. Acta Radiol, **2008**. 49(6): p. 680-6.
139. Mehta, V., et al., *Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Can J Neurol Sci, **1996**. 23(1): p. 40-5.
140. Kolluri, V.R. and R.P. Sengupta, *Symptomatic hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, **1984**. 21(4): p. 402-4.
141. Mirzayan, M.J., et al., *Extended long-term (> 5 years) outcome of cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Neurosurgery, **2010**. 67(2): p. 295-301.
142. Naidech, A.M., et al., *Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2007**. 35(10): p. 2383-9.
143. Naidech, A.M., et al., *Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2006**. 59(4): p. 775-9; discussion 779-80.
144. Giller, C.A., et al., *Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neuroimaging, **1998**. 8(3): p. 169-70.
145. Mayberg, M.R., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, **1994**. 25(11): p. 2315-28.
146. McGirt, M.J., et al., *Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2004**. 54(6): p. 1369-73; discussion 1373-4.
147. Wartenberg, K.E., et al., *Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2006**. 34(3): p. 617-23; quiz 624.
148. Beseoglu, K., et al., *The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Clin Neurol Neurosurg, **2014**. 123: p. 164-8.
149. Qureshi, A.I., et al., *Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2002**. 50(4): p. 749-55; discussion 755-6.
150. Fisher, L.A., et al., *Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH*. Neurocrit Care, **2006**. 5(3): p. 180-5.
151. Hart, Y., et al., *Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial*. J Neurosurg, **2011**. 115(6): p. 1159-68.
152. Beseoglu, K., et al., *Fatal aneurysmal subarachnoid haemorrhage: causes of 30-day in-hospital case fatalities in a large single-centre historical patient cohort*. Clin Neurol Neurosurg, **2013**. 115(1): p. 77-81.
153. Bruder, N. and A. Rabinstein, *Cardiovascular and pulmonary complications of*

- aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurocrit Care*, **2011**. 15(2): p. 257-69.
154. Frontera, J.A., et al., *Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome*. *Cerebrovasc Dis*, **2008**. 26(1): p. 71-8.
 155. Schuiling, W.J., P.J. Dennesen, and G.J. Rinkel, *Extracerebral organ dysfunction in the acute stage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurocrit Care*, **2005**. 3(1): p. 1-10.
 156. Urbaniak, K., et al., *Cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol*, **2007**. 67(1): p. 21-8; discussion 28-9.
 157. Naidech, A.M., et al., *Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Circulation*, **2005**. 112(18): p. 2851-6.
 158. Lee, V.H., et al., *Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurocrit Care*, **2006**. 5(3): p. 243-9.
 159. Friedman, J.A., et al., *Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, **2003**. 52(5): p. 1025-31; discussion 1031-2.
 160. Vespa, P.M. and T.P. Bleck, *Neurogenic pulmonary edema and other mechanisms of impaired oxygenation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurocrit Care*, **2004**. 1(2): p. 157-70.
 161. McLaughlin, N., et al., *Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage*. *Can J Neurol Sci*, **2005**. 32(2): p. 178-85.
 162. Kramer, A.H., et al., *Implications of early versus late bilateral pulmonary infiltrates in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurocrit Care*, **2009**. 10(1): p. 20-7.
 163. Veeravagu, A., et al., *Acute Lung Injury in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Inpatient Sample Study*. *World Neurosurg*, **2014**. 82(1-2): p. e235-e241.
 164. Alaraj, A., et al., *Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia type II in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, **2011**. 69(5): p. 1030-6.
 165. Kim, G.H., et al., *The incidence of heparin-induced thrombocytopenia Type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin*. *J Neurosurg*, **2009**. 110(1): p. 50-7.
 166. Ray, W.Z., et al., *Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, **2009**. 110(5): p. 1010-4.
 167. Mack, W.J., et al., *Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis*. *Neurol Res*, **2008**. 30(9): p. 889-92.
 168. Hoh, B.L., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia Type II in subarachnoid hemorrhage patients: incidence and complications*. *Neurosurgery*, **2005**. 57(2): p. 243-8; discussion 243-8.
 169. Solenski, N.J., et al., *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study*. *Crit Care Med*, **1995**. 23(6): p. 1007-17.
 170. Wartenberg, K.E. and S.A. Mayer, *Medical complications after subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurg Clin N Am*, **2010**. 21(2): p. 325-38.
 171. Frontera, J.A., et al., *Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?* *Stroke*, **2009**. 40(6): p. 1963-8.
 172. Vergouwen, M.D., et al., *Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational*

- studies: proposal of a multidisciplinary research group. Stroke*, **2010**. 41(10): p. 2391-5.
173. Ecker, A. and P.A. Riemenschneider, *Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. J Neurosurg*, **1951**. 8(6): p. 660-7.
 174. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke*, **2009**. 40(3): p. 994-1025.
 175. Stienen, M.N., et al., *Delayed Cerebral Ischemia Predicts Neurocognitive Impairment Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. World Neurosurg*, **2014**.
 176. Crobeddu, E., et al., *Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke*, **2012**. 43(3): p. 697-701.
 177. Budohoski, K.P., et al., *Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. Stroke*, **2012**. 43(12): p. 3230-7.
 178. Schmidt, J.M., et al., *Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg*, **2008**. 109(6): p. 1052-9.
 179. Dankbaar, J.W., et al., *Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology*, **2009**. 51(12): p. 813-9.
 180. Brown, R.J., et al., *The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery*, **2013**. 72(5): p. 702-7; discussion 707-8.
 181. Turowski, B., *Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung, in Institut für Diagnostische Radiologie. 2007, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf: Düsseldorf. p. 128.*
 182. Martens, D., *Untersuchung der CT-Perfusion als Maß zerebraler Zirkulationsstörungen bei Subarachnoidalblutung im Hinblick auf das langfristige ‚Outcome‘ des Patientenkollektivs, in Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. 2012, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Düsseldorf. p. 118.*
 183. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. J Neurosurg*, **1990**. 73(1): p. 18-36.
 184. Kassell, N.F., et al., *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke*, **1985**. 16(4): p. 562-72.
 185. Fergusen, S. and R.L. Macdonald, *Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery*, **2007**. 60(4): p. 658-67; discussion 667.
 186. Shimoda, M., et al., *Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging. Neurosurgery*, **2001**. 49(6): p. 1341-8; discussion 1348-50.
 187. Crowley, R.W., et al., *Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke*, **2011**. 42(4): p. 919-23.
 188. Dorsch, N.W., *Cerebral arterial spasm--a clinical review. Br J Neurosurg*, **1995**. 9(3): p. 403-12.
 189. Sato, T., et al., *Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic*

- vasospasm*. Neurol Med Chir (Tokyo), **2011**. 51(3): p. 187-94.
190. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, **2006**. 59(1): p. 21-7; discussion 21-7.
 191. Qureshi, A.I., et al., *Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2000**. 28(4): p. 984-90.
 192. Murayama, Y., et al., *Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms: report on 69 cases*. J Neurosurg, **1997**. 87(6): p. 830-5.
 193. Hop, J.W., et al., *Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1999**. 30(11): p. 2268-71.
 194. Rabb, C.H., et al., *A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm*. Acta Neurochir (Wien), **1994**. 127(1-2): p. 27-31.
 195. Kale, S.P., et al., *Age-associated vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, **2013**. 22(1): p. 22-7.
 196. Charpentier, C., et al., *Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1999**. 30(7): p. 1402-8.
 197. Lasner, T.M., et al., *Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **1997**. 87(3): p. 381-4.
 198. Howington, J.U., et al., *Cocaine use as a predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **2003**. 99(2): p. 271-5.
 199. Mocco, J., et al., *Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature*. Neurosurgery, **2006**. 58(2): p. 305-14.
 200. Dumont, T., et al., *Diabetes mellitus increases risk of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of glycemic control*. Neurocrit Care, **2009**. 11(2): p. 183-9.
 201. de Oliveira, J.G., et al., *Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Rev, **2007**. 30(1): p. 22-30; discussion 30-1.
 202. Qureshi, A.I., et al., *Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **1999**. 44(5): p. 967-73; discussion 973-4.
 203. Baldwin, M.E., et al., *Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome*. Stroke, **2004**. 35(11): p. 2506-11.
 204. Weir, B., et al., *Time course of vasospasm in man*. J Neurosurg, **1978**. 48(2): p. 173-8.
 205. Wilkins, R.H., *Cerebral vasospasm*. Crit Rev Neurobiol, **1990**. 6(1): p. 51-77.
 206. Heros, R.C., N.T. Zervas, and V. Varsos, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update*. Ann Neurol, **1983**. 14(6): p. 599-608.
 207. Dorsch, N.W., *A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part III: Mechanisms of action of calcium antagonists*. J Clin Neurosci, **1994**. 1(3): p. 151-60.
 208. Mindea, S.A., et al., *Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm*. Neurosurg Focus, **2006**. 21(3): p. E13.
 209. Kozniowska, E., et al., *Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage*. J Physiol Pharmacol, **2006**. 57 Suppl 11: p. 145-60.

210. Sehba, F.A. and J.B. Bederson, *Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, **2011**. 110(Pt 1): p. 99-103.
211. Hanggi, D. and H.J. Steiger, *Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications*. Acta Neurochir (Wien), **2006**. 148(6): p. 605-13; discussion 613.
212. Nishizawa, S. and I. Laher, *Signaling mechanisms in cerebral vasospasm*. Trends Cardiovasc Med, **2005**. 15(1): p. 24-34.
213. Cossu, G., et al., *To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Biomed Res Int, **2014**. 2014: p. 628597.
214. Macdonald, R.L. and B.K. Weir, *A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm*. Stroke, **1991**. 22(8): p. 971-82.
215. Penn, D.L., et al., *Pathological mechanisms underlying aneurysmal subarachnoid haemorrhage and vasospasm* Elsevier Ltd. J Clin Neurosci, **2014**.
216. Xie, A., et al., *Novel mechanism of endothelin-1-induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, **2007**. 27(10): p. 1692-701.
217. Clark, J.F. and F.R. Sharp, *Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, **2006**. 26(10): p. 1223-33.
218. Cook, D.A. and B. Vollrath, *Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm*. Cardiovasc Res, **1995**. 30(4): p. 493-500.
219. Zhao, J., et al., *Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol Med Chir (Tokyo), **2006**. 46(9): p. 421-8.
220. Todo, H., et al., *Impairment in biochemical level of arterial dilative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery*. J Cereb Blood Flow Metab, **1998**. 18(7): p. 808-17.
221. Butler, W.E., et al., *Intracellular calcium, myosin light chain phosphorylation, and contractile force in experimental cerebral vasospasm*. Neurosurgery, **1996**. 38(4): p. 781-7; discussion 787-8.
222. Koide, M., et al., *Impact of subarachnoid hemorrhage on local and global calcium signaling in cerebral artery myocytes*. Acta Neurochir Suppl, **2011**. 110(Pt 1): p. 145-50.
223. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, **2011**. 17(4): p. 439-47.
224. Vergouwen, M.D., et al., *Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, **2008**. 28(11): p. 1761-70.
225. Marshall, S.A., et al., *Noninvasive imaging techniques in the diagnosis and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurg Clin N Am, **2010**. 21(2): p. 305-23.
226. Kaufmann, T.J., et al., *Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients*. Radiology, **2007**. 243(3): p. 812-9.
227. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries*. J Neurosurg, **1982**. 57(6): p. 769-74.
228. Aaslid, R., P. Huber, and H. Nornes, *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. J Neurosurg, **1984**. 60(1): p. 37-41.

229. Vora, Y.Y., et al., *Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, **1999**. 44(6): p. 1237-47; discussion 1247-8.
230. Lindegaard, K.F., et al., *Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound*. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, **1988**. 42: p. 81-4.
231. Lindegaard, K.F., et al., *Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements*. *Acta Neurochir (Wien)*, **1989**. 100(1-2): p. 12-24.
232. Lysakowski, C., et al., *Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review*. *Stroke*, **2001**. 32(10): p. 2292-8.
233. Rabinstein, A.A., et al., *Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2004**. 35(8): p. 1862-6.
234. Lee, J.Y., et al., *Accuracy of transcranial Doppler sonography for predicting cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Clin Ultrasound*, **2006**. 34(8): p. 380-4.
235. Shankar, J.J., et al., *CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage*. *Neuroradiology*, **2012**. 54(3): p. 197-203.
236. Grandin, C.B., et al., *Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnosis with MR angiography*. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2000**. 21(9): p. 1611-7.
237. Etminan, N., et al., *Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2013**. 44(5): p. 1260-6.
238. Washington, C.W. and G.J. Zipfel, *Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature*. *Neurocrit Care*, **2011**. 15(2): p. 312-7.
239. Sanelli, P.C., et al., *Using quantitative CT perfusion for evaluation of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2011**. 32(11): p. 2047-53.
240. van der Schaaf, I., et al., *CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia*. *Neurology*, **2006**. 66(10): p. 1533-8.
241. Beseoglu, K., N. Etminan, and D. Hanggi, *The value of perfusion computed tomography (PCT) imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the current data*. *Acta Neurochir Suppl*, **2015**. 120: p. 35-8.
242. Dankbaar, J.W., et al., *Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration*. *Stroke*, **2009**. 40(11): p. 3493-8.
243. Lefournier, V., et al., *Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. *J Neuroradiol*, **2010**. 37(5): p. 284-91.
244. Wintermark, M., et al., *Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications*. *J Neuroradiol*, **2008**. 35(5): p. 253-60.
245. Mills, J.N., et al., *Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm*. *Neurol Res Int*, **2013**. 2013: p. 415960.
246. Dankbaar, J.W., et al., *Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2010**. 41(9): p. 1927-32.
247. Binaghi, S., et al., *CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after*

- subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2007**. 28(4): p. 750-8.
248. Wilson, C.D. and J.J. Shankar, *Diagnosing Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: CTA and CTP*. *Can J Neurol Sci*, **2014**. 41(3): p. 314-9.
 249. Sandsmark, D.K., et al., *Multimodal monitoring in subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2012**. 43(5): p. 1440-5.
 250. Arshi, B., W.J. Mack, and B. Emanuel, *Invasive and noninvasive multimodal bedside monitoring in subarachnoid hemorrhage: a review of techniques and available data*. *Neurol Res Int*, **2013**. 2013: p. 987934.
 251. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**(3): p. CD000277.
 252. Allen, G.S., et al., *Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage*. *N Engl J Med*, **1983**. 308(11): p. 619-24.
 253. Rasmussen, G., et al., *Effect of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity after subarachnoid haemorrhage*. *Acta Neurol Scand*, **1999**. 99(3): p. 182-6.
 254. Biondi, A., et al., *Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results*. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2004**. 25(6): p. 1067-76.
 255. Roos, Y.B., et al., *Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2001**. 32(8): p. 1860-2.
 256. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. *BMJ*, **1989**. 298(6674): p. 636-42.
 257. Treggiari-Venzi, M.M., P.M. Suter, and J.A. Romand, *Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care*. *Neurosurgery*, **2001**. 48(2): p. 249-61; discussion 261-2.
 258. Hanggi, D., et al., *Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion*. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2008**. 29(6): p. 1053-60.
 259. Musahl, C., et al., *Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, **2011**. 68(6): p. 1541-7; discussion 1547.
 260. Liu, Z., et al., *Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2013**. 4: p. CD008184.
 261. Kramer, A.H. and J.J. Fletcher, *Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. *Neurocrit Care*, **2010**. 12(2): p. 285-96.
 262. Wong, G.K., et al., *Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis*. *Crit Care*, **2011**. 15(1): p. R52.
 263. Zhang, S., et al., *Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2010**(2): p. CD006778.
 264. Dorhout Mees, S.M., et al., *Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**(4): p. CD006184.
 265. Feigin, V.L., et al., *Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2005**(3): p. CD004583.
 266. Guo, J., et al., *Endothelin receptor antagonists for subarachnoid hemorrhage*.

- Cochrane Database Syst Rev, **2012**. 9: p. CD008354.
267. Kosnik, E.J. and W.E. Hunt, *Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms*. J Neurosurg, **1976**. 45(2): p. 148-54.
 268. Rinkel, G.J., et al., *Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, **2004**(4): p. CD000483.
 269. Rabinstein, A.A. and E.F. Wijdicks, *Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage*. Curr Treat Options Neurol, **2005**. 7(2): p. 99-107.
 270. Meyer, R., et al., *Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, **2011**. 14(1): p. 24-36.
 271. Awad, I.A., et al., *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension*. Stroke, **1987**. 18(2): p. 365-72.
 272. Dankbaar, J.W., et al., *Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. Crit Care, **2010**. 14(1): p. R23.
 273. Sen, J., et al., *Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet Neurol, **2003**. 2(10): p. 614-21.
 274. Muench, E., et al., *Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2007**. 35(8): p. 1844-51; quiz 1852.
 275. Ekelund, A., et al., *Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), **2002**. 144(7): p. 703-12; discussion 712-3.
 276. Brisman, J.L., J.M. Eskridge, and D.W. Newell, *Neurointerventional treatment of vasospasm*. Neurol Res, **2006**. 28(7): p. 769-76.
 277. Shankar, J.J., et al., *Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neuroradiology, **2011**. 53(2): p. 123-8.
 278. Liu, J.K. and W.T. Couldwell, *Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, **2005**. 2(2): p. 124-32.
 279. Linfante, I., et al., *Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm*. Neurosurgery, **2008**. 63(6): p. 1080-6; discussion 1086-7.
 280. Suzuki, S., et al., *Intra-arterial colforsin daropate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neuroradiology, **2010**. 52(9): p. 837-45.
 281. Albanese, E., et al., *Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. Clinical article*. J Neurosurg, **2010**. 113(4): p. 913-22.
 282. Platz, J., et al., *Disruption of the blood-brain barrier by intra-arterial administration of papaverine: a technical note*. Neuroradiology, **2008**. 50(12): p. 1035-9.
 283. Terry, A., et al., *Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm*. Neurosurg Focus, **2006**. 21(3): p. E14.
 284. Jestaedt, L., et al., *The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2008**.

- 62(3): p. 610-7; discussion 610-7.
285. Zwienenberg-Lee, M., et al., *Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial*. *Stroke*, **2008**. 39(6): p. 1759-65.
 286. Appelboom, G., et al., *Bedside use of a dual aortic balloon occlusion for the treatment of cerebral vasospasm*. *Neurocrit Care*, **2010**. 13(3): p. 385-8.
 287. Yarnitsky, D., et al., *Reversal of cerebral vasospasm by sphenopalatine ganglion stimulation in a dog model of subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol*, **2005**. 64(1): p. 5-11; discussion 11.
 288. Klimo, P., Jr., et al., *Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, **2004**. 100(2): p. 215-24.
 289. Hanggi, D., et al., *The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial*. *J Neurosurg*, **2008**. 108(6): p. 1192-9.
 290. Kramer, A.H. and J.J. Fletcher, *Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. *Neurocrit Care*, **2011**. 14(3): p. 489-99.
 291. Etminan, N., et al., *Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2013**. 44(8): p. 2162-8.
 292. Hanggi, D., et al., *A multimodal concept in patients after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a controlled single centre prospective randomized multimodal phase I/II trial on cerebral vasospasm*. *Cent Eur Neurosurg*, **2009**. 70(2): p. 61-7.
 293. Rinkel, G.J. and A. Algra, *Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Lancet Neurol*, **2011**. 10(4): p. 349-56.
 294. Etminan, N., et al., *The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2011**. 82(1): p. 4-7.
 295. Ferns, S.P., et al., *De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature*. *Stroke*, **2011**. 42(2): p. 313-8.
 296. Bor, A.S., et al., *Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis*. *Neurology*, **2010**. 74(21): p. 1671-9.
 297. Koffijberg, H., G. Rinkel, and E. Buskens, *Do intraindividual variation in disease progression and the ensuing tight window of opportunity affect estimation of screening benefits?* *Med Decis Making*, **2009**. 29(1): p. 82-90.
 298. Etminan, N., et al., *Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group*. *Stroke*, **2014**. 45(5): p. 1523-30.
 299. Rosengart, A.J., et al., *Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2007**. 38(8): p. 2315-21.
 300. Ko, S.B., et al., *Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2011**. 42(3): p. 669-74.
 301. Jaja, B.N., et al., *Effect of socioeconomic status on inpatient mortality and use of postacute care after subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **2013**. 44(10): p. 2842-7.

302. Moon, K., et al., *Methamphetamine use is an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurointerv Surg, **2014**.
303. Brokmeier, L., *Der Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung*, in Klinik für Neurochirurgie. **2013**, Justus-Liebig-Universität Gießen: Gießen. p. 53.
304. Beseoglu, K., et al., *Long-term outcome and quality of life after nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), **2010**. 152(3): p. 409-16.
305. Haug, T., et al., *Cognitive functioning and health-related quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in preoperative comatose patients (Hunt and Hess Grade V patients)*. Neurosurgery, **2010**. 66(3): p. 475-84; discussion 484-5.
306. Springer, M.V., et al., *Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2009**. 65(6): p. 1043-50; discussion 1050-1.
307. Al-Khindi, T., R.L. Macdonald, and T.A. Schweizer, *Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **2010**. 41(8): p. e519-36.
308. PULSION Medical Systems SE. *Hämodynamisches Monitoring*. **2007**; Available from: http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_D_PiCCOTechnologie.ppt [Stand 08.08.2017, 17:02].
309. Sakka, S.G., et al., *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. Intensive Care Med, **2000**. 26(2): p. 180-7.
310. Eastwood, J.D., et al., *CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke*. Radiology, **2002**. 222(1): p. 227-36.
311. Holm, S., *A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure* Scandinavian Journal of Statistics, **1979**. 6: p. 65-70.
312. Cohen, J., *A power primer*. Psychol Bull, **1992**. 112(1): p. 155-9.
313. Zoerle, T., et al., *Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **2015**. 43(1): p. 168-76.
314. Jaja, B.N., et al., *Prognostic value of premonitory hypertension and neurological status in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pooled analyses of individual patient data in the SAHIT repository*. J Neurosurg, **2015**. 122(3): p. 644-52.
315. Hamdan, A., J. Barnes, and P. Mitchell, *Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes*. J Neurosurg, **2014**. 121(6): p. 1367-73.
316. Watanabe, A., et al., *Global end-diastolic volume is associated with the occurrence of delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage*. Shock, **2012**. 38(5): p. 480-5.
317. Yoneda, H., et al., *Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm*. Stroke, **2013**. 44(8): p. 2155-61.
318. Tagami, T., et al., *Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study*. Crit Care Med, **2014**. 42(6): p. 1348-56.
319. Kanazawa, R., et al., *Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, **2007**. 67(6): p. 604-11.

320. Kamalian, S., et al., *CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique.* AJNR Am J Neuroradiol, **2012**. 33(3): p. 545-9.
321. Dababneh, H., et al., *Mean transit time on Aquilion ONE and its utilization in patients undergoing acute stroke intervention.* J Vasc Interv Neurol, **2014**. 7(5): p. 73-81.
322. Turowski, B., et al., *[Cerebral perfusion computerized tomography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnostic value of MTT].* Rofo, **2007**. 179(8): p. 847-54.
323. Caspers, J., et al., *Timing of Mean Transit Time Maximization is Associated with Neurological Outcome After Subarachnoid Hemorrhage.* Clin Neuroradiol, **2015**.
324. Svirij, G.E., et al., *Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm.* Neurosurgery, **2006**. 59(2): p. 319-25; discussion 319-25.
325. Wintermark, M., et al., *Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management.* AJNR Am J Neuroradiol, **2006**. 27(1): p. 26-34.
326. Sanelli, P.C., et al., *Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* AJNR Am J Neuroradiol, **2013**. 34(2): p. 292-8.
327. Cremers, C.H., et al., *CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis.* J Cereb Blood Flow Metab, **2014**. 34(2): p. 200-7.
328. Zheng, R., et al., *CT perfusion-derived mean transit time of cortical brain has a negative correlation with the plasma level of Nitric Oxide after subarachnoid hemorrhage.* Acta Neurochir (Wien), **2014**. 156(3): p. 527-33.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Familie und meiner Frau Janna für die Geduld danken, die sie jahrelang mit mir und dem Thema „Doktorarbeit“ gehabt haben. Vielen Dank für den Rückhalt in allen Lebensphasen.

Besonderer Dank gilt vor allem meinem Doktorvater, dem Direktor der Klinik für Neurochirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf, Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger für die Bereitstellung des Themas und die langjährige Betreuung.

Vor allem möchte ich an dieser Stelle meinem Betreuer PD Dr. med. Kerim Beseoglu danken, der stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und ohne dessen Rückmeldungen die Motivation zwischenzeitlich vermutlich verloren gegangen wäre.

Ein großes Dankeschön auch an das Team der Neuroradiologie der Uniklinik Düsseldorf, vor allem an Prof. Dr. med. Bernd Turowski, ohne dem der fach-kollegiale Austausch mitsamt der angiographischen Daten nicht möglich gewesen wäre.

Danke auch an das Team der Neurochirurgie an der Uniklinik Düsseldorf für die tolle Unterstützung. Ein besonderer Dank richtet sich dabei stellvertretend an Herrn Alfred Kraft (Gesundheits- und Krankenpfleger) für die Unterstützung bei der Einarbeitung in den klinischen Alltag.