

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Antoch

Unterschiede im Ansprechen auf eine Spasmolyse
bei zerebralen Zirkulationsstörungen
nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen
in Abhängigkeit vom Geschlecht

Dissertation

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

vorgelegt von
Andreas Clauß
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Athanasios Petridis

I. Zusammenfassung

Hintergrund/Einleitung

Im Anschluss an die akute Phase sind Überlebende einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) am stärksten durch eine verzögerte zerebrale Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) gefährdet, welche die Hauptursache für einen kritischen Verlauf mit persistierendem neurologischem Defizit oder Tod ist. Tritt eine therapierefraktäre DCI auf, wird als Eskalation der konservativen Therapie eine endovaskuläre Spasmolyse durchgeführt. In der aktuellen Literatur gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für zerebrale Zirkulationsstörungen und konsekutive DCI haben. Ob es geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse gibt, wurde bisher nicht untersucht.

Material/Methoden

Aufschluss über die zerebrale Mikrozirkulation gibt die mittlere Transitzeit (MTT), welche aus computertomographischen Perfusionsuntersuchungen (CTP-Untersuchungen) errechnet wird. Retrospektiv wurden die prä- und postinterventionellen CTP-Untersuchungen von 60 Patienten ($51,2 \pm 10,6$ Jahre, 47% weiblich, 53% männlich) ausgewertet, die insgesamt 76 standardisierte endovaskuläre Spasmolysen mit Nimodipin erhalten hatten, um das kurzfristige Ansprechen in Abhängigkeit vom Geschlecht auszuwerten. Um das langfristige Ansprechen zu untersuchen, wurde der Zusammenhang zwischen der postinterventionellen MTT und dem funktionellen Outcome anhand des modifizierten Rankin-Skala-Wertes nach sechs Monaten geprüft.

Ergebnis

Ein kurzfristig schwächeres Ansprechen von Frauen auf die Spasmolyse konnte aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse nicht bestätigt werden. In Bezug auf die kategorisierte MTT persistierten bei ihnen stärker kritische Perfusionsstörungen, unkritische Perfusionswerte waren seltener und es gab einen geringeren Anstieg physiologischer Perfusionswerte als bei Männern, während dieser Zusammenhang nicht für die MTT-Reduktion nachgewiesen werden konnte.

In Bezug auf das langfristige funktionelle Outcome konnte weder für das Gesamtkollektiv noch für die Gruppe der Frauen und Männer ein Zusammenhang mit der postinterventionellen MTT festgestellt werden.

Diskussion/Schlussfolgerung

Die Ergebnisse sind deskriptiv zu verstehen, da Frauen nur in Bezug auf die kategorisierte MTT kurzfristig schlechter als Männer auf eine endovaskuläre Spasmolyse ansprechen. Für die restlichen Unterschiede konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Ob ein größeres Kollektiv mit höherem Frauenanteil dabei hilft, die festgestellten geschlechtsabhängigen Unterschiede zu untermauern, ist fraglich, da in der aktuellen Untersuchung fast eine gleiche Verteilung von Frauen (47%) und Männern (53%) besteht. Vermutlich ist es ein multifaktorielles Geschehen und Überwiegen DCI begünstigender Faktoren, das für ein schlechteres Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse sorgt.

I. Abstract

Introduction

Following the acute phase of aneurysmatic subarachnoid haemorrhage, survivors are most at risk from delayed cerebral ischemia (DCI), which is the main cause of a critical course with persistent neurological deficits or death. In case of refractory DCI endovascular spasmolysis is performed to escalate conservative therapy. Current literature suggests that women have an increased risk of impaired cerebral perfusion and consecutive DCI. Gender-specific differences in the response to endovascular spasmolysis have not been investigated, yet.

Method

The mean transit time (MTT), which is calculated using computer tomographic perfusion (CTP) examinations, provides data about the cerebral microcirculation. Pre- and postinterventional CTP examinations of 60 patients (51.2 ± 10.6 years, 47% female, 53% male), who had received a total of 76 standardized endovascular spasmolyses with nimodipin, were examined retrospectively to determine if there was a gender specific short-term response. For further investigation of the long term response, the relationship between the post-interventional MTT and functional outcome was evaluated using the modified rankin scale after six month.

Results

A weaker short-term response by women to spasmolysis could not be clearly confirmed due to inconsistent results. With regard to the categorized MTT critical perfusion disorders persisted, uncritical perfusion values were less common and there was a smaller increase in physiological perfusion values than in men, although this connection could not be demonstrated for the MTT reduction. Considering the long-term functional outcome no relation with the post-interventional MTT could be established for the whole collective or women and men.

Discussion/Conclusion

The results are descriptive since women only responded less than men to endovascular spasmolysis short term in relation to the categorized MTT. No statistical significance could be established for other differences.

If a larger collective with a higher female proportion will help to support the identified gender differences is uncertain since females (47%) and males (53%) were almost equally distributed. Presumably there is a multifactorial process with predominance of vasoconstrictive factors, which leads to a poorer response to endovascular spasmolysis.

II. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AComA	Arteria communicans anterior
AComP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
AIF	Arterielle Inputfunktion
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BOXes	Bilirubin-Oxidationsprodukte (bilirubin oxidation products=BOXes)
CBF	relativer zerebraler Blutfluss (<i>cerebral blood flow</i>), gibt an, wie viel Milliliter Blut pro Gramm Gehirnmasse in einer Minute fließen (ml/g/min)
CBV	relatives zerebrales Blutvolumen (<i>cerebral blood volume</i>), gibt an, wie viel Blutvolumen pro Gramm Gehirnmasse vorhanden ist (ml/g)
CCT	craniale Computertomographie
CSD	cortical spreading depression
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CTP	computertomographische Perfusionsuntersuchung
DCI	verzögerte zerebrale Ischämie (<i>delayed cerebral ischemia</i>)
DICOM	digital imaging and communication in medicine, offener Standard zur Speicherung und Verarbeitung von Informationen im medizinischen Bilddatenmanagement
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	primäre Hirnschädigung (<i>early brain injury</i>)
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
HD	Hirndruck
LP	Lumbalpunktion
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
mFS	modifizierte Fisher Skala
mRS	modifizierte Rankin Skala
MTT	mittlere Transitzeit (<i>mean transit time</i>), die Zeit, die das Kontrastmittel braucht, um ein Voxel (Bildpunkt in einem dreidimensionalen Gitter) zu durchwandern
ROI	Bereich von Interesse (<i>region of interest</i>), Bildausschnitt, der zur statistischen Auswertung analysiert wird
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (<i>reactive oxygen species</i>)
s	Sekunden
σ (Sigma)	Standardabweichung
TCD	transkraniale Dopplersonographie
T _{max}	Zeit bis zum maximalen Anfluten des Kontrastmittels
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies Skala

III. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Subarachnoidalblutung	1
1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Epidemiologie	1
1.3 Klinische Präsentation	2
1.3.1 Diagnose	2
1.3.2 Therapie.....	4
1.4 Komplikationen	4
1.5 Outcome	4
1.5.1 Mortalität und Morbidität	4
1.5.2 Gesellschaftliche Belastung.....	5
1.6 Pathophysiologie	5
1.6.1 Akute Phase: Early brain injury.....	5
1.6.2 Subakute Phase: DCI und sekundäre Hirnschädigung.....	6
1.6.3 Zerebrale Autoregulation.....	8
1.7 DCI-Monitoring und Diagnose	9
1.7.1 Transkranielle Dopplersonographie.....	9
1.7.2 DSA und CTA	9
1.7.3 Mikrodialyse	9
1.7.4 CT-Perfusion	10
1.8 DCI - Therapie	10
1.8.1 Nimodipin.....	10
1.8.2 Endovaskuläre Therapie	11
1.8.3 Triple-H-Therapie.....	12
1.9 Geschlechtsunterschiede bei zerebrovaskulären neurologischen Notfällen	12
1.9.1 Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall	12
1.9.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung.....	13
1.10 Ziele der Arbeit	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientendaten	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.1.2 Untersuchungszeitpunkte.....	16
2.2 Grundlagen und Ablauf der CT-Perfusionsuntersuchung	17
2.2.1 CT-Untersuchungsprotokoll	17
2.2.2 Aufbereitung der CT-Perfusionsparameter.....	17
2.3 MTT-Schwellenwerte	18
2.4 Klinischer Verlauf und funktionelles Outcome	19
2.5 Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Deskription des Patientenkollektivs	22
3.1.1 Alter	22
3.1.2 Fisher-Grad.....	23
3.1.3 WFNS-Score.....	24
3.1.4 Lokalisationen der aSAB.....	25
3.1.5 Therapie der aSAB	26
3.1.6 Endovaskuläre Spasmolysen	27
3.2 Kurzfristiges Ansprechen auf die endovaskuläre Spasmolyse	29
3.2.1 Absolute und relative MTT-Veränderungen des Patientenkollektivs.....	29
3.2.2 Veränderung der MTT-Kategorien nach Spasmolyse	31
3.2.3 Frauen: Ansprechen der MTT-Kategorien	33
3.2.4 Männer: Ansprechen der MTT-Kategorien	34
3.2.5 Vergleich Frauen und Männer	35
3.3 Korrelation der Zeitspanne bis zur postinterventionellen Verlauf-CTP mit der MTT.. 36	
3.3.1 Quantifizierung der Korrelation	39

3.4 Funktionelles Outcome nach endovaskulärer Spasmolyse	40
3.4.1 Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der postinterventionellen Perfusion	41
3.4.2 Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT-Kategorien	43
3.4.3 Frauen: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der postinterventionellen Perfusion	45
3.4.4 Frauen: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT-Kategorien	47
3.4.5 Männer: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der Perfusion	47
3.4.6 Männer: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT-Kategorien	49
3.4.7 Vergleich zwischen Frauen und Männern: Funktionelles Outcome und Perfusion	49
4. Diskussion	50
4.1 Limitationen	54
5. Zusammenfassung	55
Literaturverzeichnis	56

1. Einleitung

1.1 Subarachnoidalblutung

Eine Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert durch eine Blutung in den nierenwassergefüllten Subarachnoidalraum zwischen zwei Hirnhäuten, der Arachnoidea und Pia mater. In 85% der Fälle ist die Ursache eine spontane Ruptur von präformierten Gefäßaussackungen (Aneurysmen) der hirnversorgenden Gefäße (Arterien), also eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB). In den restlichen Fällen lässt sich kein Aneurysma als Blutungsquelle feststellen, zum Beispiel kann es sich um eine perimesencephale SAB handeln (pSAB, 5-10%), welche ein deutlich besseres funktionelles Outcome hat. Bei der pSAB kommt es zum Austritt geringer Mengen Blut aus dem venösen Blutkreislauf, welches sich hauptsächlich um den Hirnstamm verteilt. [1], [2] In dieser Arbeit geht es um die aSAB.

1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Epidemiologie

Aneurysmen entstehen durch hämodynamischen Stress, wie zum Beispiel Blutdruck, lokale Scherkräfte und eine eingeschränkte Kompensation von Gefäßschäden (vaskuläres Remodeling), die zu einer Gefäßwandschwäche und schließlich einer Aussackung führen. [3] Sie entwickeln sich am häufigsten an arteriellen Gefäßabgängen der Schädelbasis wie dem Circulus Willisii. Ihre Prävalenz liegt weltweit bei 2-5% in der erwachsenen Bevölkerung bei einem mittleren Alter von 50 Jahren und nimmt mit dem Alter zu. [4]

Eine Ruptur dieser Aneurysmen führt zur eingangs erwähnten aSAB. Ihre weltweite Inzidenz liegt bei 2-16 Fällen auf 100.000 Einwohner. [5], [6] Allerdings schwankt die aSAB-Inzidenz regional stark: In China (2,0) und Süd-/Zentralamerika (4,2) ist sie besonders niedrig, während sie in Japan (19,7) und Finnland (22,7) über dem weltweiten Durchschnitt liegt. [6]

Die genauen Ursachen dieser Unterschiede sind nicht bekannt. Ein niedriges Durchschnittsalter in Entwicklungsländern und genetische Faktoren in Finnland scheinen diese zu begünstigen. [6], [7] Die aSAB tritt am häufigsten durch Aneurysmen an folgenden Gefäßen auf: A. communicans anterior und posterior, A. cerebri media (ACM) sowie A. carotis interna (ACI). [8], [9]

Es lassen sich beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten einer aSAB unterscheiden. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren gehören das Vorhandensein eines Aneurysmas - besonders wenn dieses größer (>7 mm), in der posterioren Zirkulation lokalisiert bzw. bereits symptomatisch ist - und das weibliche Geschlecht. Bei Frauen ist die Inzidenz 1,24 mal (95% Konfidenzintervall, 1,09-1,42) höher als bei Männern. [10] Weitere Risikofaktoren sind eine bereits aufgetretene aSAB, eine positive Familienanamnese und hereditäre genetische Erkrankungen. [3], [4], [10]–[14] Zu den therapierbaren bzw. beeinflussbaren Risikofaktoren gehören eine arterielle Hypertonie sowie Nikotin- und Alkoholabusus. [4]

1.3 Klinische Präsentation

Nach einer Aneurysmaruptur wird Hirnparenchym direkt durch das mit hohem Druck austretende Blut geschädigt und der intrakranielle Druck steigt, der als Leitsymptom plötzlich auftretende unerträgliche Vernichtungskopfschmerzen (*thunderclap headache*) sowie weitere typische Hirndruckbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder neurologische Ausfälle und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Tod auslöst. [15], [16] Charakteristisch sind Nackenschmerzen, eine verminderte Halsbeweglichkeit bis hin zum Meningismus sowie Bewusstlosigkeit. [5], [15] Bei 10-43% der Patienten kommt es zwei bis acht Wochen vor der eigentlichen aSAB zu einem leichteren Warn- oder *Sentinelkopfschmerz* durch Austritt kleiner Blutmengen. [17] Das Risiko für eine erneute, manifeste Subarachnoidalblutung ist in dieser Gruppe um das Zehnfache erhöht. [18]

1.3.1 Diagnose

Zur Einschätzung des klinischen Zustandes eines Patienten und Objektivierung des Schweregrades einer aSAB werden im Wesentlichen zwei Klassifikationen verwendet: Zum einen die Glasgow Coma Scale (GCS, s. Tabelle 1), zum anderen die World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Skala (s. Tabelle 2). Durch ihre präklinische Verwendung kann die GCS auch als Verlaufparameter herangezogen werden. Der Schweregrad einer aSAB wird in der WFNS-Skala erfasst, die auch prognostisch wichtig ist (s. Outcome). Ergänzend zur Punktzahl der GCS berücksichtigt sie ein neurologisches Defizit wie zum Beispiel Hirnnervenlähmungen, eine Aphasie oder Hemiparese.

Bei einer Fehldiagnose vervierfacht sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient verstirbt oder ein bleibendes neurologisches Defizit erleidet. [21] Deshalb ist eine cranielle Computertomographie ohne Kontrastmittel (Nativ-CCT) mit einer Sensitivität von 98,7% und einer Spezifität von 99,9% innerhalb der ersten sechs Stunden die Basis für die aSAB-Diagnose. [5], [22]

Glasgow Coma Scale	
Augen-öffnen	
spontan	4
auf Ansprache	3
auf Schmerzreiz	2
keine Reaktion	1
motorische Reaktion	
gezielt auf Aufforderung	6
gezielt auf Schmerzreiz	5
ungezielte Abwehr bei Schmerzreiz	4
Beugesynergismen bei Schmerzreiz	3
Strecksynergismen bei Schmerzreiz	2
keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
verbale Reaktion	
konversationsfähig	5
- orientiert zu Person, Zeit, Ort	4
- desorientiert	3
inadäquate Antwort	2
Laute	1
keine	1

Tabelle 1 – Glasgow Coma Scale [19]

WFNS- Skala		
Grad	GCS	fokales Defizit
I	15	nein
II	13-14	nein
III	13-14	ja
IV	7-12	ja oder nein
V	3-6	ja oder nein

Tabelle 2 –WFNS-Skala [20]

Im weiteren Verlauf sinken Sensitivität und Spezifität durch eine Resorption der Blutung. Falls die mutmaßliche aSAB eine Woche zurückliegt, beträgt die Sensitivität nur noch 50%. [1], [23] Ebenso ist ein Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Parenchymblutungen und Infarkten mit Hilfe des CCT schnell möglich.

Falls das Nativ-CCT bei klinischem Verdacht keinen auffälligen Befund erbringt, empfehlen Leitlinien eine Lumbalpunktion (LP), um eine aSAB sicher auszuschließen. [5], [24] Der aktuelle Goldstandard in der Diagnostik der aSAB besteht aus CCT und LP.

Die modifizierte Fisher-Skala (mFS, siehe Tabelle 3) berücksichtigt das Ausmaß der Blutansammlung im Nativ-CCT und gibt einen Anhalt für das Risiko „symptomatischer Vasospasmen“ (s. Vasospasmus), welche wiederum ein schlechteres Outcome bedingen. [25], [26]

Wenn eine aSAB im Nativ-CCT festgestellt wurde, muss die Blutungsquelle zur Planung der späteren Therapie bestimmt werden. Dazu dient in einem ersten Schritt die computertomographische Angiographie (CTA), welche heutzutage auch Aneurysmen <3 mm zuverlässig erkennen kann. [27] Falls der Beschwerdebeginn länger als sechs Stunden zurückliegt, sollte diese auch bei einem negativen Nativ-CCT-Befund neben der LP zur weiteren Abklärung einer möglichen aSAB erwogen werden, da die Sensitivität des CCT durch Blutungsresorption im Verlauf sinkt. [5]

Im Anschluss an die CTA wird eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur weiteren Abklärung oder endovaskulären Therapie durchgeführt. Die DSA ist aufgrund ihrer Sensitivität und Spezifität, auch kleinere Aneurysmen als Blutungsquelle auszuschließen bzw. sicher nachzuweisen, der Goldstandard in der aSAB-Diagnostik. [5], [24], [28], [29]

modifizierte Fisher-Skala		
Grad	Einteilung	Vasospasmus Risiko
0	kein Blut sichtbar	0%
1	lokaler dünner Blutfilm, ohne Blut in den Ventrikeln	6%
2	diffuse, dünne SAB (<1mm) mit Nachweis von Blut in beiden lateralen Ventrikeln	15%
3	zisternale Tamponade (>1mm, lokal oder diffus) ohne intraventrikuläres Blut	35%
4	intraparenchymatöse oder intraventrikuläre Einblutung mit oder ohne SAB mit intraventrikulärem Blut	34%

Tabelle 3 - Modifizierte Fisher-Skala [25]

1.3.2 Therapie

Es gibt zwei gängige Verfahren zum Verschluss eines Aneurysmas. Bei der mikrochirurgischen Versorgung wird nach einer Kraniotomie der Aneurysmahals mit einem Clip verschlossen. Bei diesem Clipping ist es ebenfalls möglich, das subarachnoidale Hämatom zu entfernen (Evakuation), den Subarachnoidalraum zu spülen oder raumfordernde intrakranielle Blutungen zu behandeln.

Das andere Verfahren ist die endovaskuläre Aneurysmathherapie oder Coiling, bei der mit Hilfe eines Angiographiekatheters mehrere Platinspiralen (Coils) in das Aneurysmalumen vorgeschoben und abgelöst werden, bis eine vollständige Okklusion des Aneurysmas erreicht ist.

1.4 Komplikationen

Eine frühe Aneurysmaversorgung innerhalb von 72 Stunden nach Blutungsereignis reduziert am effektivsten das Risiko einer erneuten Blutung und die hieraus resultierende Mortalität in der akuten Phase. [5], [30] Eine erneute Blutung tritt bei bis zu einem Zehntel der Patienten (4-9,7%) innerhalb von 24 Stunden auf und ist mit einer hohen Mortalität (17%) und einer schlechten Prognose assoziiert. [31], [32] In der akuten Phase werden Liquorzirkulation und -resorption durch die subarachnoidale und intraventrikuläre Blutansammlung sowie Hirnschwellung eingeschränkt. In der Folge entwickeln 20-30% der Patienten einen Hydrozephalus mit Anstieg des intrakraniellen Drucks. [24], [33].

1.5 Outcome

1.5.1 Mortalität und Morbidität

Die aSAB ist ein dramatischer neurologischer Notfall mit anhaltend hoher Mortalität. Bereits vor Erreichen des Krankenhauses versterben 12-15% der Patienten. In den letzten Jahrzehnten konnte die Mortalitätsrate in Industrienationen von 57% in den 1960er Jahren auf im Median 27-44% reduziert werden. [5], [34]

Ebenfalls ist die Morbidität der aSAB hoch. Lediglich ein Drittel der Patienten kann nach einer aSAB ohne Einschränkungen am Alltag teilnehmen und 8-20% sind auf kontinuierliche Pflege angewiesen. [5], [34], [35] Die kognitive Leistungsfähigkeit ist bei einem Fünftel permanent reduziert und Angststörungen, Depressionen und Erschöpfungszustände vermindern die Lebensqualität (-10,4 *quality adjusted years of life*). [36] Oft erschweren psychosoziale Schwierigkeiten die Wiederaufnahme des ursprünglichen Berufs. [37]

Ebenso ist die Mortalität nach aSAB im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht und die Lebenserwartung im Schnitt um elf Jahre reduziert. [36], [38], [39] Das Risiko einer erneuten aSAB innerhalb von zehn Jahren ist gegenüber vergleichbaren Personen um das 22-fache erhöht. Die Zehn-Jahres-Prävalenz liegt bei 2-3%. [34] Zur Hälfte entsteht eine erneute aSAB wegen eines unvollständigen Verschlusses oder einer Reperfusion des rupturierten Aneurysmas. Die andere Hälfte entfällt auf eine Ruptur neuer Aneurysmen. [40] Daher sind regelmäßige Verlaufskontrollen nach einer Aneurysmaversorgung sinnvoll. [4], [5], [24], [30], [41]

1.5.2 Gesellschaftliche Belastung

Die aSAB geht mit einer großen individuellen und gesellschaftlichen Belastung einher, da relativ junge Patienten (40.-60. Lebensjahr) betroffen sind, die sich in der Regel in ihren produktivsten Lebensjahren befinden. Überlebende können oft ihren beruflichen und familiären Verantwortungen nicht mehr gerecht werden. [5], [34], [37]

Die aSAB macht zwar nur 5-10% aller Schlaganfälle aus, jedoch sind die sozioökonomischen Belastungen und der Verlust an produktiven Lebensjahren vergleichbar mit häufigeren Schlaganfallformen. [42] In Deutschland werden die direkten Kosten der aSAB im ersten Jahr auf insgesamt 437 Millionen Euro oder rund 38 Tausend Euro pro Patient beziffert. [42] Ähnliche Arbeiten kommen auf Summen zwischen 16 Tausend Euro in Australien und 28,9 Tausend Euro in den USA. [43], [44] Gravierender sind allerdings die indirekten Kosten, die durch einen Verlust von Arbeitsjahren entstehen. Rivero-Arias et al. gaben diesen für Großbritannien mit 7.564 Arbeitsjahren pro Jahr für Männer und 9.088 Arbeitsjahren für Frauen an, wodurch Verdienstauffälle von GBP 152,7 bzw. GBP 126,2 Millionen entstehen. [36]

Selbstverständlich sind diese Zahlen nicht direkt auf Deutschland übertragbar, aber sie geben eine Orientierung für die gesamtwirtschaftliche Belastung und verdeutlichen den Bedarf an Forschung, um die hohe Morbidität und Mortalität der aSAB weiter zu reduzieren.

1.6 Pathophysiologie

Im Verlauf der aSAB können zwei Phasen unterschieden werden. Nach Ruptur eines Aneurysmas und Austritt von Blut unter hohem Druck, lösen das extravasale Blut und seine Zerfallsprodukte in den ersten 72 Stunden eine primäre Hirnschädigung (*early brain injury*, EBI) aus. Im weiteren Verlauf (Tag 3-14) tritt eine sekundäre Hirnschädigung mit Mikrozirkulationsstörungen auf, die zu verzögerten zerebralen Ischämien (*delayed cerebral ischaemia*, DCI) fortschreiten können. [45]–[47] Frühzeitig auftretende DCI sind mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert. [48] Auch wenn ihre Pathogenese noch nicht vollständig verstanden ist, wurden begünstigende Faktoren identifiziert wie Elektrolytstörungen, Exzitotoxizität, *cortical spreading depolarisation*, Oxyhämoglobin und Endothelin, die im Folgenden näher erläutert werden. Die gemeinsame Endstrecke der multifaktoriellen Pathogenese einer DCI ist die zerebrale Mikrozirkulationsstörung, welche durch CT-Perfusionsuntersuchungen (CTP) quantifiziert werden kann.

1.6.1 Akute Phase: Early brain injury

Unmittelbar nach der Aneurysmaruptur gelangt arterielles Blut mit hohem Druck (Presstrahlblutung) in den Subarachnoidalraum oder Hirnventrikel, wodurch es zu einer Hirnparenchymschädigung und einem plötzlichen Hirndruckanstieg kommt. Parenchym wird komprimiert und der zerebrale Blutfluss (*cerebral blood flow*, CBF) vermindert, bis es zu einer globalen zerebralen Ischämie kommt. [46], [49]

Eine durch das Blut im Subarachnoidalraum eingeschränkte Liquorzirkulation verstärkt den Hirndruckanstieg und die nachfolgende CBF-Verminderung. [33], [50]. Durch diese globale zerebrale Ischämie wird eine Apoptose von Nervenzellen eingeleitet, die Autoregulation sowie die Blut-Hirn-Schranke gestört und eine Entzündungsreaktion ausgelöst. In Folge entsteht ein vasogenes und zytotoxisches Hirnödem, das zur weiteren Hirndruckerhöhung und CBF-Verminderung beiträgt. [46], [51]–[53]

Ein globales Hirnödem besitzt einen hohen Vorhersagewert für die Mortalität, schwere neurologische Defizite und ein schlechtes kognitives Outcome. [49] Überleben Patienten die EBI, sind sie in der akuten Phase am stärksten durch eine erneute Blutung gefährdet. [32]

1.6.2 Subakute Phase: DCI und sekundäre Hirnschädigung

Während Morbidität und Mortalität in der akuten Phase der aSAB durch EBI, erneute Blutungen und einen akuten Hydrozephalus bedingt sind, ist im weiteren Verlauf, üblicherweise nach Okklusion des Aneurysmas, eine verzögerte Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) die Hauptursache für einen kritischen Verlauf mit persistierendem funktionellen Defizit oder Tod als Folge. [32], [35], [47]

Die Pathophysiologie einer DCI ist noch nicht vollständig erforscht. Vermutet wird eine multifaktorielle Genese, welche gemeinsam in Störungen der Mikrozirkulation mündet. [45], [47], [51] Eine DCI ist definiert als Veränderung des Bewusstseinszustandes (Zu- oder Abnahme von zwei Punkten der GCS) oder die Entwicklung eines neuen fokalen Defizits, das mindestens über eine Stunde persistiert und nicht durch andere Ursachen, etwa systemische Komplikationen oder einen Hydrozephalus, erklärt werden kann. Zwischen dem 3. und 14. Tage tritt bei 30-40% der Patienten eine DCI auf. [54]

Persistieren nach einem bildmorphologisch nachweisbaren Infarkt neurologische Symptome, wird von einem verzögerten zerebralen Infarkt gesprochen.

In der größten und aktuellsten Metaanalyse (n=6713) zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der aSAB kamen Germans et al. zu dem Ergebnis, dass Frauen ein höheres DCI-Risiko als Männer haben. [55] Eine ähnliche Studie nimmt als Ursache postmenopausale Hormonveränderungen an. [56]

Weitere Risikofaktoren für eine DCI mit hohem bis mittlerem Evidenzgrad sind Nikotinabusus (hoch), Diabetes mellitus oder eine Hyperglykämie, ein Hydrozephalus und ein „*systemic inflammatory response syndrome*“ (SIRS). [57]–[60] Daneben werden der Fisher-Grad, WFNS-Score, Aneurysmagröße und das Alter genannt. [55] Für den Einfluss einer arteriellen Hypertonie gibt es nur einen geringen Evidenzgrad. Die aSAB-Lokalisation beeinflusst nicht das DCI-Risiko. [57]

Im Anschluss werden Faktoren erläutert, die zur DCI beitragen.

1.6.2.1 Vasospasmus

Ein Vasospasmus ist eine angio- und sonographisch nachweisbare Engstellung der hirnersorgenden GefäÙe, die zwischen dem 3. bis 12. Tag nach aSAB auftritt und sich spontan nach 14 bis 21 Tagen zuröckbildet. [45], [54], [61]–[63]

Früher wurde im Vasospasmus die Hauptursache einer DCI und neurologischer Defizite gesehen, obwohl nur die Hälfte der Patienten mit nachweisbarem Vasospasmus eine DCI entwickelte und neurologische Defizite unabhängig von einem Vasospasmus auftraten. [54], [64] Da es sich um bildmorphologisch sichtbare Vasospasmen handelt, werden diese auch als Makrovasospasmen bezeichnet. Die modifizierte Fisher-Skala wurde in dieser Zeit entwickelt, um das Risiko eines sogenannten symptomatischen Vasospasmus basierend auf einem großen Volumen, einer hohen Dichte sowie Persistenz des subarachnoidalen Hämatoms vorherzusagen. [25], [26]

Somit besteht kein kausaler, sondern ein assoziativer Zusammenhang zwischen Makrovasospasmus und Auftreten einer DCI, da eine Vasokonstriktion der Hirnarterien zwar die Perfusion nachfolgender Territorien vermindert und so zu einer DCI beitragen kann, diese aber nicht auslöst. [45], [62]–[64]

1.6.2.2 Exzitotoxizität

Als Exzitotoxizität wird der Tod einer Nervenzelle durch fortwährende Reizüberflutung bezeichnet. Diese wird durch eine erhöhte interstitielle Konzentration des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat vermittelt, der über eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren einen starken Calciumeinstrom auslöst, der schließlich zu einer Apoptose der Nervenzelle führt. [65] Eine erhöhte Glutamatkonzentration wird auch mit einem kapillaren Leck und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke in Verbindung gebracht, die so ein Hirnödem auslöst. [66] Daher hat ein erhöhter interstitieller Glutamatspiegel für das Auftreten einer akuten zerebralen Ischämie einen hohen Vorhersagewert. [67] Es besteht ein Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration, Hirndruckanstieg, dem Auftreten einer DCI und einem schlechten Outcome. [68]

1.6.2.3 Cortical Spreading Depression

Unter sogenannten *cortical spreading depression* (CSD) sind Depolarisationswellen zu verstehen, die sich rasch über die Hirnrinde ausbreiten und fast eine vollständige Depolarisation von Neuronen und Gliazellen auslösen. Sie treten bei diversen neurologischen Erkrankungen wie Migräne, Schlaganfall und Hirntraumata auf. [69] Ursachen sind subarachnoidales Blut sowie eine hohe extrazelluläre Kalium- und Glutamatkonzentration, die eine Ausbreitung der CSD auslösen. [69], [70] Durch die CSD kommt es schließlich zur Umkehr der neurovaskulären Kopplung, so dass Nervenstimulation an Stelle einer Vasodilatation eine Vasokonstriktion auslöst. [69], [71]

In der Folge kommt es zu einer Verminderung des CBF, Vasospasmen und letztendlich zur sog. „*cortical spreading ischemia*“, einer Ischämie, die eine weitere CSD auslöst und so zu einem Circulus vitiosus führt. [72] Ebenso tritt eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke mit Ausbildung eines Hirnödems auf. [69] Nach aSAB sind CSD häufig und sie korrelieren stark mit einer DCI oder tragen stark dazu bei, da ein Großteil (75%) zeitgleich zwischen dem fünften und siebten Tag auftritt. [69], [73]

1.6.3 Zerebrale Autoregulation

Physiologisch wird die Hirnperfusion durch Autoregulation und Vasodilatation von Arteriolen reguliert. Nach einer aSAB ist die Autoregulation allerdings gestört und mit Verminderung des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) kommt es zu einer Vasokonstriktion. Diese können teilweise als Makrovasospasmen nachgewiesen werden, führen jedoch hauptsächlich auf Ebene der Arteriolen zu Mikrozirkulationsstörungen. Ebenso entfällt eine NO-vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion am Endothel. [74] Mit einer erhöhten Konzentration gerinnungsfördernder Stoffe (von-Willebrand-Faktor) werden Mikrothrombosen und Zirkulationsstörungen begünstigt, die ebenfalls zu einer DCI beitragen können. [46], [75], [76]

1.6.3.1 Oxyhämoglobin

Beim Abbau der subarachnoidalen Blutansammlung fällt Oxyhämoglobin an, das vasokonstriktiv und spasmogen wirkt. [94] Seine maximale Konzentration nach einer Woche korreliert stark mit dem Auftreten angiographisch nachweisbarer Makrovasospasmen. [77] Es katalysiert die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species, ROS*), die eine Lipidperoxidation sowie strukturelle Schäden der Zellmembranen wie auch des Endothels auslösen, wodurch die Synthese des vasodilatativen Stickstoffmonoxids gehemmt wird. [74], [78], [79] Ebenfalls anfallende Bilirubin-Oxidationsprodukte (*bilirubin oxidation products, BOXes*) verstärken die spasmogene Wirkung des Oxyhämoglobins; sie sind aber wahrscheinlich nicht Auslöser einer DCI. [80]

1.6.3.2 Endothelin

Endothelin-1 (ET-1) vermittelt als endogene Substanz eine starke Vasokonstriktion. Durch eine schlagartige Freisetzung aus Endothel und Astrozyten steigt seine Konzentration in Serum und Liquor bereits wenige Minuten nach Aneurysmaruptur und erreicht nach drei bis vier Tagen ihren Höchststand, womit eine Verbindung zum Auftreten einer DCI besteht. [81], [82] In einer anderen Studie wird ein Zusammenhang zwischen ET-1 Spiegel und einer akuten Ischämie vermutet. [83]

1.7 DCI-Monitoring und Diagnose

Zum Monitoring einer DCI, dem Erkennen von Mikrozirkulationsstörungen oder entsprechender Frühzeichen stehen verschiedene Verfahren wie die transkranielle Dopplersonographie (TCD), DSA, CTA sowie die CTP zur Verfügung. Diagnostische Maßnahmen müssen individuell an den Patientenzustand angepasst werden, da die klinische Beurteilung von Patienten mit hochgradiger aSAB, die ein erhöhtes DCI-Risiko haben, durch eine Sedierung bzw. auch Narkose und Beatmung oft erschwert ist. [25] Ebenso kann sich eine DCI in unspezifischen Beschwerden äußern, so dass stets eine differentialdiagnostische Abklärung geboten ist. [54]

1.7.1 Transkranielle Dopplersonographie

Die TCD ist nicht invasiv, gut verfügbar und ermöglicht engmaschige Kontrollen am Patientenbett ohne Strahlenexposition. Ein Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit eines intrakraniellen Gefäßes lässt einen Vasospasmus vermuten. Über den sogenannten Lindegaard-Index aus dem Quotienten der mittleren Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media und der extrakraniellen A. carotis interna können indirekt periphere Vasospasmen diagnostiziert werden. Physiologisch liegt der Index unter 3, bei Werten über 6 ist ein Vasospasmus wahrscheinlich. [84]

Allerdings sind Sensitivität und Spezifität von der Erfahrung des Untersuchers und einem ausreichend großen Schallfenster im Os temporale für eine adäquate Beurteilung abhängig. [85]

1.7.2 DSA und CTA

Eine DSA ist gut geeignet zur Demonstration eines Makrovasospasmus ($> \text{Ø}500\mu\text{m}$), jedoch werden Arteriolen ($\text{Ø}50\text{-}100\mu\text{m}$) und somit zerebrale Mikrozirkulationsstörungen nicht erfasst. Eine Messung des absoluten Gefäßdurchmessers ist nicht möglich. [86] Die weniger invasive CTA ist auch zur Diagnose makroskopischer Vasospasmen geeignet, jedoch wird die Perfusion auf Parenchymebene nicht abgebildet. [87] Daher hat ein Vasospasmusnachweis mit CTA und Angiogramm nur einen positiven Vorhersagewert von 67% für das Auftreten einer zerebralen Ischämie. [87]

1.7.3 Mikrodialyse

Zerebrale Mikrozirkulationsstörungen können mit einer Mikrodialyse unter kontinuierlichem Monitoring des Lactat/Pyruvat-Verhältnisses, als Zeichen für anaerobe Glykolyse und Glutamat als Marker für Ischämie und Exzitotoxizität, nachgewiesen werden. [65], [88] Neben der Invasivität ist das lokalisierte Messverfahren ein Nachteil, da eine DCI nur in dem Hirnareal festgestellt werden kann, in dem sich die Sonde befindet. [89]

1.7.4 CT-Perfusion

Durch die CTP ist indirekt die Quantifizierung von Mikrozirkulationsstörungen und eine automatisierte, objektive Quantifizierung auf globaler und lokaler Ebene möglich. [45]

Im Vergleich zu oben genannten Methoden ist sie mit einer Sensitivität von 84% und Spezifität von 79% besser zur Diagnose einer DCI geeignet. [64] Das Verfahren ist bereits für andere Fragestellungen in der Schlaganfall- und Tumordiagnostik etabliert.

Während des An- und Abflutens eines Bolus jodhaltigen Kontrastmittels werden bei der CTP aufeinanderfolgende CCT-Scans gewonnen. Unter Annahme der Indikatorverdünnungstheorie, d.h. der Annahme, dass das Kontrastmittel vollständig im Blut gelöst ist und intravasal verbleibt, lassen sich aus den gemessenen Dichteunterschieden über die Zeit Perfusionsparameter des Gehirns wie das relative zerebrale Blutvolumen (*cerebral blood volume, CBV*) und das relative CBF berechnen. Der Quotient dieser Werte ist die mittlere Transitzeit (MTT), also die Zeit, die das Kontrastmittel braucht, um das Zielgewebe vollständig zu durchfließen. Die MTT ist ein Surrogatparameter für die schwere zerebraler Mikrozirkulationsstörungen. [45] Sie korreliert bereits in der Frühphase einer aSAB (Tag 1-3) mit dem klinischen Verlauf und dem funktionellen Outcome, noch bevor typischerweise eine DCI (Tag 3-14) auftritt. [48], [90], [91] Somit ermöglicht die MTT eine Therapiebeurteilung und ist hilfreich bei der Entscheidung über eine Monitoringintensivierung oder eine Therapieeskalation. [5], [45], [92] Ein Nachteil besteht darin, dass die Schwellenwerte der MTT vom verwendeten CT, Untersuchungsprotokoll und der Datenaufbereitung abhängig sind, wodurch ein Vergleich erschwert ist. [93]

1.8 DCI - Therapie

1.8.1 Nimodipin

Nimodipin ist bisher der einzige Wirkstoff, der die DCI-Inzidenz senkt und das neurologische Outcome verbessert. [94], [95] Andere Therapien, die ebenfalls an der Vasospasmusbehandlung ansetzten, wie Magnesium- oder Clazosentangabe brachten keine Outcomeverbesserung oder führten vermehrt zu unerwünschten Wirkungen. [96]–[98][99], [100]

Obwohl Nimodipin als Calciumkanalblocker den Calciumeinstrom in glatte Muskelzellen hemmt und so eine Vasodilatation verursacht, hatte Nimodipin in Studien geringe Effekte auf den Vasospasmus und die Makrozirkulation. [94], [95] Daher wird ein aSAB spezifischer Wirkmechanismus vermutet, da Nimodipin bei anderen Erkrankungen, die eine zerebrale Ischämie auslösen, keine neuroprotektiven Effekte zeigte. [101] Es steigert die endogene Fibrinolyse, beugt so möglicherweise Mikrothromben vor und verbessert die Mikrozirkulation. [102] Hierfür spricht, dass nach endovaskulärer Gabe im Rahmen einer CTP eine deutliche Senkung der MTT messbar ist. [45], [103]

Ebenso wirkt Nimodipin neuroprotektiv, indem es eine Calciumüberladung ischämischer Neuronen und damit Exzitotoxizität verhindert. [104]–[106] Außerdem hemmt es die CSD-Entstehung, die eine DCI begünstigt. [69], [107]

In der deutschen aSAB S1-Leitlinie wird eine orale Nimodipingabe von 60mg alle vier Stunden über drei Wochen empfohlen. [24]

1.8.2 Endovaskuläre Therapie

Eine endovaskuläre Intervention bei therapierefraktären symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen stellt eine so genannte *Rescuetherapie* dar, mit dem Ziel, rechtzeitig eine reversible DCI zu behandeln, bevor ein irreversibler Infarkt mit irreversiblen neurologischem Defizit auftritt.

Problematisch an der endovaskulären Therapie ist, dass sie selbst risikobehaftet ist und die rechtfertigende Indikation zu ihrem Einsatz auf der klinischen Symptomatik einer DCI beruht, die eigentlich nicht auftreten soll. Erschwerend kommt hinzu, dass der Übergang von einer reversiblen in eine irreversible DCI fließend und oft multifaktoriell ist. Somit ist im klinischen Alltag keine objektive Risiko-Nutzen-Analyse möglich. [45]

Zur Therapie von Makrovasospasmen kann eine Ballonangioplastie durchgeführt werden, bei der die Gefäßwand mechanisch mit einem weichen Silikonballon oder einem nicht abgelösten Stent aufgedehnt wird. Die Ballonangioplastie ist auf proximale Hirngefäße wie die A. carotis interna (ACI) sowie Segmente M1 und M2 der ACM begrenzt. Ihre Komplikationsrate liegt bei circa fünf Prozent und beinhaltet das rund einprozentige Risiko von meist letalen Gefäßrupturen. [108]

Eine endovaskuläre Spasmolyse ist ebenfalls durch die intraarterielle Gabe von vasodilatativen Pharmaka wie Nimodipin, Papaverin und Nicardipin möglich, mit der auch peripher gelegene Gefäßverengungen therapiert werden, insbesondere auch die für die Mikrozirkulationsstörungen entscheidenden Vasospasmen auf der Ebene der Arteriolen. Als Komplikationen können Thrombembolien und Gefäßdissektionen auftreten. Für die Wirkstoffe Papaverin und Nicardipin ist ein plötzlicher Anstieg des intrakraniellen Drucks, teils mit Todesfolge, beschrieben. [108]

Sowohl die Ballonangioplastie als auch die endovaskuläre Nimodipingabe sind effektiv in der Behandlung eines Vasospasmus. [109] Ein Vorteil der endovaskulären Spasmolyse mit Nimodipin ist eine generalisierte Wirkung, mit der auch okkulte Perfusionsstörungen behandelt werden. [45], [48], [104]–[106]. Hierfür wird im hiesigen Institut ein Katheter im proximalen Segment der ACI positioniert, bevor zwei Nimodipin-Boli à 0,8mg langsam über fünf Minuten (Lösung in 10 ml NaCl) im Abstand von fünf Minuten injiziert werden. Ebenso wird auf der Gegenseite vorgegangen. [45]

Währenddessen erfolgt ein kontinuierliches Monitoring von Vitalparametern und Hirndruck. Im Anschluss werden mittels DSA die Zirkulationszeit gemessen und etwaige thrombembolische Komplikationen ausgeschlossen.

1.8.3 Triple-H-Therapie

Die Triple-H-Therapie ist obsolet. Sie bestand aus einer induzierten Hypertonie, Hypervolämie sowie Hämodilution und wurde zur Prophylaxe und Therapie eines Vasospasmus eingesetzt. Weder die Kombinationstherapie noch ihre einzelnen Bestandteile verbessern die CBF, jedoch treten unter ihr vermehrt erneute Blutungen, Lungenödeme und Herzversagen auf. [110]–[112]

Zur DCI-Prophylaxe sollten eine Normovolämie sowie ein arterieller Mitteldruck von über 70 mmHg aufrechterhalten werden. [24] In der Universitätsklinik Düsseldorf wird der Blutdruck hochnormal und im Einzelfall auch hypertensiv gehalten.

1.9 Geschlechtsunterschiede bei zerebrovaskulären neurologischen Notfällen

In diesem Teil werden die Geschlechtsunterschiede anderer zerebrovaskulärer neurologischer Notfälle beschrieben, bevor die Unterschiede zu der aSAB zusammengefasst werden. Obwohl es bereits große Fortschritte in ihrem Verständnis gab, gehören ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie aneurysmatische Subarachnoidalblutungen weiterhin zu den zerebrovaskulären neurologischen Erkrankungen mit der höchsten Morbidität und Mortalität. [113] Einen entscheidenden Einfluss auf Prädisposition, klinischen Verlauf und Outcome bei diesen Erkrankungen hat das Geschlecht. Allerdings sind die festgestellten Unterschiede bisher kaum untersucht worden und gelegentlich sogar widersprüchlich. [114]

1.9.1 Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall

Männer haben zwar eine höhere Schlaganfallinzidenz als Frauen, allerdings nimmt diese mit zunehmendem Alter ab. [115]–[117] So erleiden Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung insgesamt mehr Schlaganfälle als Männer und haben eine höhere Schlaganfallprävalenz. [118], [119] Die Ursache hierfür ist noch unklar und lässt sich nicht allein durch prädisponierende Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Nikotinabusus und koronare Herzerkrankung erklären. [115] Ein Faktor ist die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, die das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und auch aneurysmatische Subarachnoidalblutungen erhöhen. [120], [121] Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall wird hiervon nicht beeinflusst. Eine Hormontherapie im Rahmen der Menopause steigert ebenfalls das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls. [122] Bisher sind geschlechtsspezifische Unterschiede außerhalb der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und hormoneller Ersatztherapie wenig untersucht. Dies ist umso überraschender, da dieser Geschlechtsunterschied in der Schlaganfallanzahl vermutlich in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird. [118], [119], [123] Aber nicht nur in der Anzahl, sondern auch in der Qualität der Schlaganfälle bestehen deutliche Geschlechtsunterschiede, da Frauen ein schlechteres funktionelles Outcome sowie eine höhere Mortalitätsrate als Männer haben. [124]–[126]

Dadurch, dass Frauen im Durchschnitt fünf Jahre älter sind als Männer, wenn sie einen Schlaganfall erleiden, haben sie mehr Vorerkrankungen. Durch beide Faktoren, Alter und Vorerkrankungen, werden Schlaganfallschwere, Verlauf und Outcome maßgeblich beeinflusst. [114] Nach einem Schlaganfall sind Frauen stärker in ihrer Alltagsautonomie eingeschränkt und auf Unterstützung angewiesen. Sie haben eine niedrigere Lebensqualität, höhere Depressionsrate oder sind konstant pflegebedürftig. [123]

1.9.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Der nachfolgende Teil gibt einen Überblick über Geschlechtsunterschiede der aSAB in Epidemiologie, klinischem Verlauf und Outcome, bevor genauer Unterschiede im Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Unrupturierte Aneurysmen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Ihre Prävalenzrate ist bei Frauen im Vergleich zu Männern 1,61 in Populationen mit einem Durchschnittsalter von unter 50 Jahren und 2,2 bei einem Durchschnittsalter über 50 Jahren. [127] In der Gruppe der Patienten mit unrupturierten Aneurysmen sind multiple Aneurysmen bei insgesamt 15-30% vorhanden und sie treten ebenfalls häufiger bei Frauen auf. [4], [14] Gleiches gilt für aSAB Patienten, bei denen die Inzidenz multipler Aneurysmen bei Frauen (11-32%) fast doppelt so hoch liegt wie bei Männern (6-17%). [8], [128]

Es gibt weitere geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit, Lokalisation sowie im mittleren Alter bei der Erstmanifestation von Aneurysmen. Bei Männern sind Aneurysmen öfter an der A. communicans anterior (ACoMA) lokalisiert und sie treten früher auf (mittleres Alter 55 Jahre), während sich bei Frauen häufiger Aneurysmen der ACI in einem höheren Alter nachweisen lassen (mittleres Alter 59 Jahre). [8]

Die beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Lokalisation von unrupturierten Aneurysmen sind ähnlich bei rupturierten. Obwohl diese bei Frauen öfter an der ACI auftreten, ist die häufigste Rupturlokalisierung die A. communicans posterior (ACoMP). Bei Männern dagegen treten Aneurysmen der A. communicans anterior (ACoMA) am häufigsten auf, die auch die typische Rupturlokalisierung ist. [8]

Nur ein kleiner Teil (0,5-1,2%) der präformierten Aneurysmen rupturiert spontan und führt so zu einer aSAB. [9], [41], [129] In der aSAB-Inzidenz bestehen ebenfalls Geschlechtsunterschiede. Frauen sind im Vergleich zu allen anderen Schlaganfallarten deutlich häufiger betroffen als Männer und haben ein 1,24-fach höheres Risiko als Männer. [4], [6], [8], [9], [130] Dies liegt nicht nur daran, dass Aneurysmen bei Frauen öfter als multiple Aneurysmen auftreten, sondern ferner daran, dass sie ein doppelt so hohes Rupturrisiko (relatives Risiko 2,1) haben. [8], [131], [132] Als pathophysiologische Grundlage für diese Unterschiede wird vermutet, dass ein postmenopausaler Östrogenabfall das vaskuläre Remodeling einschränkt, wodurch Gefäßwände vulnerabler für hämodynamischen Stress werden. [8], [121]

Eine Östrogensubstitution reduziert das Risiko für die Neubildung von Aneurysmen sowie ihre Ruptur und unterstützt die These, dass ein postmenopausaler Abfall prädisponierend ist. [133]–[135] Ebenso korreliert die erhöhte Prävalenz von Aneurysmen und ihrer Ruptur zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr von Patientinnen mit einem postmenopausalen Abfall des Östrogenspiegels. [8]

Weitere Unterschiede bestehen in den Risiken für eine aSAB. Für Männer wurde ein stattgehabter Herzinfarkt, frühzeitiger Schlaganfall der Mutter und Hypercholesterinämie als Risikofaktoren identifiziert, die stärker mit dem Auftreten einer aSAB korrelieren als mit kardiovaskulären Erkrankungen. [11] Protektive Faktoren für Frauen sind ein höheres Alter bei der Geburt des ersten Kindes und eine späte Menopause. [136]

Bei der klinischen Präsentation wird deutlich, dass Frauen nicht nur deutlich öfter an Kopfschmerzen leiden als Männer, sondern sich auch aufgrund der Stärke ihrer Kopfschmerzen häufiger in ärztliche Behandlung begeben. [137] In diesen Fällen muss sicher eine aSAB als mögliche Ursache ausgeschlossen werden.

Einige Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aneurysma- und aSAB-Therapie zeigen. So werden nicht-rupturierte Aneurysmen von Frauen früher endovaskulär oder operativ behandelt als die von Männern. [138] Die Aufnahme von aSAB-Patientinnen an einem Wochentag korreliert ebenfalls mit einer frühzeitigen Therapie, die eine Entlassung ohne wesentliche bleibende neurologische Defizite wahrscheinlicher macht. [128]

1.10 Ziele der Arbeit

Zusammenfassend sind Überlebende der akuten Phase einer aSAB am stärksten durch eine DCI gefährdet, welche die Hauptursache für einen kritischen Verlauf mit persistierendem neurologischem Defizit oder Tod sind. [32], [35], [47] Tritt eine therapierefraktäre DCI auf, wird als letztes therapeutisches Mittel eine endovaskuläre Spasmolyse durchgeführt. Diese Dissertation hat das Ziel, das Ansprechen auf diese *Rescuetherapie* in Abhängigkeit vom Geschlecht zu untersuchen.

Die Subarachnoidalblutung ist die einzige Schlaganfallart, von der Frauen alterskorrigiert häufiger als Männer betroffen sind. Neben einem doppelt so hohen Rupturrisiko bestehen Unterschiede in der Aneurysmahäufigkeit, Lokalisation, Alter bei Erstmanifestation und Blutungslokalisierung. [6], [8], [9], [131], [132]

Trotz großer individueller und gesamtgesellschaftlicher Belastungen durch SAB-assoziierte Mikrozirkulationsstörungen ist ihre Therapie mit der endovaskulären Spasmolyse bisher wenig erforscht. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für zerebrale Zirkulationsstörungen und konsekutive DCI haben. [55], [56]

Diese Arbeit soll zu einem besseren Verständnis und einer zukünftigen Therapieoptimierung beitragen und helfen, folgende Forschungsfragen zu beantworten:

Gibt es in Abhängigkeit vom Geschlecht Unterschiede im kurz- und langfristigen Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse bei zerebralen Mikrozirkulationsstörungen nach einer aSAB? Dabei ist eine Differenzierung zwischen kurz- und langfristigem Ansprechen wichtig.

- 1) Kurzfristiges Ansprechen
 - a) Wie effektiv senkt die Spasmolyse die MTT?
 - b) Welchen Einfluss hat die Zeitspanne zwischen Spasmolyse und CTP auf die MTT-Senkung?
- 2) Langfristiges Ansprechen
 - a) Besteht ein Zusammenhang zwischen der postinterventionellen MTT und dem funktionellen Outcome? Welchen Einfluss hat die Differenz zwischen prä- und postinterventioneller MTT?

Die Fragen basieren auf den folgenden Hypothesen:

- 1) Kurzfristiger Effekt
 - a) Frauen sprechen schwächer als Männer auf eine endovaskuläre Spasmolyse an.
 - b) Eine spätere postinterventionelle CTP führt zu höheren MTT-Werten und geringeren MTT-Senkung, da der kurzfristige Nimodipineffekt nicht mehr nachweisbar ist.
- 2) Langfristiger Effekt
 - a) Hohe postinterventionelle MTT-Werte führen zu einem schlechteren funktionellen Outcome.

2. Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde ein positives Ethikvotum (Studennummer 6175R, Registrierung ID 2017 10 4474) zur retrospektiven Auswertung der vorliegenden aSAB-Patientendaten erteilt. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert und dann im Rahmen dieser Promotionsstudie ausgewertet.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Daten aller volljährigen Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Januar 2016 aufgrund einer aSAB im Universitätsklinikum Düsseldorf hospitalisiert waren (n=620) und durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit einer endovaskulären Spasmolyse behandelt wurden (n=117).

Ausgeschlossen aus der Analyse wurden Patienten, wenn eine einseitige Spasmolyse (n=26) oder eine Ballonangioplastie (n=12) durchgeführt wurde und vorliegende Daten unvollständig bzw. nicht auszuwerten waren (n=19). Somit wurden die Daten von 60 Patienten ausgewertet.

Die Indikation zur endovaskulären Spasmolyse wurde aus einer Zusammenschau der klinischen Symptomatik sowie CTP-, TCD- und DSA-Befunden gestellt. Zur Behandlung wurden „2 Boli à 0,8 mg Nimodipin im Abstand von 5 Minuten jeweils langsam über 5 Minuten (Lösung in 10 ml NaCl) in beide ACI injiziert“. [45]

2.1.2 Untersuchungszeitpunkte

Die CTP nach aSAB werden am Universitätsklinikum Düsseldorf nach folgendem Schema durchgeführt: Am ersten oder zweiten Tag nach der Aneurysmaversorgung mittels neurochirurgischem Clipping oder endovaskulärem Coiling erfolgt eine CTP. Die erhobenen Daten dienen als Referenz für weitere CTP-Untersuchungen am dritten bis vierten und am neunten bis elften Tag.

Besonders ab dem dritten Tag nach aSAB besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrale Mikrozirkulationsstörungen. [45], [54], [61]–[63] Besteht ein klinischer Verdacht aufgrund einer Verschlechterung des Bewusstseinszustandes oder eines neurologischen Defizits, wird eine weitere CTP durchgeführt. Vorher kann auch der klinische Verdacht dopplersonographisch mit Hilfe des Lindegaard-Index erhärtet werden, der indirekt die Diagnose eines peripheren Vasospasmus ermöglicht. [84]

Bei manifesten zerebralen Mikrozirkulationsstörungen wird anhand der erhobenen Daten die rechtfertigende Indikation zur endovaskulären Spasmolyse gestellt. Zur Risiko-Nutzen-Abwägung dieser invasiven Maßnahme können die MTT-Schwellenwerte (siehe Abschnitt 2.3) herangezogen werden. Einen Tag nach der endovaskulären Spasmolyse erfolgt eine Therapiekontrolle mittels CTP.

2.2 Grundlagen und Ablauf der CT-Perfusionsuntersuchung

2.2.1 CT-Untersuchungsprotokoll

Die in dieser Studie verwendeten Perfusionsdatensätze wurden mit einem 4-Zeilen-CT (Siemens SOMATOM Volume Zoom, Erlangen) akquiriert. Zur Verminderung der Strahlenexposition wurde die Röhrenspannung auf 80 kV und das Röhrenstrom-Zeit-Produkt auf 120 mAs reduziert. Mit einer Verkürzung der Messzeit auf 35 Sekunden (von 50 Sekunden nach Herstellervorgaben) bei einer Messung pro Sekunde konnte die Strahlenexposition weiter gesenkt werden. [45]

Die Schichtführung der Aufnahmen ist in Höhe der Cella media der Seitenventrikel und parallel zur sogenannten Deutschen Horizontalen. Diese ist definiert als Ebene, die durch den tiefsten Punkt des Orbitabodens und den höchsten Punkt des äußeren Gehörgangs verläuft. Zur Beurteilung der Hirnperfusion werden zwei Schichten mit einer Dicke von 10 mm berechnet, wodurch die Territorien der hirnersorgenden Arterien, ihre Grenzzonen und die Endstromgebiete der lenikulostriatären sowie Thalamus-perforierenden Äste erfasst werden. [45]

Drei Sekunden nach Beginn der CT-Akquisition wird ein 30 ml Kontrastmittelbolus (Bracco IMERON® 400 mg Iod/ml, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussrate von 5 ml pro Sekunde über eine cubital-liegende periphere Venenverweilkanüle mit einem Durchmesser von maximal 18 Gauge oder einen zentralvenösen Zugang injiziert. Dieser Injektion folgt eine sofortige Injektion von 30 ml NaCl mit einer Flussrate von 5 ml pro Sekunde, um das Kontrastmittel vorzutreiben. Durch die rasche Injektion und hohe Jodkonzentration flutet der Kontrastmittelbolus kurz und großvolumig an, wodurch das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert wird. [45]

2.2.2 Aufbereitung der CT-Perfusionsparameter

Die Berechnung der Perfusionsparameter MTT, CBF, CBV und der Zeit bis zum maximalen Anfluten des Kontrastmittels (T_{max}) erfolgt mit der Software STROKETOOL-CT (Version 2.0, H.-J. Wittsack, Digital Image Solutions, Frechen, Deutschland), die nach möglichst automatisierter Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF) Parameterbilder für diese Perfusionsparameter erstellt.

Um diese Parameterbilder statistisch auszuwerten, wird eine automatische Bildanalyse mit Hilfe der Software AngioTux CT 2D (ECCET 2006, Beck A., Aurich V., Langenfeld, Deutschland) durchgeführt.

Diese markiert automatisch den Analysebereich (region of interest, ROI), der als ein einen Zentimeter breites Band entlang des Kortex alle Territorien der supratentoriellen Gefäße enthält. Um eine Verfälschung der Perfusionsanalyse durch nicht durchblutete Bereiche zu vermeiden, wird ein Sicherheitsabstand von 2 mm zur Schädelkalotte gewahrt, damit die äußeren Liquorräume ausgeschlossen werden. Der Sinus sagittalis superior sowie die rostrale Falx cerebri werden ebenfalls ausgespart. Der Analysebereich kann bei Bedarf manuell korrigiert werden. Das Auslesen des Analysebereichs erfolgt im Uhrzeigersinn mit rechts okzipitalem, paramedianem Beginn.

Die berechneten Perfusionsparameter werden alle 2° über einen Sektor von 10° gemittelt, um so Rauscheffekte zu vermindern. Pro Perfusionsparameter werden so insgesamt 180 Messwerte bzw. jeweils 90 pro Hemisphäre ermittelt, die sich den Grenzzonen und Territorien hirnersorgender Gefäße zuordnen lassen. Mit den so aufbereiteten Perfusionsparametern ist dann eine statistische Auswertung der Hirnperfusion möglich. [45]

2.3 MTT-Schwellenwerte

Die Kategorisierung der MTT-Schwellenwerte basiert auf einer früheren Arbeit. Die mediane MTT eines Normalkollektivs liegt bei 2,7 Sekunden (Standardabweichung σ 0,21s) und wurde anhand der Perfusionsdaten eines virtuellen Patientenkollektivs, bei denen die gesunde Hemisphäre gespiegelt wurde, berechnet. [45]

Es wurde festgelegt, dass die Mittelwert $MTT \pm$ zwei Standardabweichungen noch als normal anzusehen ist. Dieser Bereich liegt zwischen 2 bis 3,4 Sekunden. Im Bereich der hochnormalen MTT ($\geq 3,4 - 4,1$ s) besteht vermutlich eine unkritische Perfusionsstörung, die sich mit Zunahme der MTT manifestiert (s. Abbildung 1). Bislang ist unklar, ob diese geringe Erhöhung bereits mit einem schlechteren Outcome korreliert.

Ab einer mittleren MTT von 4,1 Sekunden liegt eine kritische Perfusionsstörung vor, die zu Untergang des Hirngewebes und somit zu einem schlechtem Outcome führen kann. Die MTT kann als Surrogatparameter für zerebrale Mikrozirkulationsstörungen bzw. DCI verwendet werden. [45], [91]

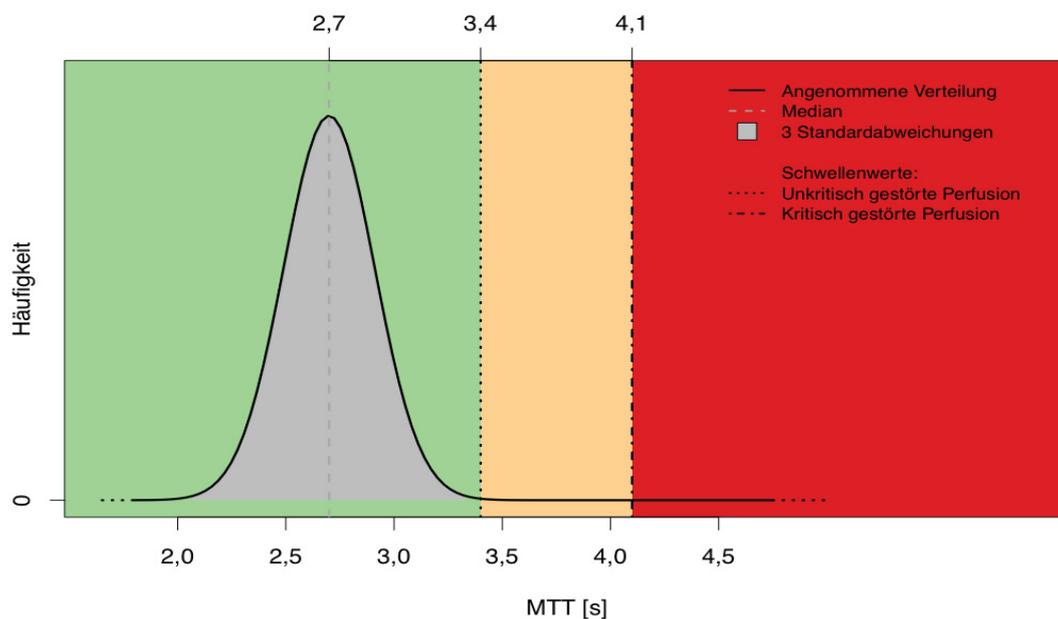


Abbildung 1 - Definition Schwellenwerte MTT, Abbildung von C. Rubbert [45], [139]

Da es keine Veränderungen beim verwendeten Computertomographen, Untersuchungsprotokoll und der Datenaufbereitung seit der vorangegangenen Arbeit gab, können die MTT-Schwellenwerte verwendet werden.

2.4 Klinischer Verlauf und funktionelles Outcome

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs und des funktionellen Outcomes wird die modified Rankin Scale (mRS) verwendet (s. Tabelle 4). [140] Diese Skala stellt ein etabliertes, valides Maß für den Grad der Behinderung und Hilfsbedürftigkeit nach Schlaganfällen dar. [141], [142] Sie wurde zur Evaluierung des funktionellen Outcomes in der internationalen Subarachnoidalblutungsstudie (ISAT) genutzt, die unter anderem das Outcome nach neurochirurgischem Clipping und endovaskulärem Coiling vergleicht. [143]

Anhand des mRS-Scores wurden vier Gruppen gebildet, um sicherzustellen, dass auch im späteren Vergleich zwischen Frauen und Männern eine ausreichende Anzahl von Patienten in jeder Gruppe erfasst ist. Diese sind gegliedert nach Patienten mit keinen relevanten Einschränkungen (mRS 0/1), leichten Einschränkungen (mRS 2/3) und schweren Einschränkungen (mRS 4/5) im Alltag sowie nach Verstorbenen (mRS 6).

modifizierte Rankin Scale		
Grad der Behinderung		Beschreibung
0	keine	vollständige Erholung, keine Beschwerden
1	keine signifikante Beeinträchtigung	selbstständiges Ausführen aller Alltagsaktivitäten, obwohl leichte Beschwerden bestehen
2	leichte Behinderung	selbstständige Lebensführung, obwohl nicht alle Alltagsaktivitäten wie vor der Erkrankung ausgeübt werden können
3	mittelgradige Behinderung	Hilfe wird im Alltag benötigt, selbstständiges Laufen ist möglich
4	schwere Behinderung	ausgeprägte Hilfsbedürftigkeit, Patienten sind auf Unterstützung bei der Körperpflege und im Alltag angewiesen, selbstständiges Laufen ist unmöglich
5	sehr schwere Behinderung	Patienten sind bettlägerig und auf eine permanente Betreuung mit Hilfe bei allen Alltagsaktivitäten angewiesen, es besteht Inkontinenz
6	Tod	Ableben in Folge der aSAB

Tabelle 4 - Modified Rankin Scale (mRS) [140]

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung von 76 endovaskulären Spasmolysen an 60 Patientinnen und Patienten wird mit der Software SPSS (IBM® SPSS® Version 25 für Mac OS, 2017) durchgeführt.

Die deskriptiven Statistiken charakterisieren das Patientenkollektiv im Hinblick auf das Alter, die Geschlechtsverteilung, aSAB-Schwere (Fisher-Grad, WFNS-Score), Aneurysmalokalisation, mittlere MTT-Werte vor und nach Spasmolyse sowie das Outcome nach sechs Monaten anhand der mRS.

Die MTT bietet sich für die Analyse des kurzfristigen Ansprechens auf die endovaskuläre Spasmolyse an, da sie ein quantifizierbarer Surrogatparameter für das Vorliegen einer zerebralen Mikrozirkulationsstörung ist. [91] Genauer betrachtet werden die prä- und postinterventionellen MTT-Werte sowie ihre absolute und prozentuale Differenz. Ebenso wird die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten MTT ausgewertet nach den Gruppen der Patienten, die eine physiologische Perfusion ($MTT < 3,4s$), unkritische ($MTT \geq 3,4 < 4,1s$) sowie kritische Perfusionsstörung ($MTT \geq 4,1s$) aufwiesen.

Verwendet wird die mittlere MTT, um die Hirnrindenperfusion insgesamt zu erfassen und um umschriebene lokale Mikrozirkulationsstörungen nicht überzugewichten, was bei der maximalen MTT geschehen würde. Ausgewertet werden CTP-Kontrollen, die 24 bis 72 Stunden nach endovaskulärer Spasmolyse gewonnen wurden, um mittel- bis längerfristige Effekte zu bewerten. CTP-Perfusionsuntersuchungen bis 24 Stunden nach endovaskulärer Spasmolyse wurden bewusst aus der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso wird die Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der CTP und dem postinterventionellen MTT-Wert untersucht.

Zur Beurteilung des funktionellen Outcomes wird der mRS-Wert sechs Monate nach Entlassung herangezogen und auf einen Zusammenhang mit der präinterventionellen sowie postinterventionellen MTT bzw. ihrer Differenz geprüft. Die mRS-Werte wurden durch PD Dr. K. Beseoglu, Leiter der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf, erhoben und zur Verfügung gestellt. Bei acht Patienten lagen keine mRS-Werte vor, da diese den Akten der Klinik für Neurochirurgie nicht zu entnehmen waren. Zum Beispiel stellten sich die Patienten zu Nachsorgeterminen nicht mehr vor.

Alle Ergebnisse werden für das gesamte Patientenkollektiv betrachtet sowie nach Patientengeschlecht aufgeteilt und verglichen.

Zur Beschreibung metrischer Variablen werden in den Tabellen folgende Größen verwendet: Anzahl (n), Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (σ), Extrema (Minimum und Maximum), Quartile (25. und 75. Perzentil) und Median. Die Verteilung kategorialer Daten wird mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Ob eine Normalverteilung einer metrischen Variablen von unabhängigen Gruppen vorliegt, wurde zuerst mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Falls die Normalverteilungsannahme bestätigt wurde ($p\text{-Wert} \geq 0,05$), kam im Anschluss ein t-Test und bei mehr als zwei Gruppen ein F-Test zur Anwendung. Bei Ablehnung der Normalverteilungsannahme wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Um die Häufigkeitsverteilung einer kategorialen Variablen von unabhängigen Gruppen zu vergleichen, wurde der exakte Test nach Fisher genutzt. Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilungen einer kategorialen Variablen von zwei abhängigen wurde der Randhomogenitätstest verwendet. Weil von einem linearen Zusammenhang der untersuchten Variablen a priori nicht ausgegangen werden konnte, wurde zur Quantifizierung von Zusammenhängen zweier metrischer Variablen Spearmans Rangkorrelationseffizient eingesetzt.

Alle Tests wurden zweiseitig gerechnet. Aufgrund einer rein explorativen Analyse werden die p-Werte rein deskriptiv interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1 Deskription des Patientenkollektivs

Mit den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 60 Patienten selektiert, die mindestens eine bilaterale, medikamentöse endovaskuläre Spasmyse mit Nimodipin aufgrund von therapierefraktären zerebralen Mikrozirkulationsstörungen in Folge einer aSAB erhalten haben.

Die Geschlechterverteilung liegt bei 28 Frauen zu 32 Männern, somit sind 47,7% der Patienten weiblich und 53,3% männlich (s. Abbildung 2).

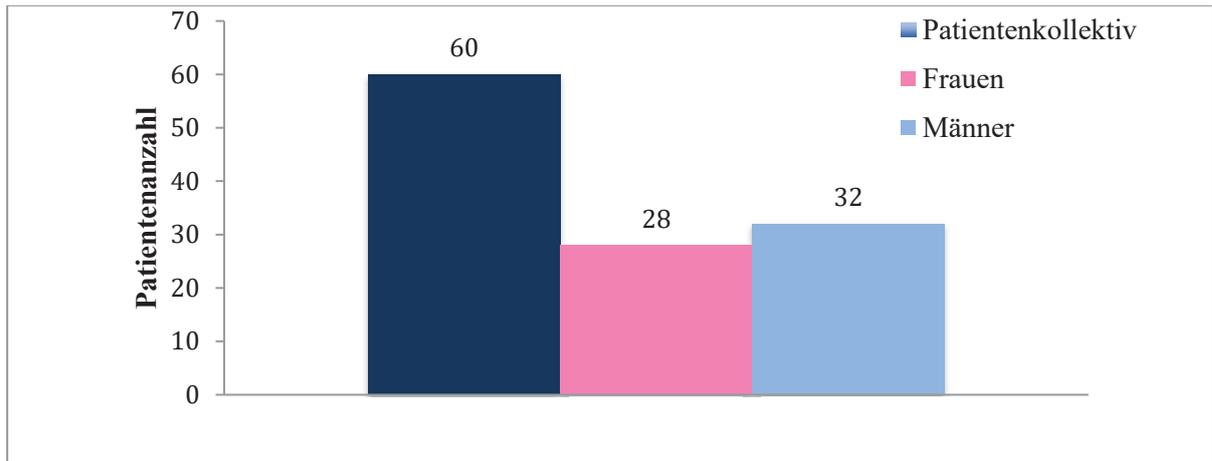


Abbildung 2 – Patientenanzahl und Geschlechterverteilung

Obwohl Frauen laut einer Metaanalyse von de Rooji et al. eine um 1,24:1 erhöhte Inzidenz für eine aSAB haben, sind sie im ausgewerteten Patientenkollektiv weniger stark vertreten. [6] Mit dem hier vorhandenen Verhältnis weiblich zu männlich von 0,88:1 ist die Geschlechterverteilung nicht erwartungsgemäß, jedoch ist zu berücksichtigen, dass vor Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien die Geschlechterverteilung bei 1,54:1 lag. Ebenso liegen ausschließlich die Daten endovaskulärer Spasmyosen vor, für welche die allgemeine Geschlechterverteilung nicht bekannt ist.

3.1.1 Alter

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs von 51,2 Jahren entspricht der weltweit hohen Inzidenz in dieser Altersgruppe. Die Altersverteilung ist in Tabelle 5 gelistet.

Alter bei aSAB	gesamt	weiblich	männlich
Minimum (Min.)	32	32	32
Mittelwert (Mittel)	51,2	52,9	49,7
Median	50	51	49
Maximum (Max.)	76	76	71
Standardabweichung (σ)	10,6	11,7	9,4

Tabelle 5 – Deskription Alter bei aSAB

Laut Literatur sind Männer vom 25. bis zum 45. Lebensjahr häufiger als Frauen betroffen. [6] Im untersuchten Patientenkollektiv trifft dies auf die Gruppe der 25- bis 45-Jährigen (n=18 Patienten) zu, von denen 61% männlich und 39% weiblich sind. Über dem 55. Lebensjahr haben Frauen eine höhere Inzidenz als Männer. [6] Dies gilt nicht für die über 55-Jährigen des Kollektivs (n=19), da 53% männlich und 47% weiblich sind, obwohl ein höherer Frauenanteil zu erwarten wäre. [6] Ein Grund hierfür kann sein, dass ausschließlich Daten von spasmodysierten Patienten berücksichtigt und Daten eines relativ kleinen Patientenkollektivs untersucht wurden. Im Gesamtkollektiv der aSAB-Patienten (n=620) sind 65% Frauen (n=404) und 35% Männer (n=216). Die genaue Altersverteilung des untersuchten spasmodysierten Patientenkollektivs ist in Abbildung 3 visualisiert.

Es liegt kein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen im untersuchten Patientenkollektiv vor (p=0,241).

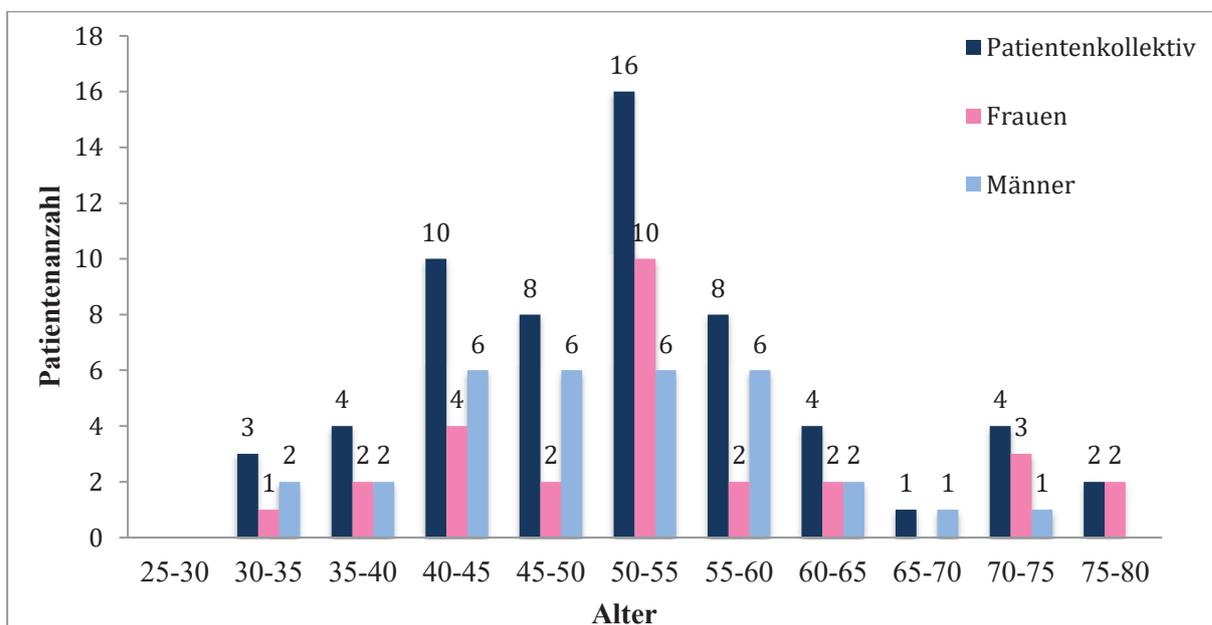


Abbildung 3 – Altersverteilung

3.1.2 Fisher-Grad

Die Häufigkeitsverteilung des modifizierten Fisher-Grades ist für das untersuchte Kollektiv in Tabelle 6 und der darauffolgenden Abbildung 4 dargestellt.

Fisher-Grad		0	1	2	3	4	Summe
gesamt	n	2	7	6	27	18	60
	%	3,33%	11,67%	10%	45%	30%	100%
weiblich	n	0	4	2	13	9	28
	%	0%	14,29%	7,14%	46,43%	32,14%	100,0%
männlich	n	2	3	4	14	9	32
	%	6,25%	9,38%	12,5%	43,75%	28,13%	100%

Tabelle 6 - Geschlechterverteilung Fisher-Skala

Der modifizierte Fisher-Grad lag im Median für das Patientenkollektiv sowie für Männer und Frauen bei 3. Hochgradige Subarachnoidalblutungen (modifizierter Fisher-Grad ≥ 3) erlitten drei Viertel der Patienten. Da diese mit einem erhöhten symptomatischen Vasospasmusrisiko ($\geq 34\%$) im Sinne der initialen Publikation einhergehen, ist die hohe Anzahl im untersuchten Patientenkollektiv nicht überraschend. [25] Die Geschlechterverteilung ist ähnlich bei den einzelnen Fisher-Graden und ist Tabelle 6 sowie Abbildung 4 zu entnehmen.

Es bestehen keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des modifizierten Fisher-Grades ($p=0,628$).

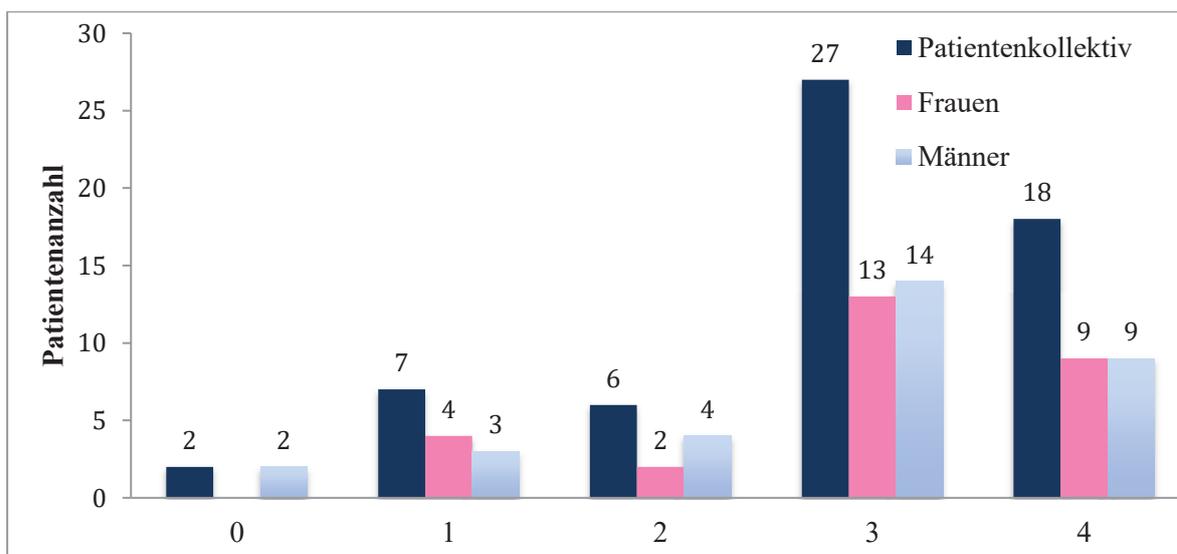


Abbildung 4 - Verteilung Fisher Grad

3.1.3 WFNS-Score

Die Verteilung des WFNS-Scores ist in Tabelle 7 sowie Abbildung 5 dargestellt.

WFNS-Score		I	II	III	IV	V	Summe
gesamt	n	19	18	5	7	11	60
	%	31,67%	30,0%	8,33%	11,67%	18,33%	100,0%
weiblich	n	6	10	2	3	7	28
	%	21,4%	35,7%	7,1%	10,7%	25,0%	100,0%
männlich	n	13	8	3	4	4	32
	%	40,6%	25,0%	9,4%	12,5%	12,5%	100,0%

Tabelle 7 - Geschlechterverteilung WFNS-Score

Der WFNS-Score liegt für das gesamte Patientenkollektiv im Median bei 2 und ist für Frauen und Männer gleich. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des WFNS-Scores sind statistisch nicht signifikant ($p=0,194$).

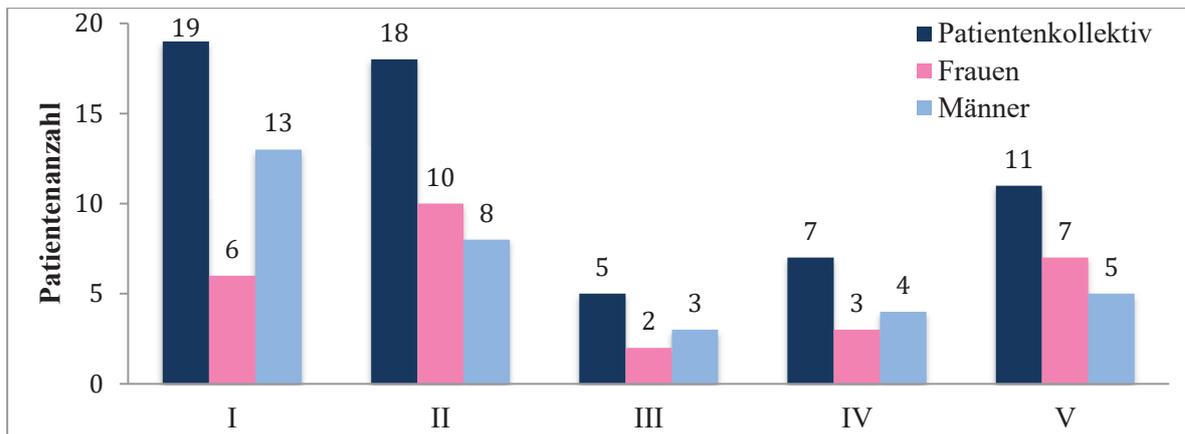


Abbildung 5 – Häufigkeitsverteilung WFNS-Score

3.1.4 Lokalisationen der aSAB

Die detaillierte Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen der rupturierten Aneurysmen ist in Tabelle 8 gelistet und Abbildung 6 visualisiert diese.

Die drei häufigsten Lokalisationen sind insgesamt A. communicans anterior (46,7%), A. cerebri media (18,3%) und A. communicans posterior (16,7%). Unterteilt nach dem Patientengeschlecht sind diese bei Frauen am häufigsten der A. communicans posterior (35,7%), A. communicans anterior (28,6%), A. cerebri media (17,9%) und bei Männern der A. communicans anterior (62,5%), A. cerebri media (18,8%) sowie dem Carotis T (9,4%) zuzuordnen.

aSAB Lokalisation		gesamt	weiblich	männlich
A. communicans anterior (AComA)	n	28	8	20
	%	46,7%	28,6%	62,5%
A. cerebri media (ACM)	n	11	5	6
	%	18,3%	17,9%	18,8%
A. communicans posterior (AComP)	n	10	10	0
	%	16,7%	35,7%	0,0%
Carotis T (ACI)	n	3	0	3
	%	5,0%	0,0%	9,4%
A. basilaris (BA)	n	3	2	1
	%	5,0%	7,1%	3,1%
A. cerebri posterior (ACP)	n	2	1	1
	%	3,3%	3,6%	3,1%
A. vertebralis (VA)	n	2	1	1
	%	3,3%	3,6%	3,1%
A. cerebelli inferior posterior (PICA)	n	1	1	0
	%	1,7%	3,6%	0,0%
gesamt	n	60	28	32
	%	100%	100%	100%

Tabelle 8 - Lokalisation der rupturierten Aneurysmen

Die vorliegende Verteilung ist typisch, da bei Frauen am häufigsten Aneurysmen der A. communicans posterior rupturieren, während es bei Männern Aneurysmen der A. communicans anterior sind. [8] So entfallen alle Aneurysmen der A. communicans posterior auf Frauen (100%). Im Vergleich dazu hatten Männer mehr als doppelt so viele Aneurysmen der A. communicans anterior (71,4%) und ausschließlich Carotis T (100%) Aneurysmen. Bei den Häufigkeiten von A. cerebri media-Aneurysmen sind beide Geschlechter ähnlich häufig (45,5% zu 54,5%) betroffen. Aneurysmen der restlichen Lokalisationen (A. basilaris, A. cerebri posterior, A. vertebralis, A. cerebelli inferior posterior) waren selten vertreten ($n \leq 3$). Für die Unterschiede in der aSAB-Lokalisation besteht eine tendenzielle Signifikanz ($p=0,060$).

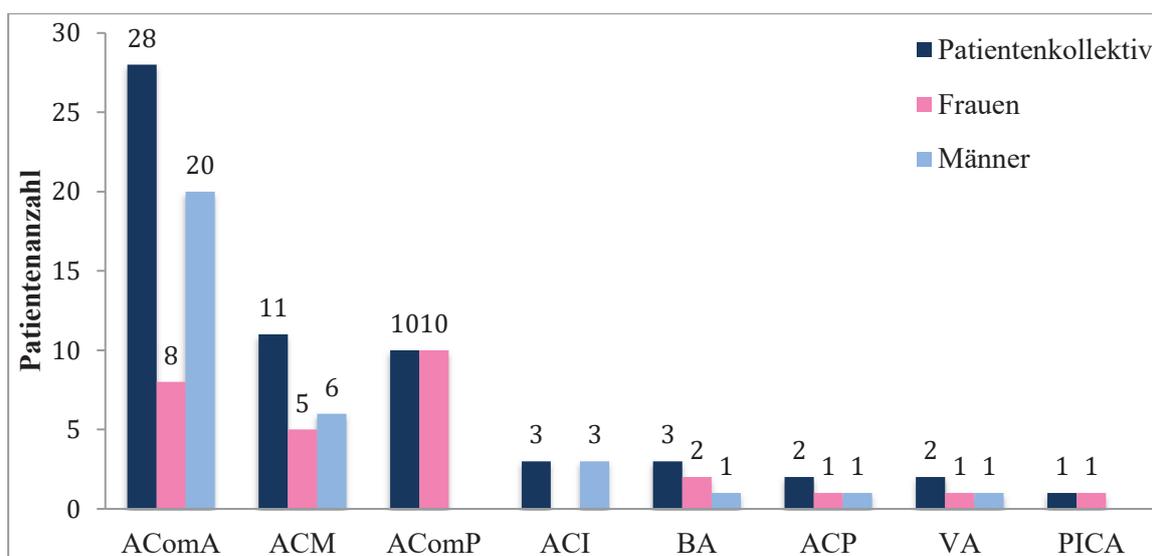


Abbildung 6 - Lokalisation der rupturieren Aneurysmen

3.1.5 Therapie der aSAB

Die okklusive Therapie der aSAB war bei 37 Patienten (61,7%) ein operatives Clipping und bei 22 Patienten (36,7%) ein endovaskuläres Coiling. Es bestehen keine Unterschiede (t-test, $p=0,411$) in der Versorgung von Frauen und Männern (s. Tabelle 9, Abbildung 7). Eine Ausnahme stellt ein Mann dar, der in Folge eines endovaskulären Coilings noch ein operatives Clipping erhielt.

Therapie		gesamt	weiblich	männlich
operatives Clipping	n	37	16	21
	%	61,7%	61,7%	65,6%
endovaskuläres Coiling	n	22	12	10
	%	36,7%	42,9%	31,3%
endovaskuläres Coiling operatives Clipping	n	1	0	1
	%	1,7%	0%	3,1%
gesamt	n	60	28	32
	%	100%	100%	100%

Tabelle 9 - Verteilung Aneurysmathherapie

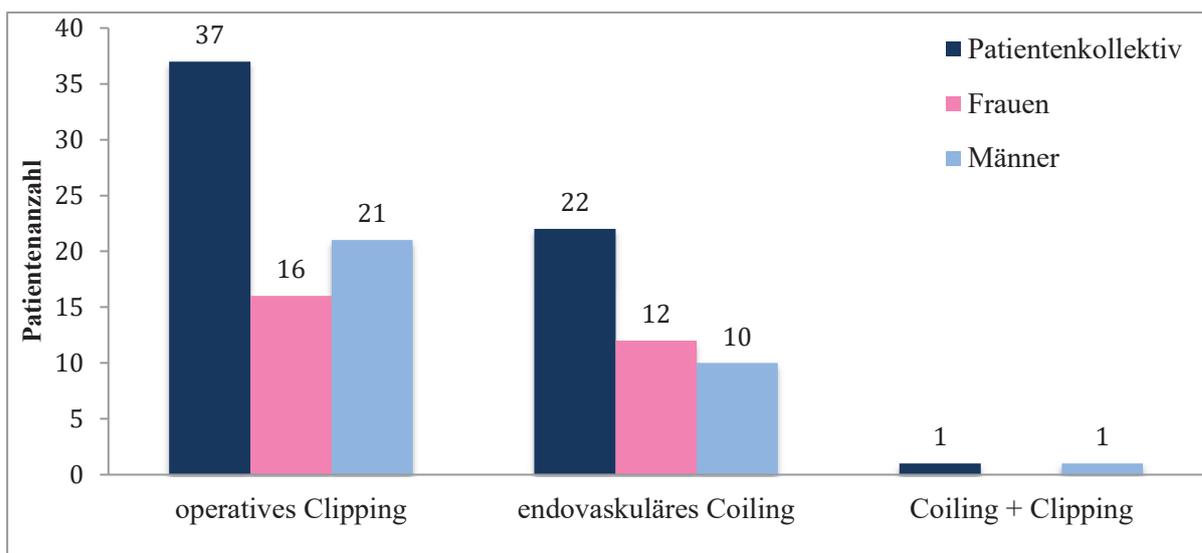


Abbildung 7 – Häufigkeitsverteilung aSAB-Therapie

3.1.6 Endovaskuläre Spasmolysen

Bei den erfassten 60 Patienten wurden 76 endovaskuläre Spasmolysen durchgeführt und ausgewertet, die im Mittel 6,92 Tage nach aSAB stattfanden (s. Tabelle 10). Geschlechtsspezifische Unterschiede für den Zeitpunkt der endovaskulären Spasmolyse (t-test, $p=0,968$) sowie dem der präinterventionellen (t-test, $p=0,941$) und postinterventionellen CTP (t-test, $p=0,957$) bestehen nicht. Die Zeitspanne bis zu der präinterventionellen CTP, der Spasmolyse und der postinterventionellen CTP ist in Tabelle 10 für das gesamte Patientenkollektiv sowie Frauen und Männer aufgeführt.

Zeitpunkt	prä. CTP			Spasmolyse			post. CTP		
	gesamt	♀	♂	gesamt	♀	♂	gesamt	♀	♂
Minimum (Min.)	0	0	0	0	0	1	2	3	2
Mittelwert (Mittel)	6,64	6,69	6,61	6,92	6,94	6,90	9,51	9,54	9,49
Median	7	7	5	7	7	6	9	10	9
Maximum (Max.)	18	17	18	18	17	18	21	20	21
Standardabweichung (σ)	4,40	4,57	4,29	4,30	4,43	4,25	4,34	4,41	4,33

Tabelle 10 - Zeitpunkt der präinterventionellen CTP, endovaskulären Spasmolyse und postinterventionellen CTP in Tagen nach der aSAB, (gesamt $n=76$, ♀ $n=35$, ♂ $n=41$)

Abbildung 8 veranschaulicht die mittlere Dauer in Tagen nach aSAB bis zu der präinterventionellen CTP, der Spasmolyse sowie der postinterventionellen CTP.

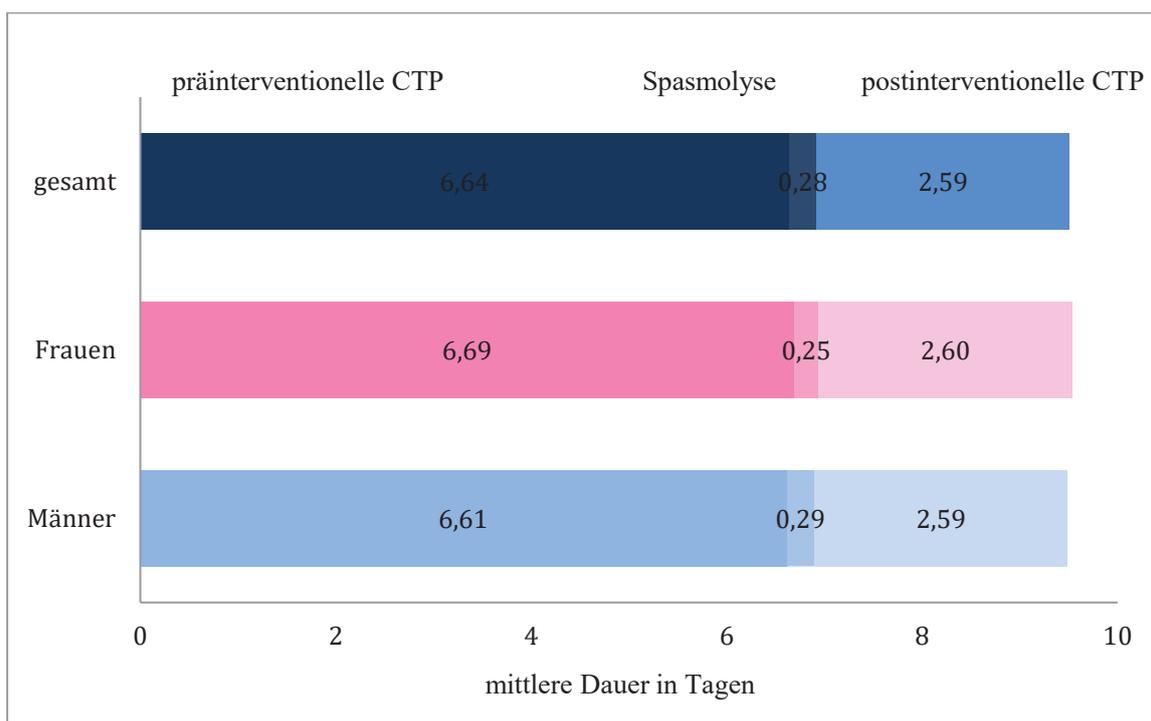


Abbildung 8 –Mittlere Dauer in Tagen nach aSAB bis zur präinterventionellen CTP, Spasmolyse und postinterventionellen CTP für das Gesamtkollektiv, Frauen und Männer

In Tabelle 11 ist gelistet, welche Anzahl von Patienten einmal bzw. mehrfach eine endovaskuläre Spasmolyse erhalten hat. Die Häufigkeitsverteilung ist ebenfalls in Abbildung 9 visualisiert. Beispielsweise haben 49 Patienten einmal eine Spasmolyse erhalten und sieben zweimal. Ebenso ist die Geschlechterverteilung dargestellt. So haben 23 Frauen und 26 Männer einmalig eine Spasmolyse bekommen und 3 Frauen und 4 Männer zweimal. Von den vorliegenden 76 Spasmolysen erfolgten 35 bei Frauen (46,1%) und 41 bei Männern (53,9%).

Anzahl Spasmolysen		1	2	3	4	Summe
gesamt	n	49	7	3	1	60
	%	81,67%	11,67%	5%	1,67%	100%
weiblich	n	23	3	2	0	28
	%	82,14%	10,71%	7,14%	0%	100,0%
männlich	n	26	4	1	1	32
	%	81,25%	12,50%	3,13%	3,13%	100%

Tabelle 11 - Häufigkeitsverteilung endovaskuläre Spasmolysen

Im untersuchten Kollektiv haben über 80% der Patienten einmalig eine Spasmolyse erhalten und es bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Geschlechterverteilung (t-test, $p=0,454$). Eine Ausnahme stellt ein Mann dar, der viermal spasmodisiert wurde.

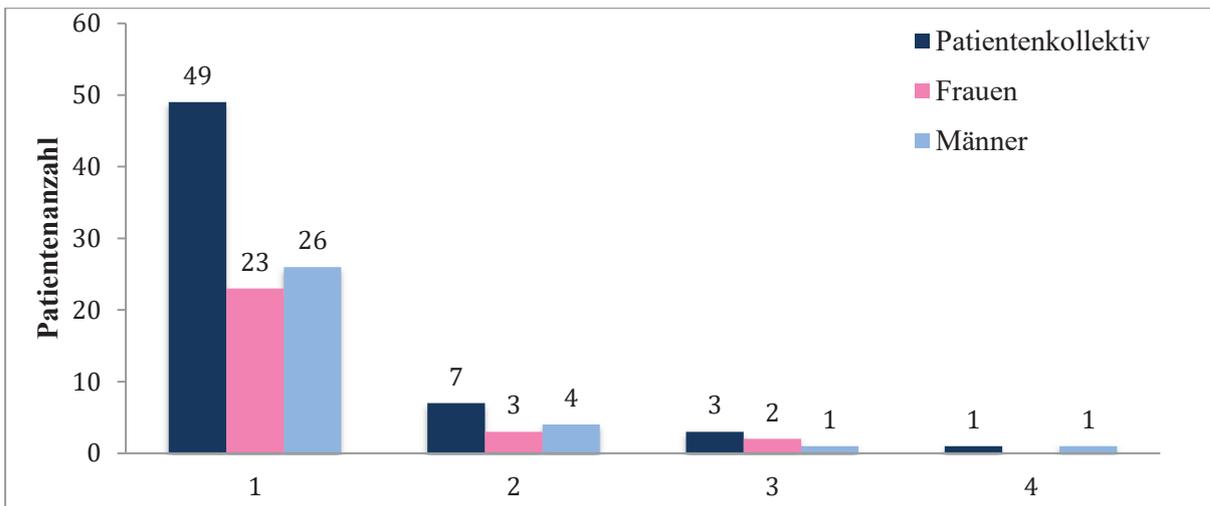


Abbildung 9 –Häufigkeitsverteilung der Anzahl der endovaskulären Spasmolyse

3.2 Kurzfristiges Ansprechen auf die endovaskuläre Spasmolyse

3.2.1 Absolute und relative MTT-Veränderungen des Patientenkollektivs

In die Auswertung wurden CTP-Untersuchungen 24 bis 72 Stunden nach endovaskulärer Spasmolyse mit einbezogen. In Tabelle 12 sind die mittleren prä- und postinterventionellen MTT-Werte sowie ihre absolute und prozentuale Differenz gelistet.

MTT		n	Mittel	σ	Min	1.Quart.	Median	3.Quart.	Max
gesamt	prä	76	3,98	0,86	2,1	3,4	4,0	4,5	7,0
	post		3,40	0,76	1,5	3,0	3,3	3,8	5,3
	prä-post		0,58	1,04	-1,7	1,0	6,0	1,1	5,5
	prä-post %		11,6%	24,3%	-70%	2%	15%	25%	79%
weibl.	prä	35	3,90	0,88	2,1	3,3	3,8	4,3	5,9
	post		3,39	0,75	2,0	2,8	3,3	3,9	5,1
	prä-post		0,50	0,68	-1,5	1,0	5,0	1,0	1,7
	prä-post %		11,1%	20%	-70%	3%	15%	25%	38%
männl.	prä	41	4,06	0,84	2,6	3,4	4,0	4,6	7,0
	post		3,41	0,78	1,5	3,1	3,4	3,8	5,3
	prä-post		0,64	1,27	-1,7	1,0	7,0	1,1	5,5
	prä-post %		12,0%	27,7%	-63%	2%	17%	25%	79%

Tabelle 12 - Deskription mittlerer MTT-Werte in Sekunden vor und nach Spasmolyse

Die präinterventionelle MTT des gesamten Patientenkollektivs lag im Mittel bei 3,98 s und konnte durch die Spasmolyse um 0,58 s (11,6%) auf 3,4 s gesenkt werden. Somit wurde genau der untere Schwellenwert einer unkritischen Perfusionsstörung ($\geq 3,4 < 4,1$ s) erreicht. Bei den Frauen lag die präinterventionelle MTT bei 3,9 s und wurde um 0,5 s (11,1%) auf 3,39 s postinterventionell gesenkt. Die Männer hatten vor Spasmolyse eine MTT von 4,06 s, die um 0,64 s (12%) auf 3,41 s nach der Spasmolyse sank.

Somit waren die prä- und postinterventionelle MTT bei Frauen und ihr Ansprechen auf die Spasmolyse in Form einer Verminderung der MTT geringer als bei Männern. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Männer auch eine höhere präinterventionelle MTT als Frauen hatten.

Die prä- und postinterventionellen MTT-Werte wurden für das gesamte Kollektiv in Abbildung 10 in Form von Boxplots visualisiert.

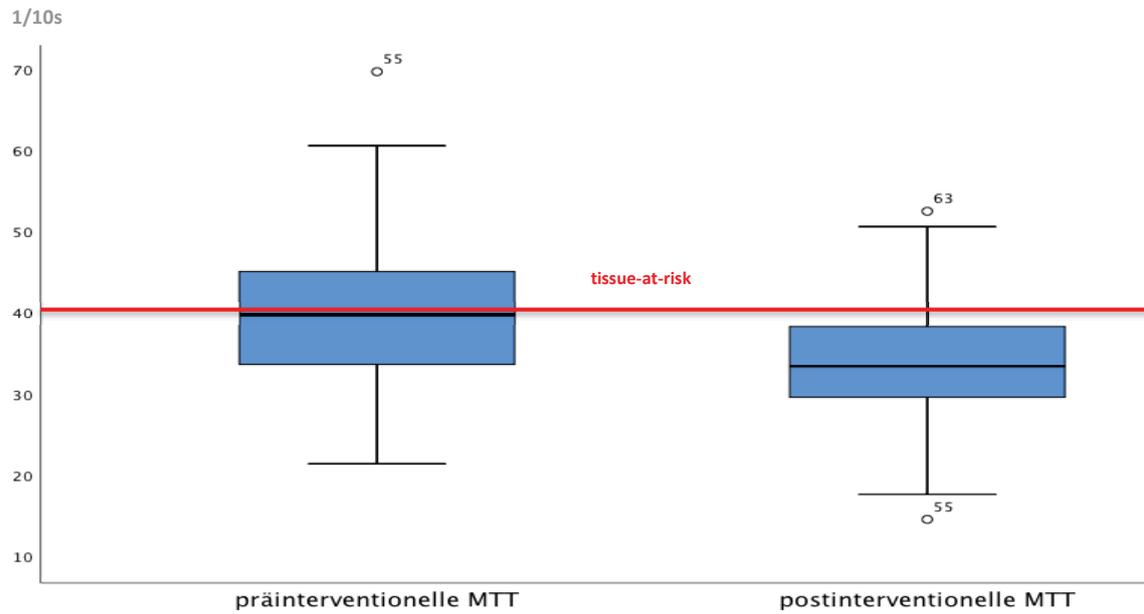


Abbildung 10 - Gesamtes Patientenkollektiv Boxplots prä- u. postinterventionelle MTT in 1/10s, der Schwellenwert für eine kritische Perfusionsstörung ist mit „tissue at risk“ gekennzeichnet

In Abbildung 11 sind die prä- und postinterventionellen MTT-Werte für Frauen und Männer als separate Boxplots dargestellt, so dass ein direkter Vergleich möglich ist.

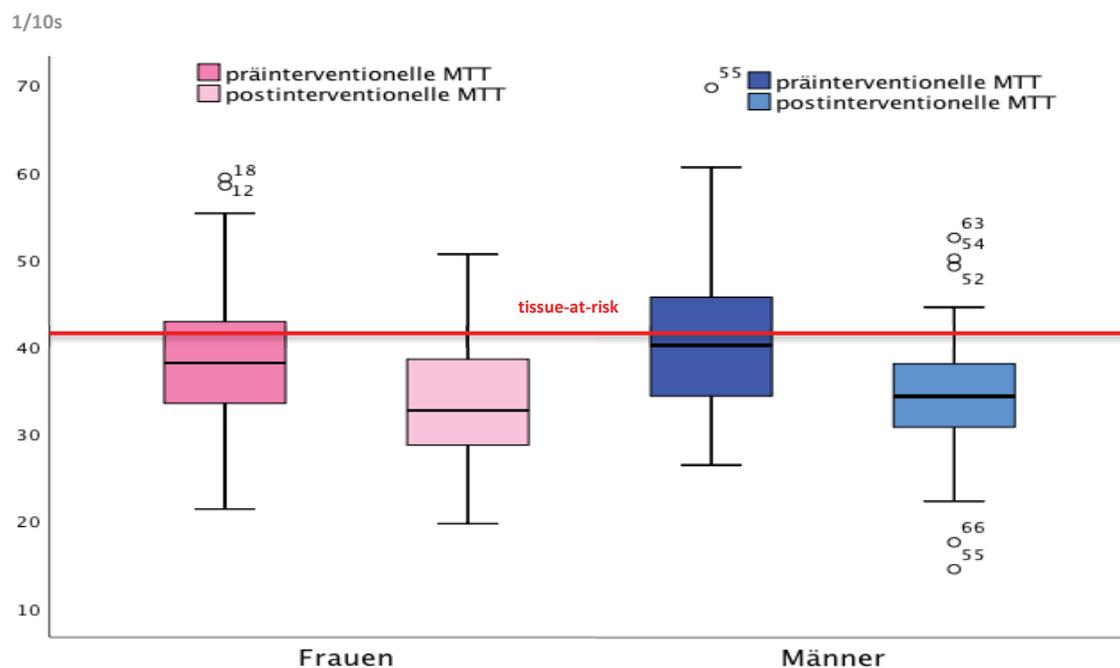


Abbildung 11 – Vergleich Frauen und Männer, Boxplots prä- und postinterventionelle MTT in 1/10s, der Schwellenwert für eine kritische Perfusionsstörung ist mit „tissue at risk“ gekennzeichnet

Die in Tabelle 12 gelisteten Datenvergleiche zwischen Frauen und Männern wurden auf ihre Signifikanz geprüft. Im untersuchten Kollektiv gibt es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede für die präinterventionelle mittlere MTT (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,376$) oder die postinterventionelle mittlere MTT (t-test, $p=0,906$).

Für die Differenz zwischen prä- und postinterventioneller mittlerer MTT (MTT prä-post), also für das Ansprechen auf die endovaskuläre Spasmolyse, bestehen ebenso zwischen Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede für die absolute (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,647$) und die prozentuale Veränderung (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,610$).

3.2.2 Veränderung der MTT-Kategorien nach Spasmolyse

Ebenso wurde die mittlere MTT vor und nach Spasmolyse in kategorisierter Form mit den o.g. Schwellenwerten zur normalen Perfusion, unkritischen und kritischen Perfusionsstörung untersucht.

Die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten MTT des gesamten Patientenkollektivs ist in Tabelle 13 gelistet.

prä. MTT	post. MTT						gesamt	
	< 3,4 s		$\geq 3,4 < 4,1$ s		$\geq 4,1$ s			
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 3,4 s	15	19,7%	4	5,3%	2	2,6%	21	27,6%
$\geq 3,4 < 4,1$ s	12	15,8%	7	9,2%	4	5,3%	23	30,3%
$\geq 4,1$ s	14	18,4%	12	15,8%	6	7,9%	32	42,1%
gesamt	41	53,9%	23	30,3%	12	15,8%	76	100%

Tabelle 13 – Gesamtes Patientenkollektiv, Häufigkeitsverteilung kategorisierte MTT-Werte vor u. nach Spasmolyse

Es wird deutlich, dass die Anzahl der kritischen Perfusionsstörungen ($n=32$) postinterventionell um 62,5% sinkt ($n=12$), während die präinterventionell geringe Häufigkeit einer normalen Perfusion ($n=21$) postinterventionell um 95,24% steigt ($n=41$).

Zwar bleibt die Anzahl der unkritischen Perfusionsstörungen ($n=23$) auch nach der Spasmolyse auf den ersten Blick gleich, jedoch ist davon auszugehen, dass die Perfusion insgesamt verbessert werden konnte (vgl. Tabelle 12) und postinterventionell Patienten aufgeführt sind, die präinterventionell eine kritische Perfusionsstörung hatten. Der Randhomogenitätstest zum Vergleich der Verteilungen vor und nach Spasmolyse ergab einen p-Wert von $<0,001$.

In Abbildung 12 sind prä- und postinterventionelle Häufigkeiten in Prozent dargestellt. Die postinterventionelle Abnahme kritischer Perfusionsstörungen zu Gunsten physiologischer Perfusionswerte wird in der Grafik besonders deutlich.

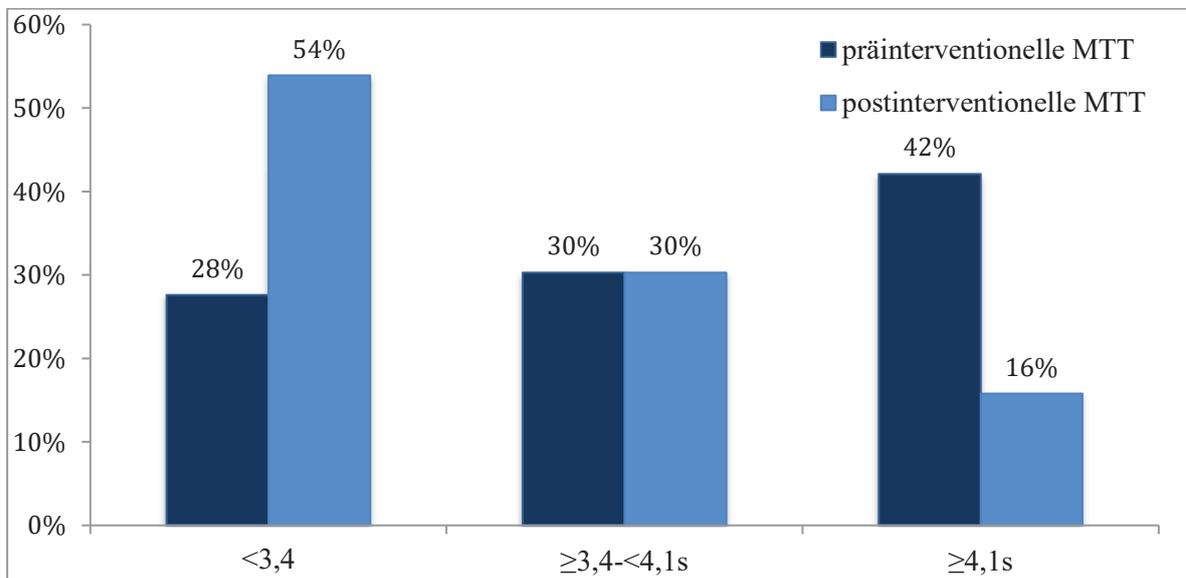


Abbildung 12 –Patientenkollektiv, Häufigkeitsverteilung der kategorisierten MTT prä- und postinterventionell in Prozent

Die Häufigkeitsverteilungen der kategorisierten MTT prä- und postinterventionell sind für das gesamte Patientenkollektiv in Abbildung 13 dargestellt, die einen direkten Vergleich ermöglicht.

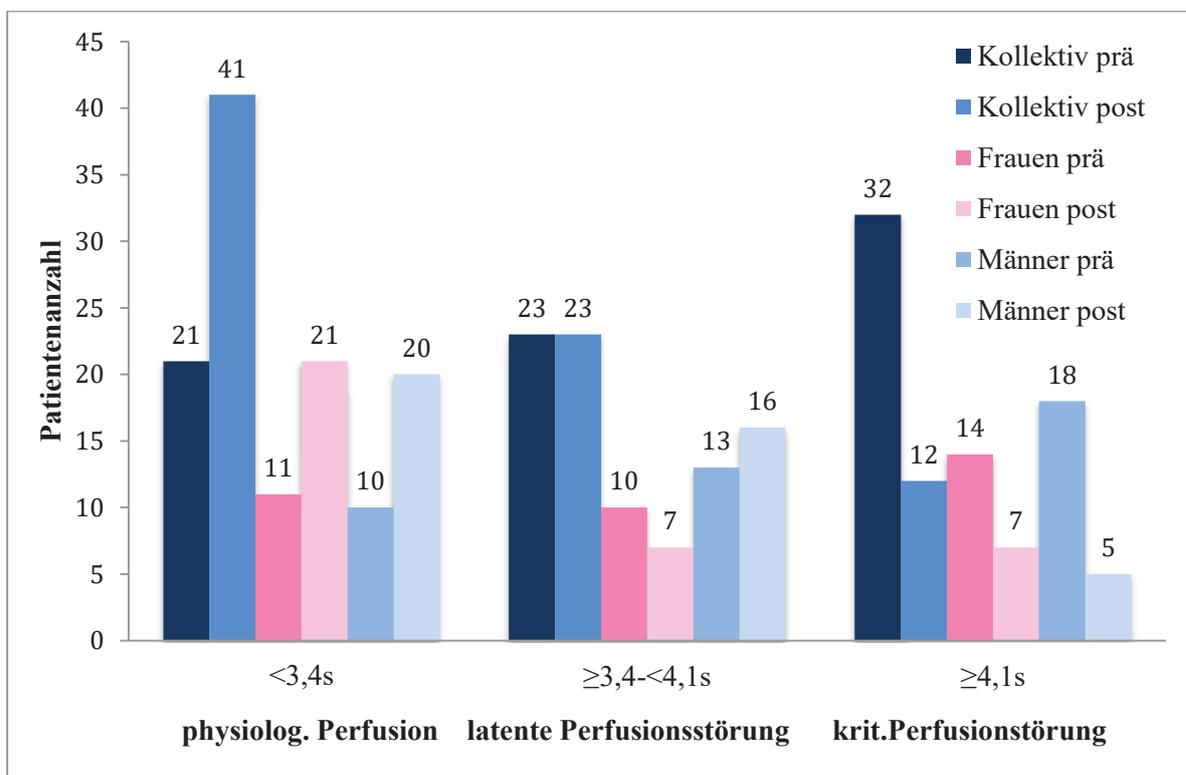


Abbildung 13 - Häufigkeitsverteilung der kategorisierten MTT vor und nach Spasmolyse: Vergleich des gesamten Patientenkollektivs sowie Frauen und Männer

Im folgenden Teil wird das Ansprechen von Frauen und Männern auf die Spasmolyse separat untersucht, bevor beide Gruppen miteinander verglichen werden. Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs ist hier eine Auswertung erschwert möglich.

3.2.3 Frauen: Ansprechen der MTT-Kategorien

Die kategorisierten MTT-Werte der Frauen sind in Tabelle 14 und Abbildung 14 dargestellt.

prä. MTT	post. MTT						gesamt	
	< 3,4 s		≥ 3,4 < 4,1 s		≥ 4,1 s			
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 3,4 s	9	25.7%	2	5.7%	-	-	11	31.4%
≥ 3,4 < 4,1 s	6	17.1%	2	5.7%	2	5.7%	10	28.6%
≥ 4,1 s	6	17.1%	3	8.6%	5	14.3%	14	40.0%
gesamt	21	60.0%	7	20.0%	7	20.0%	35	100%

Tabelle 14 – Frauen, Häufigkeitsverteilung kategorisierte MTT-Werte vor u. nach Spasmolyse

Durch die Spasmolyse konnte der Anteil präinterventionell bestehender kritischer Perfusionsstörungen (n=14/35) postinterventionell halbiert werden (n=7/35). Unkritische Perfusionsstörungen (n=10/35) wurden um ein Drittel reduziert (n=7/35). Der Anteil der physiologischen Perfusionswerte (n=11/35) stieg postinterventionell an (n=21/35). Postinterventionell hatten mehr als drei Viertel der Patientinnen (n=28/35) somit keine (n=21/35) oder eine unkritische Perfusionsstörung (n=7/35). Der Randhomogenitätstest zum Vergleich der Verteilungen vor und nach Spasmolyse ergab einen p-Wert von 0,018.

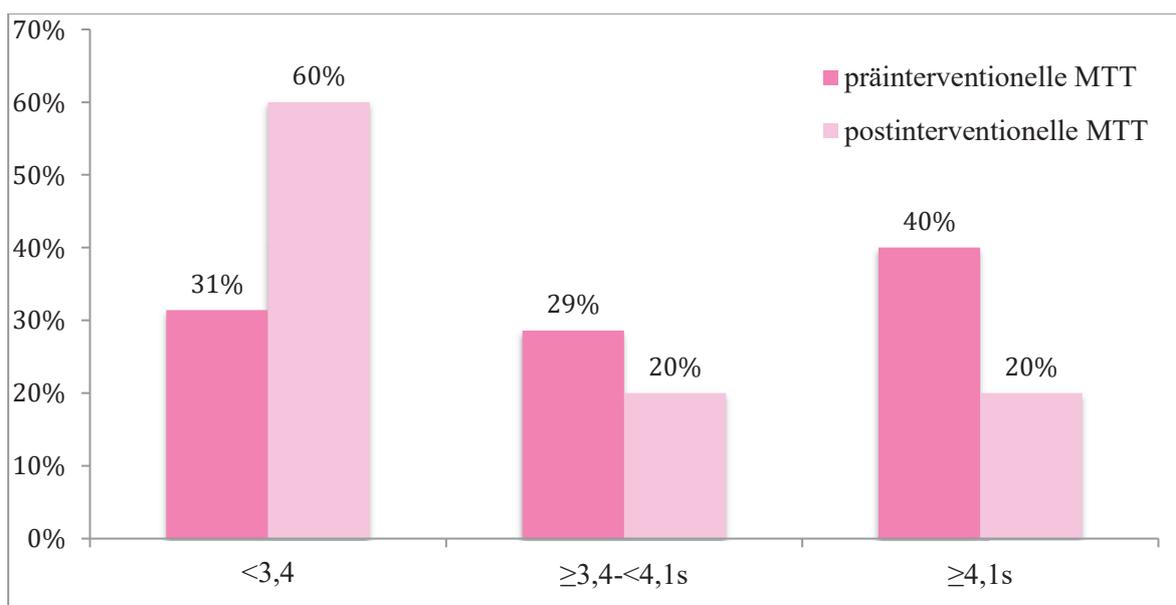


Abbildung 14 – Frauen, Häufigkeitsverteilung der kategorisierten MTT prä- und postinterventionell in Prozent

3.2.4 Männer: Ansprechen der MTT-Kategorien

In Tabelle 15 sind die kategorisierten MTT-Werte vor und nach Spasmolyse für die Männer des Patientenkollektivs aufgeführt. Abbildung 15 ist eine ergänzende Visualisierung.

prä. MTT	post. MTT						gesamt	
	< 3,4 s		≥ 3,4 < 4,1 s		≥ 4,1 s			
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 3,4 s	6	14.6%	2	4.9%	2	4.9%	10	24.4%
≥ 3,4 < 4,1 s	6	14.6%	5	12.2%	2	4.9%	13	31.7%
≥ 4,1 s	8	19.5%	9	22.0%	1	2.4%	18	43.9%
gesamt	20	48.8%	16	39.0%	5	12.2%	41	100%

Tabelle 15 - Männer, Häufigkeitsverteilung kategorisierte MTT-Werte vor u. nach Spasmolyse

Der Anteil präinterventioneller kritischer Perfusionsstörungen (n=18/41) sank bei Männern postinterventionell (n=5/41) um fast drei Viertel. Unkritische Perfusionsstörungen (n=13/41) nahmen postinterventionell zu (n=16/41). Der Anteil physiologischer Perfusionswerte (n=10/41) war postinterventionell doppelt so hoch (n=20/41).

Postinterventionell hatten insgesamt mehr als drei Viertel der Patienten (n=36/41) keine (n=20/41) oder eine unkritische Perfusionsstörung (n=16/41). Der Randhomogenitätstest zum Vergleich der Verteilungen vor und nach Spasmolyse ergab einen p-Wert von <0,010.

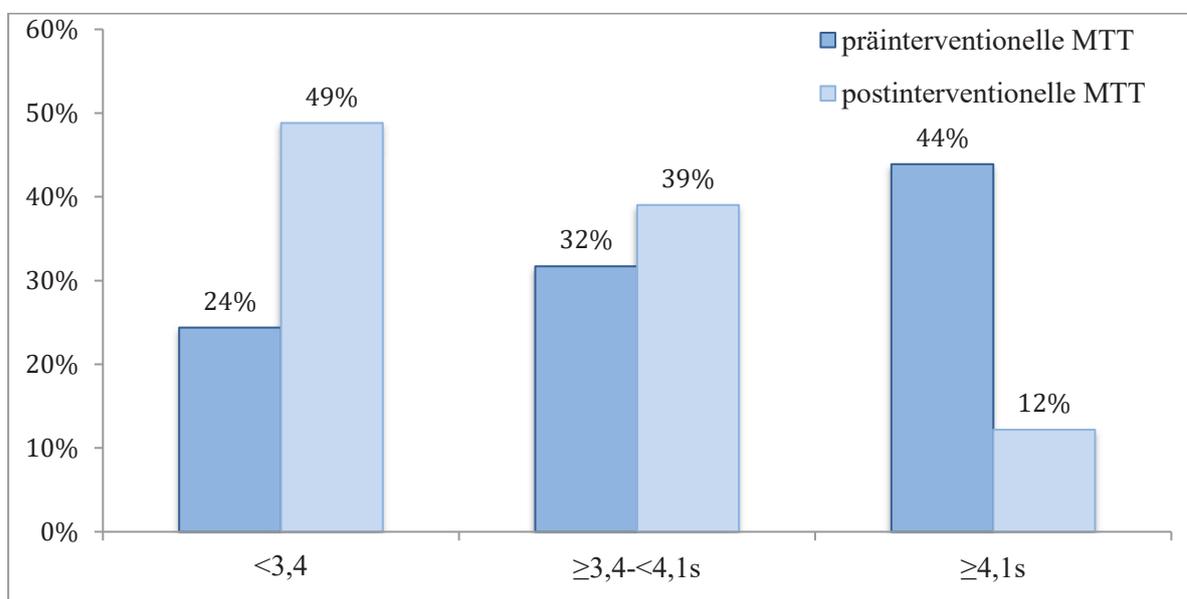


Abbildung 15 –Männer, Häufigkeitsverteilung der kategorialen MTT prä- und postinterventionell in Prozent

3.2.5 Vergleich Frauen und Männer

Im direkten Vergleich der kategorisierten MTT von Frauen und Männern nach Spasmolyse (s. Abbildung 16) ist zu sehen, dass Frauen weniger stark von der Intervention profitieren und im Verlauf ein höherer Anteil weiterhin kritische Perfusionsstörungen hat.

Dass die Spasmolyse einen schwächeren Effekt hat, wird ebenfalls im Randhomogenitätstest deutlich, der einen größeren Wert ($p=0,018$) für die Frauengruppe ausgab als bei der Männergruppe ($p=0,010$). Somit hatte die Spasmolyse in Form eines stärkeren Ansprechens auf die Intervention einen stärkeren Effekt in der Männergruppe, während dieser in der Frauengruppe schwächer war.

Besonders auffällig ist, dass ein Anteil kritischer Perfusionsstörungen trotz Spasmolyse bei den Frauen persistiert. Dieser ist höher als bei den Männern. Die Häufigkeit kritischer Perfusionsstörungen sank postinterventionell in der Männergruppe um fast drei Viertel, während diese bei Frauen halbiert werden konnte. Der Anteil unkritischer Perfusionsstörungen nach Spasmolyse ist bei Frauen geringer als bei Männern. Postinterventionell gingen unkritische Perfusionsstörungen innerhalb des Frauenkollektivs zurück und bei Männern nahmen diese zu. Die Häufigkeit physiologischer Perfusionswerte war postinterventionell bei Frauen höher als bei Männern. Allerdings stieg die Häufigkeit physiologischer Perfusionswerte bei Frauen schwächer an, während die Steigerung bei Männern stärker ausfiel.

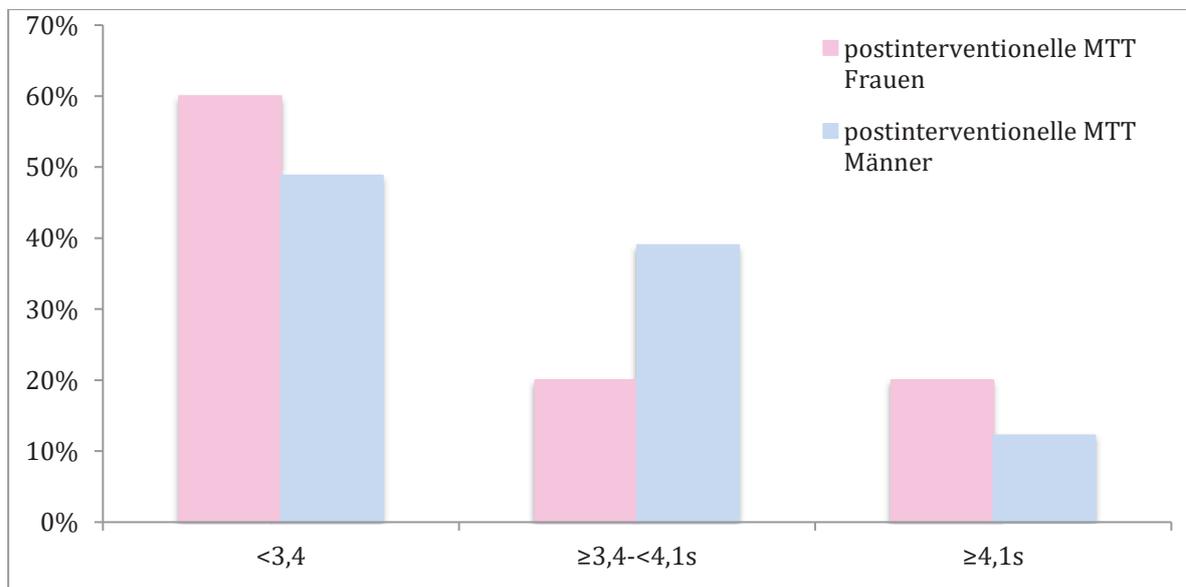


Abbildung 16 – Frauen und Männer, Vergleich der postinterventionellen Häufigkeitsverteilung der kategorialen MTT in Prozent

3.3 Korrelation der Zeitspanne bis zur postinterventionellen Verlauf-CTP mit der MTT

Im folgenden Teil wird der Zusammenhang der Zeitspanne bis zur zweiten CTP-Kontrolle mit der MTT untersucht. Es wurden bewusst nur CTP-Untersuchungen in einem Zeitfenster von 24 bis 72 Stunden nach Spasmolyse in die Auswertung einbezogen, um die mittel- bis langfristige Wirkung zu erfassen. In Tabelle 16 und Abbildung 17 ist die Zeit in Stunden von der endovaskulären Spasmolyse bis zur postinterventionellen CTP-Kontrolle für das Gesamtkollektiv sowie für Frauen und Männer dargestellt.

Zeit bis CTP	n	Mittel	σ	Min	1.Quart.	Median	3.Quart.	Max
gesamt	76	57,5	13,3	26	44,5	63	68	72
weibl.	35	58,7	11,9	32	47	64	68	72
männl.	41	56,4	14,5	26	42,5	63	68,5	72

Tabelle 16 – Zeit in Stunden von endovaskulärer Spasmolyse bis Kontroll-CTP

Beim untersuchten Patientenkollektiv vergingen nach der Spasmolyse im Mittel 57,5h oder 2,4 Tage bis zur postinterventionellen CTP-Kontrolle. Bei den Frauen wurde die Untersuchung 2,3h später nach im Mittel 58,7h durchgeführt, während diese im Mittel bei Männern nach 56,4h stattfand. Abbildung 17 zeigt die CTP-Daten des Gesamtkollektivs sowie separat für Frauen und Männer als Boxplots. Diese weisen eine ähnliche Konfiguration auf. Bei Männern äußern sich besonders frühe CTP-Untersuchungen in einem länglicheren Boxplot mit niedrigerem Minimum und 1. Quartil als bei den Frauen. Mediane, 3. Quartil und Maximum unterscheiden sich nicht bzw. kaum. Es besteht keine statistische Signifikanz ($p=0,444$).

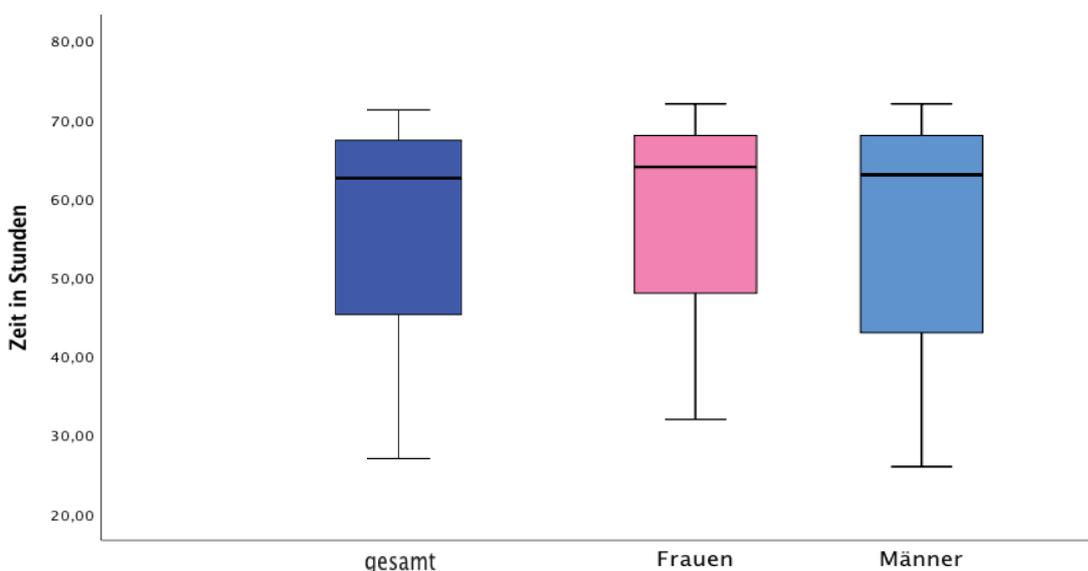


Abbildung 17 - Boxplots, Zeit in Stunden von endovaskulärer Spasmolyse bis Kontroll-CTP

In Tabelle 17 und Abbildung 18 ist die Häufigkeitsverteilung der kategorisierten postinterventionellen MTT-Werte in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Spasmolyse und postinterventioneller Kontroll-CTP dargestellt.

		n	Mittel	σ	Min	1.Quart.	Median	3.Quart.	Max
gesamt	< 3,4 s	41	59,3	13,3	31	49	65	69	72
	$\geq 3,4 < 4,1s$	23	53,7	12,3	26	43	54	66	70
	$\geq 4,1s$	12	58,7	14,8	27	46	67	69	71
weibl.	prä	21	59,2	11,6	32	49	64	67	72
	$\geq 3,4 < 4,1s$	7	51,7	12,8	35	43	51	66	70
	$\geq 4,1s$	7	64,4	10,0	43	61	69	71	71
männl.	< 3,4s	20	59,4	15,2	31	50	67	71	72
	$\geq 3,4 < 4,1s$	16	54,5	12,4	26	44	58	66	68
	$\geq 4,1s$	5	50,6	17,7	27	41	49	67	69

Tabelle 17 – Deskription Abhängigkeit der postinterventionellen MTT von der Dauer in Stunden bis zur Kontroll-CTP nach Spasmolyse, MTT kategorisiert

Patienten, die postinterventionell physiologische Perfusionswerte hatten, erhielten im Mittel die CTP 59,3h nach der Spasmolyse. In der Gruppe mit unkritischen Perfusionsstörungen fand diese früher nach 53,7h statt, während in der Gruppe mit kritischen Perfusionsstörungen 58,7h vergingen. Hier zeigt sich der mittelfristig persistierende Effekt der Spasmolyse mit Nimodipin.

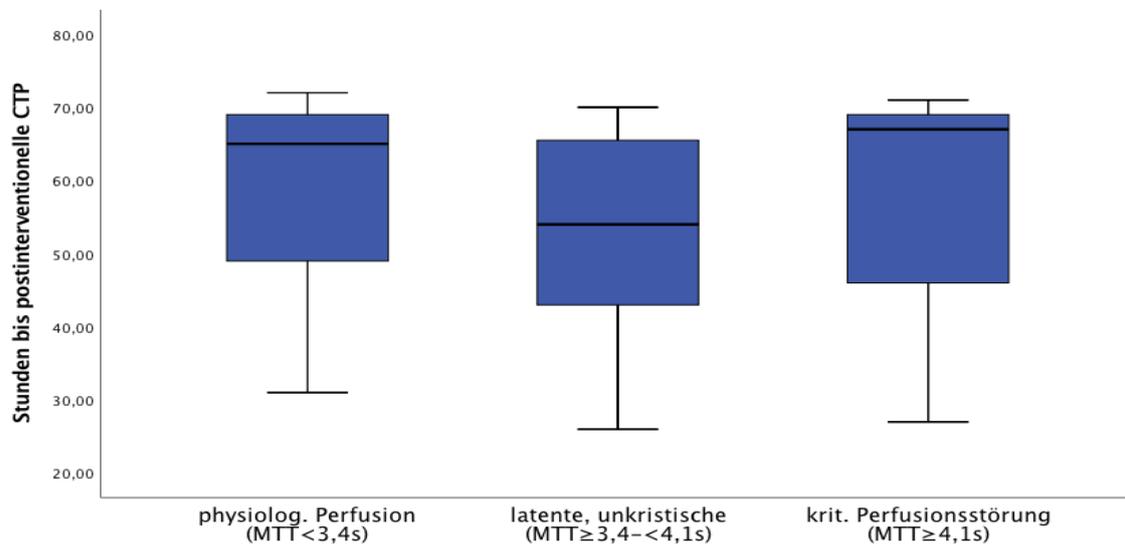


Abbildung 18 – Boxplots Zusammenhang der postinterventionellen MTT-Kategorien von der Dauer nach Spasmolyse bis zur Kontroll-CTP

In Abbildung 18 ist durch die Visualisierung in Form von Boxplots deutlich, dass es keinen messbaren Unterschied der einzelnen MTT-Kategorien von der Dauer nach Spasmolyse bis zur Kontroll-CTP gab. Für das Patientenkollektiv ergab der Kruskal-Wallis-Test der Vergleiche der MTT-Kategorien einen tendenziellen Zusammenhang der MTT mit der Zeitspanne bis zur CTP ($p=0,078$).

Im Hinblick auf die CTP-Kontrollen der Frauen fanden diese bei Patientinnen mit physiologischen MTT-Werten nach 59,2h statt. Bestanden postinterventionell unkritische Perfusionsstörungen, so lagen zwischen Spasmolyse und CTP im Mittel 51,7h und somit die kürzeste Zeit im Vergleich zu anderen Gruppen. Innerhalb der Frauengruppe und des Gesamtkollektivs verging die längste Zeitspanne von 64,4h bei Frauen mit kritischer Perfusionsstörung.

Für die Frauen ergab der Kruskal-Wallis-Test der Vergleiche der MTT-Kategorien keinen signifikanten Zusammenhang der MTT mit dem Zeitpunkt der Verlauf-CTP ($p=0,126$).

Bei Männern, die postinterventionell physiologische Perfusionswerte zeigten, wurde die CTP im Mittel nach 59,4h durchgeführt. In der Gruppe mit unkritischen Perfusionsstörungen fand die Kontrolle nach 54,4h statt. Am frühesten, nach 50,6h, erhielten Männer mit kritischen Perfusionsstörungen eine Verlauf-CTP. Dies ist auch die kürzeste Zeitspanne innerhalb des Patientenkollektivs. Für die Männer ergab der Kruskal-Wallis-Test der Vergleiche der MTT-Kategorien keinen signifikanten Zusammenhang der MTT mit dem Zeitpunkt der postinterventionellen CTP ($p=0,142$).

Der Zeitpunkt der Verlauf-CTP aus Tabelle 17 ist für Frauen und Männer in Form separater Boxplots in Abbildung 19 visualisiert.

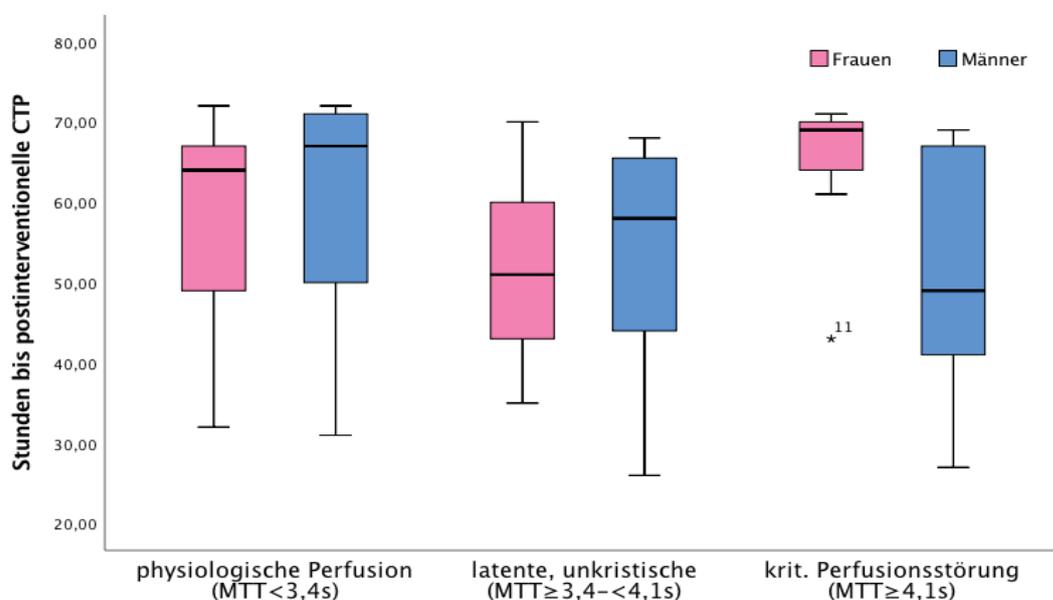


Abbildung 19 – Boxplots Frauen/Männer, Zusammenhang der postinterventionellen MTT-Kategorien von der Dauer nach Spasmolyse bis zur Kontroll-CTP

Fand im Vergleich bei Frauen und Männern mit physiologischen Perfusionswerten die postinterventionelle Kontrolle zu ähnlichen Zeitpunkten statt, so war diese bei Frauen 0,1h früher als bei Männern. Bei unkritischen Perfusionsstörungen nimmt diese Differenz zu. Hier erhielten Frauen die CTP 2,8h früher als Männer.

Dieser Unterschied kehrt sich bei kritischen Perfusionsstörungen um und die Zeitspanne verlängert sich. So erhielten Männer die postinterventionelle CTP 8,1h früher als Frauen. Möglicherweise resultiert hieraus auch das bessere Ansprechen der Männer auf die Spasmolyse oder ihr Effekt ist noch deutlicher nachweisbar als bei einer späteren Kontrolle.

3.3.1 Quantifizierung der Korrelation

Die Differenz zwischen der prä- und postinterventionellen MTT zeigt an, wie stark Patienten auf die endovaskuläre Spasmolyse ansprechen. Falls ein Zusammenhang zwischen ihr und dem Zeitpunkt der postinterventionellen Verlauf-CTP bestünde, könnte es passieren, dass der therapeutische Effekt der Spasmolyse unter- oder überschätzt wird.

Um den Zusammenhang der Zeit bis zur postinterventionellen Verlauf-CTP und der MTT-Differenz zu quantifizieren, wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient r_s verwendet. Dieser ergab für die absolute Differenz zwischen prä- und postinterventioneller MTT (mittlere MTT prä-post) $r_s=0,131$ ($p=0,260$) und für die prozentuale Differenz (mittlere MTT prä-post %) $r_s = 0,122$ ($p=0,293$).

Der p-Wert ist das Ergebnis des Tests darauf, ob sich der Rangkorrelationskoeffizient signifikant von Null unterscheidet. Beide p-Werte sind größer als 0,05 und die Rangkorrelationskoeffizienten liegen nahe an Null. Somit besteht weder eine negative noch eine positive Korrelation zwischen der Zeitspanne bis zur postinterventionellen Verlauf-CTP und der Differenz der prä- und postinterventionellen MTT.

Frauen

Die Korrelation wurde ebenfalls für die Frauen des Patientenkollektivs untersucht. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ergab für die Differenz der prä- und postinterventionellen MTT (mittlere MTT prä-post) $r_s = -0,001$ ($p=0,997$) und für die prozentuale Differenz (mittlere MTT prä-post %) $r_s = 0,122$ ($p=0,293$).

Beide p-Werte sind deutlich größer als 0,05 und die Rangkorrelationskoeffizienten liegen nah an Null. Somit besteht in der Gruppe der Frauen kein Zusammenhang.

Männer

Auch in der Männergruppe wurde der Zusammenhang untersucht. Hier ergab Spearmans Rangkorrelationskoeffizient folgende Werte für die Differenz der MTT vor und nach Spasmolyse: (mittlere MTT prä-post) $r_s = 0,265$ ($p=0,094$) und für die prozentuale Differenz (mittlere MTT prä-post%) $r_s = 0,270$ ($p=0,088$).

Die p-Werte liegen beide zwischen 0,05 und 0,1 und weisen auf eine tendenzielle Signifikanz hin. Die Rangkorrelationskoeffizienten sind beide deutlich kleiner als 0,5, was auf einen schwachen Zusammenhang hindeutet.

Das stärkere Ansprechen der Männer im Vergleich zu den Frauen auf die endovaskuläre Spasmolyse kann somit in geringem Maße durch den Zeitpunkt der postinterventionellen Kontroll-CTP beeinflusst sein.

3.4 Funktionelles Outcome nach endovaskulärer Spasmolyse

In Tabelle 18 und Abbildung 20 ist die Häufigkeitsverteilung der mRS-Werte dargestellt, die das funktionelle Outcome sechs Monate nach aSAB abbildet. Bei acht Patienten lagen keine mRS-Werte vor, da diese den Akten der Klinik für Neurochirurgie nicht zu entnehmen waren.

Anhand des mRS-Scores wurden vier Gruppen gebildet, um sicherzustellen, dass auch im späteren Vergleich zwischen Frauen und Männern eine ausreichende Anzahl von Patienten in jeder Gruppe erfasst ist. Die Mehrheit (44,2%) hat keine relevanten Einschränkungen (mRS 0/1) im Alltag. Leichte Einschränkungen (mRS 2/3) bestehen bei 26,9% und schwere Einschränkungen (mRS 4/5) bei 15,4% der Patienten. Verstorben (mRS=6) sind 13,5%.

mRS		0	1	2	3	4	5	6	Summe	na
gesamt	n	11	12	8	6	2	6	7	52	8
	%	21,2%	23,1%	15,4%	11,5%	3,8%	11,5%	13,5%	100,0%	-
weiblich	n	4	4	5	2	0	4	4	23	5
	%	17,4%	17,4%	21,7%	8,7%	0,0%	17,4%	17,4%	100,0%	-
männlich	n	7	8	3	4	2	2	3	29	3
	%	24,1%	27,6%	10,3%	13,8%	6,9%	6,9%	10,3%	100,0%	-

Tabelle 18 - Häufigkeitsverteilung des funktionellen Outcomes (mRS), na= nicht auswertbare Datensätze

Die Frauen des untersuchten Kollektivs haben zu 34,8% keine (mRS 0/1), zu 30,4% leichte (mRS 2/3) und zu 17,4% schwere (mRS 4/5) Einschränkungen im Alltag. Von ihnen sind 17,4% verstorben. Dagegen haben bei den Männern 51,7% keine (mRS 0/1), 24,1% leichte (mRS 2/3) und 13,8% schwere (mRS 4/5) Behinderungen in Folge der aSAB. Gestorben sind bei ihnen 10,3%.

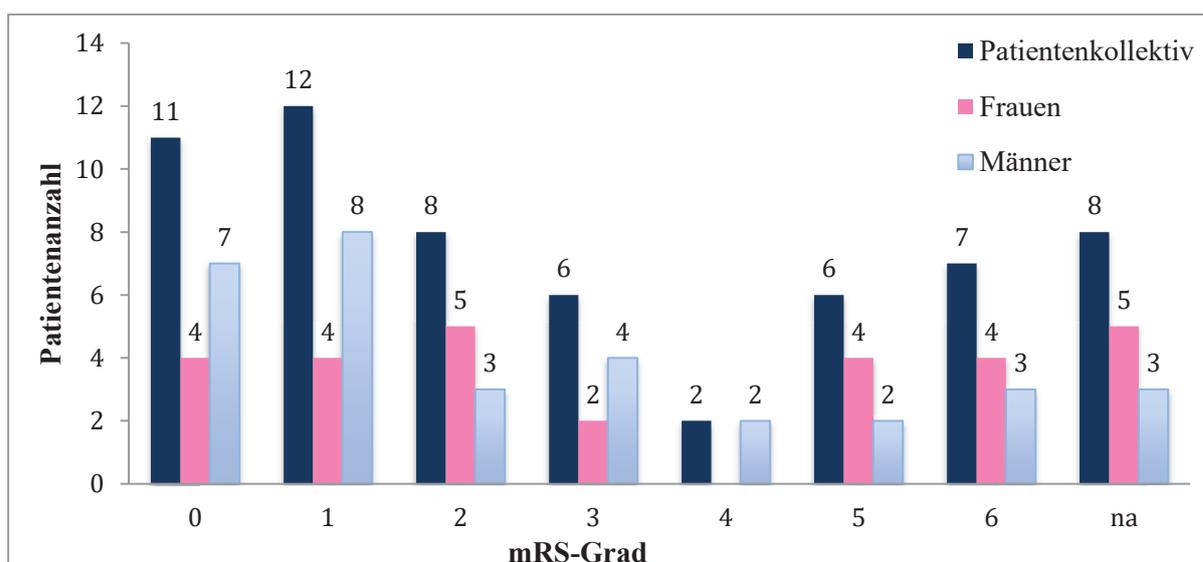


Abbildung 20 - Häufigkeitsverteilung des funktionellen Outcomes (mRS), na= nicht auswertbare Datensätze

Im direkten Vergleich zeigt sich, dass bei aSAB Patienten mit stattgehabter endovaskulärer Spasmolyse Frauen ein schlechteres funktionelles Outcome als Männer haben. So sind Männer in der Gruppe mit keinen Behinderungen im Alltag (mRS 0/1) häufiger vertreten als Frauen. In der Gruppe mit geringen Einschränkungen (mRS 2/3) ist der Frauenanteil höher als der der Männer und bei den schweren Einschränkungen (mRS 4/5) ist dieser ebenfalls größer. Die Letalität ist bei den Frauen höher als bei den Männern. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des mRS-Wertes sind statistisch nicht signifikant ($p=0,284$).

3.4.1 Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der postinterventionellen Perfusion

Ob ein Zusammenhang zwischen den postinterventionellen MTT-Werten und dem funktionellen Outcome (mRS) besteht, wird im folgenden Teil untersucht.

Der Großteil der Patienten (80%) wurde einmalig spasmolysiert. Bei der Anzahl der durchgeführten Spasmolysen bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Geschlechterverteilung (t-test, $p=0,454$, s.Tabelle 11). Es wurde nur die letzte Spasmolyse jedes Patienten berücksichtigt ($n=60$), da ihre postinterventionellen Ergebnisse im Bezug zum funktionellen Outcome (mRS) ausgewertet wurden, also das abschließende Ergebnis der endovaskulären Rescuetherapie herangezogen werden sollte. Für acht Patienten lagen keine mRS-Werte vor. Insgesamt wurden also die Daten von 52 Patienten ausgewertet, die in Tabelle 19 gelistet sind.

MTT	mRS	n	Mittel	σ	Min	1.Quartil	Median	3.Quartil	Max
prä	0/1	23	4,01	0,70	2,8	3,4	4,0	4,3	6,1
	2/3	14	3,73	1,08	2,4	3,1	3,6	4,0	7,0
	4/5	8	4,51	0,82	3,3	3,8	4,7	4,9	5,8
	6	7	4,26	0,98	3,1	3,4	4,6	4,6	5,9
post	0/1	23	3,41	0,74	1,8	3,1	3,3	3,8	5,3
	2/3	14	3,01	0,82	1,5	2,7	2,9	3,2	5,0
	4/5	8	3,53	0,95	2,2	2,9	3,5	4,2	5,0
	6	7	3,82	0,87	2,7	2,8	3,9	4,5	5,1
Differenz prä-post	0/1	23	0,61	0,97	-1,4	-0	0,7	1,2	2,9
	2/3	14	0,72	1,58	-1,4	0,1	0,5	1,1	5,5
	4/5	8	0,98	0,60	0,2	0,6	0,9	1,3	2,1
	6	7	0,44	0,66	-0,8	0	0,7	0,9	1,1

Tabelle 19 - Deskription mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der mittleren MTT in Sekunden, nicht vorliegende Datensätze $n=8$

Patienten, die keine Einschränkungen (mRS 0/1) im Alltag nach der aSAB beklagten, hatten eine präinterventionelle MTT von 4,01s, die um 0,61s (13,1%) auf postinterventionell 3,41s gesenkt wurde. Für die Gruppe mit leichten Behinderungen im Alltag lag die MTT vor Spasmolyse bei 3,73s und fiel danach um 0,72s (13,8%) auf 3,01s. Patienten mit schweren Einschränkungen (mRS 4/5) hatten präinterventionell eine MTT von 4,51s, die um 0,98s (22,1%) auf 3,53s postinterventionell abnahm. Bei den verstorbenen Patienten (mRS=6) lag die MTT vor der Spasmolyse bei 4,26s und fiel postinterventionell um 0,44s (9,2%) auf 3,82s.

Überraschend ist, dass die Gruppe der Patienten mit gutem funktionellem Outcome (mRS 0/1) sowohl präinterventionell als auch postinterventionell eine höhere MTT aufzeigte als die Gruppe der Patienten, die sechs Monate nach Spasmolyse leichte bis mittelgradige Behinderungen im Alltag angab (mRS 2/3). Möglicherweise spielen hier Vorschäden durch die akute Blutung zu Beginn des Krankheitsverlaufs eine Rolle, die den Effekt der späteren Spasmolyse maskieren. Die mittlere MTT beider Gruppen bewegt sich allerdings prä- und postinterventionell unterhalb des Schwellenwertes einer kritischen Perfusionsstörung (MTT >4,1s).

Die Boxplots der mRS-Gruppen in Abhängigkeit von der MTT vor und nach Spasmolyse sind in Abbildung 21 dargestellt. In der Grafik wird auf den ersten Blick deutlich, dass postinterventionell, unabhängig vom funktionellen Outcome, eine Verminderung der MTT auftrat. Ein weiterer Unterschied der Patienten, die funktionell keine bis mittelgradige Einschränkungen angaben, gegenüber denen mit schweren Behinderungen im Alltag oder letalem Verlauf sind die deutlich geringeren prä- und postinterventionellen MTT-Werte.

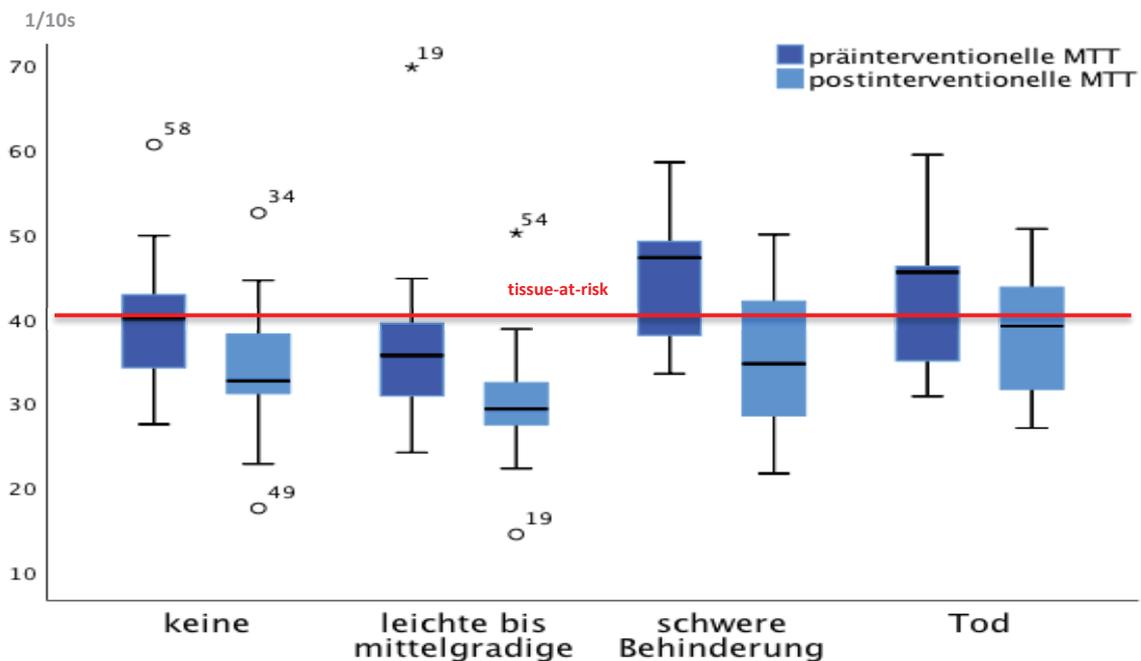


Abbildung 21 – Boxplots mRS-Gruppen in Abhängigkeit von mittlerer prä- und postinterventioneller MTT (mRS 0/1 = keine, 2/3 = leichte bis mittelgradige, 4/5 = schwere Behinderung, 6 = Tod)

Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, wurden die in Tabelle 17 gelisteten Vergleiche der mRS-Kategorien mit den mittleren MTT-Werten vor und nach Spasmolyse mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft. Dieser ergab einen tendenziellen signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren MTT vor Spasmolyse und dem späteren funktionellen Outcome (MTT prä, $p=0,076$). Der Zusammenhang zwischen mittlerer MTT nach Spasmolyse und dem weiteren Verlauf war statistisch nicht signifikant ($p=0,125$). In der Untersuchung der absoluten Differenz der MTT vor und nach Spasmolyse (MTT prä-post, $p=0,461$) und der relativen Differenz (MTT prä-post%, $p=0,562$) im Hinblick auf das funktionelle Outcome konnte kein Unterschied festgestellt werden, d.h. es besteht kein Zusammenhang zwischen der MTT-Reduktion und dem langfristigen Verlauf. Alle p-Werte waren größer als 0,05.

3.4.2 Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT -Kategorien

In der folgenden Tabelle 20 und Abbildung 22 werden die Verteilungshäufigkeiten der mRS-Gruppen in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT für das Gesamtkollektiv abgebildet.

mRS	< 3,4 s	≥ 3,4 < 4,1 s	≥ 4,1 s	Summe
	n	n	n	n
fehlend	2/8	5/8	1/8	8
0/1	13/23	7/23	3/23	23
2/3	11/14	2/14	1/14	14
4/5	4/8	2/8	2/8	8
6	2/7	2/7	3/7	7

Tabelle 20 – Gesamtes Patientenkollektiv, Häufigkeiten mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT, nicht vorliegende Daten n= 8

In jeder der mRS-Gruppen, mit Ausnahme der Verstorbenen, ist die Patientenzahl mit postinterventionell kritisch erhöhter MTT geringer. So hatten zum Beispiel in der Gruppe ohne relevante Behinderungen im Alltag 13 Patienten postinterventionell eine physiologische MTT (<3,4s), sieben unkritische ($MTT \geq 3,4 < 4,1s$) und drei manifeste Perfusionsstörungen ($MTT \geq 4,1s$).

Nach Spasmolyse lag die MTT bei 20 von 23 der Patienten mit gutem funktionellem Outcome (mRS 0/1) unterhalb des Schwellenwertes kritischer Perfusionsstörungen (<4,1s). In der Gruppe der Patienten mit leichten bis mittelgradigen Einschränkungen (mRS 2/3) nimmt dieser Anteil auf 13 von 14 Patienten zu, bevor er bei Patienten mit schweren Behinderungen (mRS 4/5) schließlich auf sechs von acht Patienten fällt. Bei verstorbenen Patienten lag die postinterventionelle MTT nur bei vier von sieben Patienten unterhalb der Grenze von 4,1s. Der Anteil postinterventioneller kritischer Perfusionsstörungen ($MTT \geq 4,1s$) ist in der Gruppe mit gutem funktionellem Outcome höher ($n=3$) und in der mit leichten bis mittelgradigen Einschränkungen geringer ($n=1$).

Bei Patienten mit schweren Behinderungen steigt der Anteil postinterventioneller kritischer Perfusionsstörungen erwartungsgemäß auf 2/8 der Patienten an und nimmt bei den Verstorbenen weiter auf 3/7 der Patienten innerhalb dieser Gruppe zu. Die Steigerungen fallen auch extrem aus, da die Anzahl der Patienten in den mRS-Gruppen mit höherem Grad der Behinderung abfällt (s. Abbildung 22) und somit eine kleinere Anzahl von Patienten einen hohen Anteil einer Gruppe stellt.

Besonders in der Gruppe der Patienten mit uneingeschränktem Outcome bzw. leichten bis mittelgradigen Einschränkungen zeigt sich, dass postinterventionell fast ausschließlich physiologische oder unkritische Perfusionswerte nachweisbar waren. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen oder Verstorbenen verschiebt sich dieses Verhältnis deutlich zu kritischen Perfusionsstörungen.

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen postinterventioneller MTT und dem funktionellen Outcome (exakter Fisher-Test, $p=0,312$).

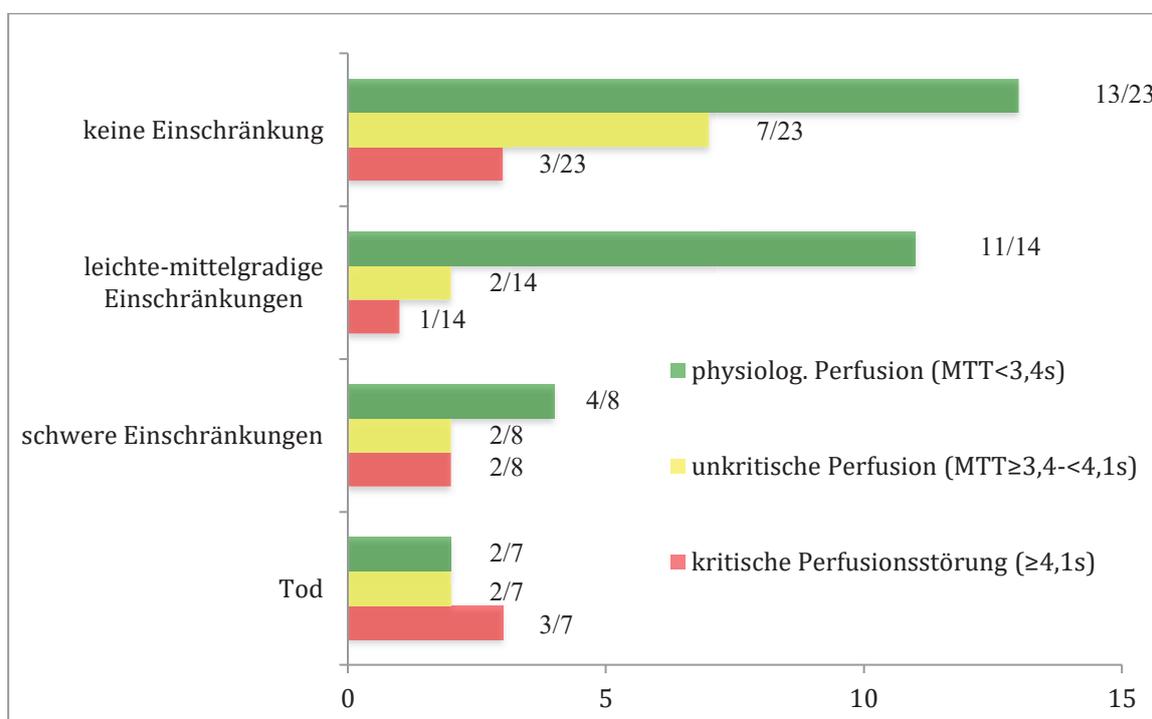


Abbildung 22 - Häufigkeitsverteilung des funktionellen Outcome in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT (mRS 0/1 = keine, 2/3 = leichte bis mittelgradige, 4/5 = schwere Behinderung, 6 = Tod, nicht vorliegende Datensätze: n=5)

In Abbildung 22 wird deutlich, dass je schlechter das Outcome, umso größer war der Anteil kritischer Perfusionsstörungen. Umgekehrt steigt mit einem guten Outcome der Anteil physiologischer und unkritischer Perfusionswerte.

3.4.3 Frauen: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der postinterventionellen Perfusion

Die nachfolgende Tabelle 21 und Abbildung 23 zeigen die Frauen des Patientenkollektivs und die Häufigkeitsverteilung ihrer mRS-Gruppen in Abhängigkeit von den prä- und postinterventionellen MTT-Werten. Es wurde die letzte Spasmolyse jeder Patientin berücksichtigt (n=28). Für fünf Frauen lagen keine mRS-Werte vor, so dass die Daten von insgesamt 23 Patientinnen ausgewertet wurden.

MTT	mRS	n	Mittel	σ	Min	1.Quartil	Median	3. Quartil	Max
prä	0/1	8	3,91	0,58	3,3	3,4	3,9	4,2	5,0
	2/3	7	3,62	0,71	2,4	3,1	3,6	4,3	4,5
	4/5	4	4,39	1,18	3,3	3,4	4,2	5,4	5,8
	6	4	4,25	1,29	3,1	3,3	4,0	5,2	5,9
post	0/1	8	3,28	0,57	2,3	3,0	3,3	3,7	4,2
	2/3	7	2,98	0,48	2,3	2,8	2,8	3,2	3,9
	4/5	4	3,70	1,33	2,2	2,6	3,8	4,8	5,0
	6	4	4,16	0,96	2,8	3,5	4,4	4,8	5,1
Differenz prä-post	0/1	8	0,63	0,56	-0,2	0,1	0,8	1,1	1,4
	2/3	7	0,64	0,59	0,1	0,1	0,5	1,1	1,7
	4/5	4	0,69	0,51	0,2	0,3	0,6	1,1	1,3
	6	4	0,09	0,68	-0,8	-0,4	0,1	0,6	0,9

Tabelle 21 - Frauen, Deskription mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der MTT in Sekunden, nicht vorliegende Daten n =5

Frauen, die funktionell keine relevanten Einschränkungen (mRS 0/1) im Alltag hatten, zeigten im Mittel eine präinterventionelle MTT von 3,91 s, die um 0,63 s (15,4%) auf postinterventionell 3,28s reduziert wurde. In der Gruppe mit leichten bis mittelgradigen Behinderungen im Alltag ist die niedrigste MTT vor und nach Spasmolyse gemessen worden. Diese war präinterventionell bei 3,62s und fiel postinterventionell um 0,64 s (16,18%) auf 2,98 s. Die höchste MTT verzeichneten Patientinnen mit schweren Behinderungen (mRS 4/5). Diese lag vor Spasmolyse bei 4,39 s und fiel danach um 0,69 s (17%) auf 3,7 s. Die MTT verstorbener Frauen (mRS=6) lag präinterventionell bei 4,25 s und sank lediglich um 0,09 s (0,2%) auf 4,16 s.

Diese Gruppe mit letalem Verlauf sprach am geringsten auf die Intervention an. Die kritische Perfusion persistierte ebenso wie in der Gruppe mit schweren Behinderungen. Im Vergleich dazu lag bei Patientinnen mit gutem funktionellem Outcome und leichten bis mittelgradigen Einschränkungen im Alltag präinterventionell im Mittel eine unkritische Perfusionsstörung vor, die erfolgreich durch die endovaskuläre Spasmolyse therapiert wurde, da postinterventionell physiologische Perfusionswerte messbar waren.

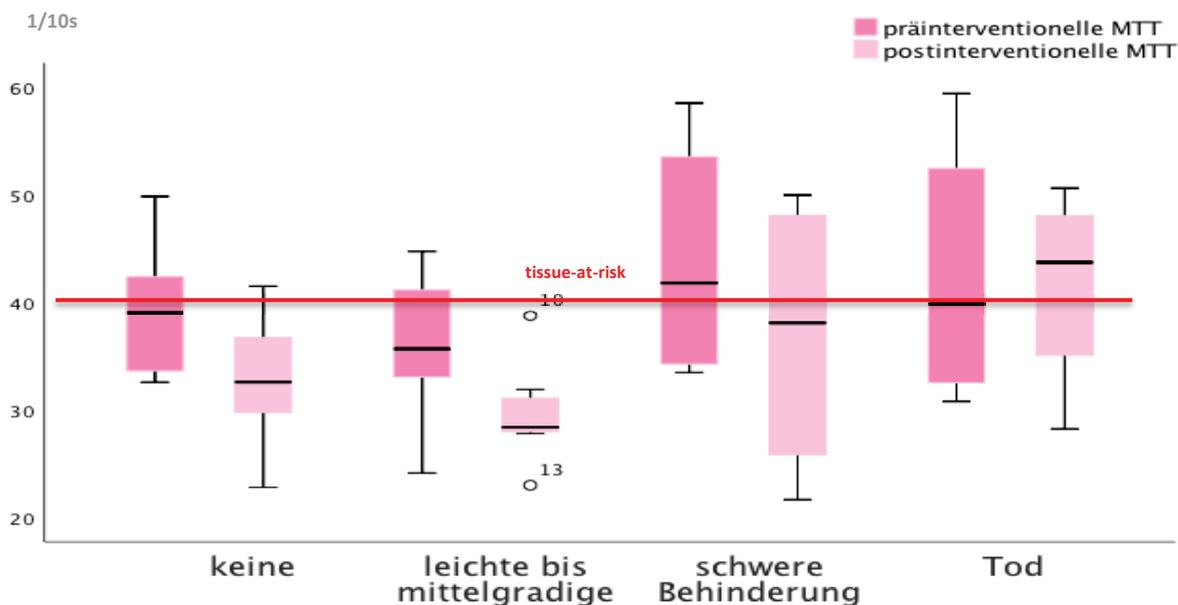


Abbildung 23 - Frauen, Boxplots mRS-Gruppen in Abhängigkeit von mittlerer prä- und postinterventioneller MTT (mRS 0/1 = keine, 2/3 = leichte bis mittelgradige, 4/5 = schwere Behinderung, 6 = Tod)

Um den Zusammenhang zwischen prä- und postinterventionellen MTT-Werten und dem langfristigen Outcome zu untersuchen, wurden die in Tabelle 21 gelisteten Vergleiche der mRS-Kategorien mit den mittleren MTT-Werten vor und nach Spasmolyse mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft.

Zwischen der präinterventionellen MTT konnte im Hinblick auf die mRS-Werte nach sechs Monaten kein Unterschied gefunden werden ($p=0,870$). Gleiches gilt für die postinterventionelle MTT und das Outcome nach sechs Monaten ($p=0,220$). Das heißt, es besteht kein Zusammenhang zwischen den MTT-Werten und dem funktionellen Outcome.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der absoluten (MTT prä-post, $p=0,551$) und relativen Differenz (MTT prä-post %, $p=0,404$) beider MTT-Werte besteht nicht. Beide p-Werte sind deutlich größer als 0,05.

3.4.4 Frauen: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT - Kategorien

Für die Frauen ist das funktionelle Outcome in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT in Tabelle 22 gelistet.

mRS	< 3,4 s	≥ 3,4 < 4,1 s	≥ 4,1 s	Summe
	n	n	n	n
fehlend	2/5	2/5	1/5	5
0/1	5/8	2/8	1/8	8
2/3	6/7	1/7	-	7
4/5	2/4	-	2/4	4
6	1/4	-	3/4	4

Tabelle 22 – Frauen, Häufigkeiten mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT (nicht vorliegende Datensätze n=5)

In den einzelnen Gruppen ist die Patientenanzahl zu klein oder es sind nur einzelne Fälle erfasst, so dass keine weitere Auswertung durchgeführt wurde.

3.4.5 Männer: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der Perfusion

Die nachfolgende Tabelle 23 zeigt die Männer des Patientenkollektivs und die Häufigkeitsverteilung ihrer mRS-Gruppen in Abhängigkeit von den prä- und postinterventionellen MTT-Werten. Abbildung 25 visualisiert diese Daten. Es wurde nur die letzte Spasmolyse jedes Patienten berücksichtigt (n=32). Für drei Patienten lagen keine mRS-Werte vor, so dass die Daten von insgesamt 29 Patienten ausgewertet wurden.

MTT	mRS	n	Mittel	σ	Min	1.Quartil	Median	3. Quartil	Max
prä	0/1	15	4,07	6,1	0,77	2,8	3,5	4,0	4,4
	2/3	7	3,84	7,0	1,42	2,9	3,1	3,4	3,8
	4/5	4	4,63	5,0	0,38	4,1	4,4	4,7	4,9
	6	3	4,27	4,6	0,60	3,6	3,6	4,6	4,6
post	0/1	15	3,47	5,3	0,83	1,8	3,2	3,4	3,9
	2/3	7	3,04	5,0	1,11	1,5	2,2	3,1	3,5
	4/5	4	3,36	3,8	0,48	2,7	3,0	3,5	3,7
	6	3	3,38	3,9	0,62	2,7	2,7	3,5	3,9
Differenz prä-post	0/1	15	0,60	2,9	1,15	-1,4	-0,3	0,6	1,2
	2/3	7	0,81	5,5	2,24	-1,4	-0,6	0,4	1,2
	4/5	4	1,27	2,1	0,59	0,8	0,8	1,1	1,7
	6	3	0,89	1,1	0,22	0,7	0,7	0,9	1,1

Tabelle 23 - Männer, Deskription mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der mittleren MTT in Sekunden, nicht vorliegende Daten n=3

Patienten ohne relevante Einschränkungen (mRS 0/1) im Alltag hatten vor Spasmolyse eine MTT von 4,07s, die um 0,6s (11,9%) auf 3,47s nach Spasmolyse sank. Für die Gruppe mit leichten bis mittelgradigen Einschränkungen im Alltag (mRS 2/3) bestand prä- und postinterventionell die niedrigste MTT. Diese war vor Spasmolyse 3,84s und fiel postinterventionell um 0,81s (11,6%) auf 3,04s ab. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen (mRS 4/5) wurde vor der Spasmolyse die höchste MTT mit 4,63s gemessen, die danach um 1,27s (27,2%) auf 3,36s abfiel. Bei Verstorbenen (mRS=6) lag die präinterventionelle MTT bei 4,27s und war postinterventionell um 0,89s (21,2%) vermindert auf 3,38s. Auffällig ist, dass in der Gruppe mit dem besten funktionellen Outcome (mRS 0/1) postinterventionell die höchste mittlere MTT gemessen wurde.

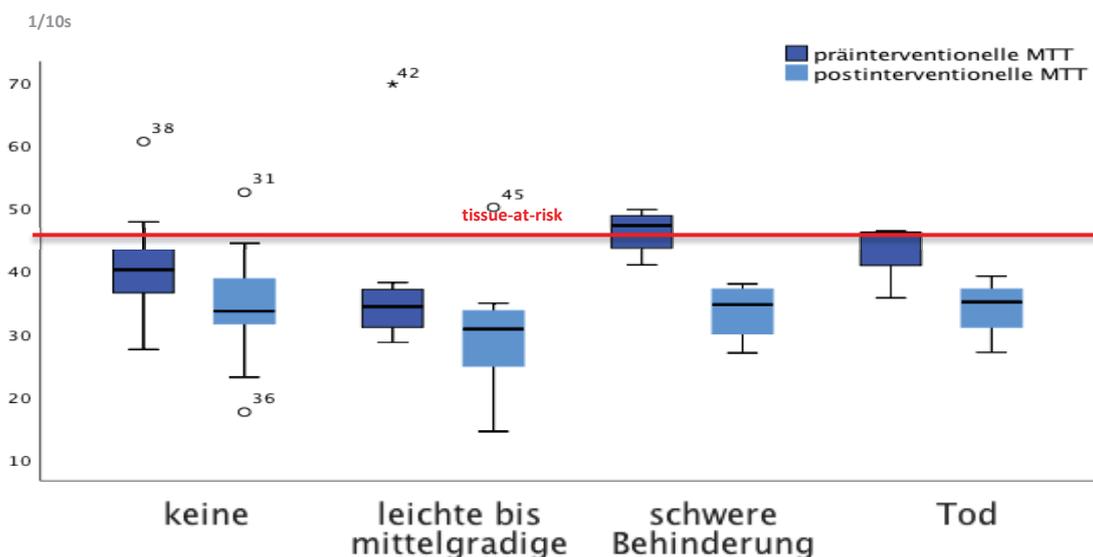


Abbildung 24 – Männer, Boxplots mRS-Gruppen in Abhängigkeit von mittlerer prä- und postinterventioneller MTT (mRS 0/1 = keine, 2/3 = leichte bis mittelgradige, 4/5 = schwere Behinderung, 6 = Tod)

Um den Zusammenhang zwischen prä- und postinterventionellen MTT-Werten und dem langfristigen Outcome zu untersuchen, wurden die in Tabelle 23 gelisteten Vergleiche der mRS-Kategorien mit den mittleren MTT-Werten vor und nach Spasmolyse mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft.

Dieser ergab für die Männer des Patientenkollektivs einen tendenziell signifikanten Unterschied zwischen der präinterventionellen MTT und dem späterem Outcome ($p=0,075$). Somit besteht tendenziell ein Zusammenhang zwischen präinterventioneller MTT und späterem Outcome. Kein Zusammenhang besteht für die postinterventionelle MTT ($p=0,581$) und ebenfalls nicht für die absolute Differenz zwischen prä- und postinterventioneller MTT (MTT prä-post, $p=0,454$) sowie die relative Differenz (MTT prä-post %, $p=0,607$). Alle p-Werte lagen über 0,05.

3.4.6 Männer: Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von postinterventionellen MTT-Kategorien

Für die Männer ist das funktionelle Outcome in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT in Tabelle 24 gelistet.

mRS	< 3,4 s	≥ 3,4 < 4,1 s	≥ 4,1 s	Summe
	n	n	n	n
fehlend	-	3/3	-	3
0/1	8/15	5/15	2/15	15
2/3	5/7	1/7	1/7	7
4/5	2/4	2/4	-	4
6	1/3	2/3	-	3

Tabelle 24 – Männer, Häufigkeiten mRS-Werte nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der kategorisierten postinterventionellen MTT (nicht vorliegende Datensätze n= 3)

Hier wird ebenso wie bei der Frauengruppe deutlich, dass nur eine kleine Fallzahl bzw. einzelne Fälle in den Gruppen erfasst wurden. Eine weitere Auswertung ist daher nicht sinnvoll.

3.4.7 Vergleich zwischen Frauen und Männern: Funktionelles Outcome und Perfusion

Im Folgenden geht es um einen Vergleich zwischen Frauen und Männern und ihrem funktionellen Outcome in Abhängigkeit von prä- und postinterventioneller MTT.

In der Frauengruppe wurde die höchste postinterventionelle MTT bei den Verstorbenen gemessen. Unterschiede bestehen ebenfalls in der MTT-Differenz in Prozent, also dem Ansprechen auf die Spasmolyse, das in der Frauengruppe schwächer ist als in der Männergruppe und linear mit schlechterem Outcome ansteigt, bevor es auf 0,2% bei verstorbenen Patientinnen sinkt (s.Tabelle 21).

Bei Männern ist die prä- und postinterventionelle MTT-Differenz in Prozent ähnlich für Patienten ohne relevante und mit geringen bis mittelgradigen Einschränkungen (s.Tabelle 23). Diese ist im Vergleich zu den Frauen fast doppelt (1,9fach) so hoch, was an höheren präinterventionellen MTT-Werten liegt, aber auch an einem stärkeren postinterventionellen Ansprechen auf die Spasmolyse. Männer, die im Verlauf unter einer schweren Behinderung litten, wiesen eine 3,9 fach höhere MTT-Differenz als Frauen dieser Gruppe auf. Dieser Unterschied ist am ausgeprägtesten für die Gruppe der verstorbenen Patienten. Hier war die MTT-Differenz der Männern 106fach höher als bei den Frauen, obwohl sogar die präinterventionelle MTT beider Gruppen ähnlich hoch war (m 4,27 s : w 4,25 s).

Im Vergleich zwischen Frauen und Männern wird deutlich, dass die Männer zwar kurzfristig besser als die Frauen auf die Spasmolyse ansprachen, langfristig hiervon aber nicht in Form eines besseren Outcomes profitieren konnten. Die MTT-Differenzen von Frauen und Männern innerhalb der einzelnen mRS-Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Dieser ergab für die Gruppe mRS 0/1 einen p-Wert von 0,723, für die Gruppe mRS 2/3 einen p-Wert von 0,609, für die Gruppe mRS 4/5 einen p-Wert von 0,194 sowie für die Gruppe mRS 6 einen p-Wert von 0,216.

Somit konnte kein Unterschied zwischen Frauen und Männern innerhalb der mRS-Gruppen festgestellt werden. Insgesamt ist ein Vergleich schwierig, da die Gruppen hierfür zu klein sind.

4. Diskussion

Die aSAB ist weiterhin durch ihre hohe Mortalität (27-44%) und Morbidität gekennzeichnet. [5], [34] Ihre endovaskuläre und mikrochirurgische Therapie sowie die Behandlung der Komplikationen in der akuten Phase, wie erneute Blutungen, Liquorabflussstörungen oder Hirndruck, sind gut erforscht und in der klinischen Routine mit Leitlinienempfehlungen etabliert. [5], [24], [30]

Eine Herausforderung stellen jedoch zerebrale Mikrozirkulationsstörungen im weiteren Verlauf dar, die zur erheblichen Morbidität beitragen. So sind Überlebende der akuten Phase einer Subarachnoidalblutung am stärksten durch zerebrale Mikrozirkulationsstörungen gefährdet, die zu verzögerten zerebralen Ischämien (DCI) und Infarkten fortschreiten können, die die Hauptursache für einen kritischen Verlauf mit persistierenden neurologischen Defiziten sind. [32], [35], [45]–[47]

Auch wenn die Pathogenese zerebraler Mikrozirkulationsstörungen nicht vollständig verstanden ist, wird von einem multifaktoriellen Prozess ausgegangen, der durch die EBI (*early brain injury*) in der akuten Phase initiiert und durch Faktoren wie kortikale Streudepolarisationen sowie eine Dominanz vasokonstriktiver Faktoren begünstigt wird. [45], [51], [69], [76], [144] Bisher gibt es keine kausale Therapie, sondern mehrere symptomatische Ansätze, die über die Gabe von Nimodipin sowie die Regulation von Kreislauf, Beatmung und Hirndruck eine Verbesserung der zerebralen Perfusion anstreben. Falls therapierefraktäre, symptomatische Mikrozirkulationsstörungen auftreten, wird eine endovaskuläre Spasmolyse mit Nimodipin durchgeführt. Neben der risikoreicheren und auf größere Gefäße beschränkten Ballonangioplastie ist die endovaskuläre Spasmolyse ein letztes therapeutisches Mittel. Die kurz- und langfristigen Effekte dieser Rescuetherapie sind bisher nicht vollständig erforscht.

Besonders an der aSAB sind geschlechtsspezifische Unterschiede. Sie ist die einzige Schlaganfallart, von der Frauen alterskorrigiert häufiger als Männer betroffen sind. Weitere Unterschiede bei den Geschlechtern bestehen in der Aneurysmahäufigkeit und –lokalisierung, dem Rupturrisiko, Alter bei Erstmanifestation sowie der DCI-Häufigkeit. [6], [8], [9], [55], [56], [131], [132]

Grundlage dieser Arbeit ist die Annahme, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse gibt. Um diese zu überprüfen, wurden zu Beginn drei Hypothesen aufgestellt, die nachfolgend diskutiert und in Bezug zur Literatur gesetzt werden.

Die erste Hypothese, dass Frauen kurzfristig schwächer als Männer auf eine endovaskuläre Spasmolyse ansprechen, konnte aufgrund von uneinheitlichen Ergebnissen nicht klar bestätigt werden. Die geringere postinterventionelle absolute und prozentuale MTT-Reduktion bei Frauen (11,1%) im Vergleich zu Männern (12%) war nach genauerer Überprüfung nicht signifikant (absolut $p=0,647$ u. prozentual $p=0,610$).

Ein anderes Ergebnis ergab der Vergleich der postinterventionellen kategorisierten MTT. Er zeigte, dass Frauen schwächer auf die Spasmolyse ansprechen als Männer, was durch den Randhomogenitätstest bestätigt werden konnte. Dieser ergab für Frauen einen höheren Wert ($p=0,018$) als für Männer ($p=0,010$). Postinterventionell persistierten bei Frauen kritische Perfusionsstörungen.

Unkritische Perfusionswerte waren seltener und es gab einen geringeren Anstieg physiologischer Perfusionswerte als bei Männern. Somit konnte gezeigt werden, dass Frauen in Bezug auf die kategorisierte MTT kurzfristig schlechter als Männer auf die endovaskuläre Spasmolyse ansprechen.

Durch die Kategorisierung der MTT wird der präzisere numerische Wert verlassen und unmittelbar einer physiologischen Perfusion, unkritischen oder kritischen Perfusionsstörungen zugeordnet, wodurch feinere Unterschiede verschwinden. Durch die Kategorisierung wurde das schlechtere Ansprechen der Frauengruppe auf die endovaskuläre Spasmolyse deutlicher und verifizierbar. Allerdings ist es überraschend, dass das schlechtere Ansprechen nur für die kategorisierte MTT und nicht die MTT selbst festgestellt werden konnte. Somit ergibt sich kein eindeutiger Trend, sondern eher eine Tendenz, die es anhand eines größeren Kollektivs zu überprüfen gilt.

Dieses uneinheitliche Ergebnis lässt sich nur annähernd mit vorherigen Studien vergleichen, da es bisher keine Studie gibt, die die Effektivität der endovaskulären Spasmolyse separat für Frauen und Männer untersucht hat. Jedoch ist das eigene Patientenkollektiv in seinen Eigenschaften, wie Fisher-Grad, WFNS-Score und Art der Aneurysmaversorgung, den Kollektiven vorheriger Studien ähnlich, in denen Ergebnisse geschlechtsübergreifend angegeben wurden, so dass ein Vergleich mit diesen möglich ist. [106], [145], [146] Neben der effektiven Behandlung zerebraler Zirkulationsstörungen durch eine endovaskuläre Nimodipingabe konnten diese Studien zeigen, dass ein kleiner Teil der Patienten nicht suffizient auf diese Therapie anspricht. [106], [146] Es ist möglich, dass hierdurch die Ergebnisse beeinflusst worden sind. Ganz bewusst wurden alle vorliegenden Spasmolysen (s.Tabelle 11) zur Beurteilung des kurzfristigen Ansprechens in die Auswertung eingeschlossen, um die Notwendigkeit einer erneuten Intervention bei einem Rezidiv und so die Gesamtheit der erforderlichen Spasmolysen zu berücksichtigen. Durch die fast identische Verteilung der Spasmolysehäufigkeit für Frauen und Männer waren a priori vergleichbare Bedingungen gegeben.

Ebenso ist die Perfusionsverbesserung nach intraarterieller Nimodipingabe vorübergehend, wodurch der gemessene Effekt der endovaskulären Spasmolyse durch den Zeitpunkt der postinterventionellen CTP-Kontrolle beeinflusst werden kann. [146] Daher wurde als zweite Hypothese aufgestellt, dass die Zeitspanne bis zur postinterventionellen CTP mit der MTT und somit der gemessenen MTT-Reduktion korrelieren könnte. Der Vergleich zwischen Frauen und Männern ergab geringe Unterschiede, für die keine statistische Signifikanz besteht (Frauen $p=0,126$ u. Männer $p=0,142$). Somit konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden.

Der Zeitpunkt der postinterventionellen CTP-Kontrolle für Frauen und Männer, die physiologische Perfusionswerte hatten, war ähnlich. Frauen, die unkritische Perfusionsstörungen hatten, erhielten die CTP 2,8h früher als Männer. Dies kehrte sich um für Männer mit kritischen Perfusionsstörungen, bei denen die Kontroll-CTP 8,1h früher stattfand als für die Frauen. Eine Vermutung für die frühere Kontrolle ist, dass Männer bei Rezidiven deutlicher oder auch früher klinische Symptome zeigten, während diese bei Frauen inapparent waren.

Eine unterschiedliche klinische Präsentation, wie sie für das akute Koronarsyndrom bekannt ist, ist für zerebrale Perfusionsstörungen in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Auffällig ist, dass der perfusionsverbessernde Effekt der Spasmolyse mit Nimodipin für das Gesamtkollektiv sowie Frauen und Männer noch deutlich nachweisbar war, obwohl Hänggi et al. diesen als temporär beschrieben haben.[146] Dieser war im Mittel nach 57,5h für das Gesamtkollektiv und 58,7h für Frauen bzw. 56,4h für Männer nachweisbar, was auf eine nachhaltigere Wirkung der endovaskulären Spasmolyse hindeutet.

Die dritte Hypothese, dass Frauen langfristig ein schlechteres Outcome nach endovaskulärer Spasmolyse als Männer haben, hat sich nicht bestätigt. Auch wenn Frauen in der Untersuchung ein schlechteres funktionelles Outcome als Männer haben, war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant ($p=0,284$).

Insgesamt wurden bei Frauen nach sechs Monaten höhere mRS-Werte als bei Männern erhoben, d.h. dass bei ihnen stärkere Einschränkungen im Alltag bestanden bis hin zur Pflegebedürftigkeit. Die Letalität war auch erhöht. Der Vergleich des Zusammenhangs zwischen Outcome und postinterventioneller MTT zeigte, dass die höchste postinterventionelle MTT und gleichzeitig die geringste MTT-Reduktion in der Gruppe der verstorbenen Frauen bestand. In den anderen Gruppen zeigte sich mit schlechterem Outcome eine etwas stärkere MTT-Reduktion, die bei Männern in allen Gruppen um ein Vielfaches (1,9-23,6-fach) höher als bei Frauen ist. Am deutlichsten war dieser Unterschied bei den verstorbenen Patienten. Präinterventionell lag bei Frauen und Männern fast eine identische MTT vor (w 4,25s vs. m 4,27s), jedoch hatten Frauen lediglich eine MTT-Minderung um 0,2%, während diese bei Männern um 21,2% sank. Die extreme, um das 106-fache höhere, MTT-Minderung der Männer ist vermutlich durch die geringe Fallzahl (Frauen $n=3$, Männer $n=4$) bedingt und kann daher nur eine Tendenz aufzeigen. Auch wenn die verstorbenen Männer deutlich besser als die Frauen auf die Spasmolyse ansprachen, konnten sie hiervon langfristig nicht profitieren. Es wird deutlich, dass eine stärkere MTT-Reduktion bei den Männern keinen Überlebensvorteil bringt.

Die in dieser Gruppe persistierenden kritischen Perfusionsstörungen können Ursache der erhöhten Letalität oder auch Ausdruck einer gestörten Autoregulation sein. Diese gewährleistet eine suffiziente zerebrale Perfusion und lässt bei einem Anstieg des Hirndrucks den zerebralen Perfusionsdruck ebenso ansteigen. Die Auslöser eines Hirndruckanstiegs sind bei der aSAB multifaktoriell, wie zum Beispiel das initiale Blutungsereignis mit einer Hochdruckverletzung des Parenchyms, die subarachnoidale Blutansammlung, ein Ödem, Liquorabflussstörungen bis hin zum dekompensierten Hydrozephalus. Im Rahmen der Autoregulation kommt es dann zu einem Anstieg des zerebralen Perfusionsdruckes, der Hirnparenchym schädigen kann und somit erheblich zum Auftreten von Perfusionsstörungen sowie einem schlechteren Outcome beitragen kann.

Patienten mit gutem funktionellem Outcome (mRS 0/1) wiesen sowohl präinterventionell als auch postinterventionell eine höhere MTT auf als Patienten, die sechs Monate nach Spasmolyse leichte bis mittelgradige Behinderungen im Alltag angaben (mRS 2/3). Die Ursache hierfür bleibt unklar, jedoch ist davon auszugehen, dass das Gehirnparenchym sich aufgrund der MTT, die jeweils unterhalb des Schwellenwerts für kritische Perfusionsstörungen lag, gut erholen kann.

Im Vergleich zur Literatur lassen sich diese Ergebnisse nicht unmittelbar einordnen, da es bisher keine Studie gibt, die das mittel- bis langfristige Ansprechen von Frauen und Männern auf eine endovaskuläre Spasmolyse separat untersucht. [106], [145]

Biondi et al. haben neben dem kurzfristigen Ansprechen auch das langfristige Outcome anhand der mRS sechs Monate nach endovaskulärer Spasmolyse mit Nimodipin untersucht. In ihrem Kollektiv war der Patientenanteil mit einem langfristig guten Outcome (mRS-Wert = 0-2) mit 72% höher als im eigenen Kollektiv, bei dem dieser 59,6% (s. Tabelle 18) ausmachte. Im Hinblick auf das mittlere Alter, Fisher-Grad, WFNS-Score und Aneurysmaversorgung sind beide Patientenkollektive ähnlich. Unterschiede bestehen in der Fallzahl (Biondi n=25 vs. n=60) und dem Frauenanteil (Biondi 76% vs. 47,7%). Das unterschiedliche Outcome kann aber durch Vorschäden in Folge der initialen Aneurysmaruptur und Blutung (EBI) bedingt sein, die einen erheblichen Einfluss auf die zerebrale Autoregulation und den späteren Verlauf haben. Diese werden nicht vollständig durch den Fisher-Grad erfasst.

Ebenfalls haben Bashir et al. in einer ähnlichen Studie den kurzfristigen vasodilatativen Effekt der endovaskulären Spasmolyse auf symptomatische Vasospasmen und das Outcome nach drei Monaten ausgewertet. Im Vergleich beider Patientenkollektive wird deutlich, dass nur das Durchschnittsalter ähnlich ausfällt. Die Fallzahl ist mit 25 Patienten bei Bashir geringer, während der Frauenanteil (80%) und der Fisher-Grad sowie der WFNS-Score höher sind. Auch wurden die mRS-Werte nach drei Monaten und somit früher erhoben. Das langfristige Outcome ist im Vergleich zum eigenen Patientenkollektiv und dem von Biondi deutlich schlechter. Nur 20% der Patienten hatten einen guten Verlauf (mRS 0-2), 40% hatten moderate bis starke Alltagseinschränkungen (mRS 3-5) und 40% der Patienten waren verstorben. [106], [145] Dieser schlechtere Verlauf ist wahrscheinlich durch die aSAB-Schwere und somit eine stärkere EBI bedingt, da Fisher-Grad und WFNS-Score bei Bashir höher waren.

Die Hinweise auf ein unterschiedliches geschlechtsspezifisches Ansprechen können anhand der o.g. Studien nicht weiter bewertet werden, da die Ergebnisse nicht einzeln für Frauen und Männer veröffentlicht wurden. Genauer wurden geschlechtsspezifische Unterschiede durch Germans et al. untersucht, die in der aktuellsten und bisher größten Metaanalyse (n=6713) zu diesem Thema feststellten, dass Frauen ein erhöhtes DCI-Risiko nach aSAB haben. Sie schlussfolgerten, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für eine DCI neben den bisher bekannten Faktoren wie Fisher-Grad, WFNS-Score und Aneurysmagröße ist. Ein Anhaltspunkt für eine Assoziation zwischen postmenopausalen Hormonveränderungen und DCI-Risiko konnte nicht festgestellt werden. [55]

Im Gegensatz zu Germans et al. vermutet eine andere Studie einen Zusammenhang zwischen der Menopause und dem DCI-Risiko. In dieser wurde gezeigt, dass besonders 55- bis 74-jährige Frauen von einem erhöhten DCI-Risiko und auch schlechterem Outcome betroffen waren. [56]

Im untersuchten Patientenkollektiv, bei dem das mittlere Alter der Frauen 53 Jahre beträgt, kann von postmenopausalen Hormonveränderungen ausgegangen werden, da die Menopause zwischen dem 50. bis 51. Lebensjahr auftritt. [147] Im Hinblick auf das mittlere Alter, Fisher-Grad sowie die Aneurysmaversorgung ist das untersuchte Patientenkollektiv mit denen in o.g. Studien vergleichbar. [55], [56] Somit könnte ein postmenopausaler Hormonabfall nicht nur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der aSAB, sondern auch zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf eine endovaskuläre Spasmolyse und zu einem schlechteren Outcome beitragen.

Eine Schlüsselrolle spielt dabei Östrogen, dessen postmenopausaler Abfall als pathophysiologische Grundlage für das vermehrte Auftreten von Aneurysmen sowie eine erhöhte aSAB-Inzidenz von Frauen über dem 50. Lebensjahr angesehen wird. Dieser Östrogenabfall führt zu einem eingeschränkten vaskulären Remodeling und macht so Gefäßwände vulnerabler für hämodynamischen Stress. [8], [121], [133], [134] Eine Östrogensubstitution konnte das Risiko für die Neubildung und Ruptur von Aneurysmen reduzieren. [134], [135] Ob eine Hormonersatztherapie einen Einfluss auf eine DCI oder das langfristige Outcome hat, ist bisher nicht untersucht worden.

4.1 Limitationen

Es bestehen folgende Limitationen der Auswertung. Durch die retrospektive Datenauswertung gibt es keine Kontrollgruppe, die ein Placebo anstelle einer endovaskulären Spasmolyse mit Nimodipin erhielt; denn eine ineffektive Placebo-Therapie zerebraler Zirkulationsstörungen ist aufgrund ihrer dramatischen Folgen ethisch nicht vertretbar. Auch wenn die Fallzahl größer war als in ähnlichen Studien, wäre ein größeres Patientenkollektiv möglicherweise von Vorteil gewesen, um die Ergebnisse im Ansprechen auf die endovaskuläre Spasmolyse zu konkretisieren. [106], [145], [146]

Genauer betrachtet, überrascht der geringe Frauenanteil (47%) des Kollektivs, da Frauen eine höhere aSAB-Inzidenz und ein höheres DCI-Risiko haben. [6], [55], [56] Dieser war in den vorher erwähnten Studien von Bashir und Biondi et al. höher. Ursache für den geringeren Anteil sind die kritischen Ein- und Ausschlusskriterien, die den größeren Frauenanteil des unselektierten Kollektivs (65%) reduzierten. Um eine qualitativ hochwertige Auswertung des Ansprechens auf eine standardisiert und damit vergleichbar durchgeführte Spasmolyse zu gewährleisten, mussten diese beibehalten werden. Der geringere Frauenanteil kann die festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede beeinträchtigen. Ebenso wurde der Hormonstatus der Frauen im Kollektiv nicht erfasst, sondern es wurde aufgrund ihres Alters eine Menopause angenommen. Um den Zusammenhang zwischen postmenopausalen Hormonveränderungen und einem erhöhten DCI-Risiko im Detail zu untersuchen, wäre es sinnvoll, diese bereits bei der Aufnahme nach aSAB zu erheben. Ob eine prophylaktische oder therapeutische Hormonsubstitution nach aSAB sinnvoll ist, kann dann im Detail evaluiert werden.

Eine weitere Limitation ist, dass der langfristige Verlauf nach einer endovaskulären Spasmolyse von diversen Faktoren wie Vorerkrankungen und Rehabilitation abhängt. Initial führt eine arterielle Hypertonie zu einer größeren Blutansammlung und somit schwereren EBI, die das Risiko für zerebrale Zirkulationsstörungen erhöht. [148] Dieses ist auch bei Diabetikern erhöht. [58], [59] Durch Berücksichtigung dieser Faktoren würde das Patientenkollektiv in weitere kleinere Untergruppen unterteilt, was die Interpretation der Ergebnisse weiter erschweren würde.

Ein weiteres Hindernis ist die international nicht einheitlich verwendete Terminologie in Bezug auf die DCI, die den Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien erschwert. [149]

5. Zusammenfassung

Insgesamt konnten im untersuchten Kollektiv Tendenzen dafür festgestellt werden, dass Frauen sowohl kurz- als auch mittel- bis langfristig schwächer als Männer auf eine endovaskuläre Spasmolyse ansprechen. Allerdings waren die Ergebnisse uneinheitlich und nur im Hinblick auf die kategorisierte postinterventionelle MTT konnte bei Frauen ein statistisch signifikant schlechteres Ansprechen festgestellt werden. Es persistierten kritische Perfusionsstörungen bei ihnen, während unkritische Perfusionsstörungen und physiologische Perfusionswerte postinterventionell seltener waren als bei Männern. Langfristig bestanden sechs Monate nach endovaskulärer Spasmolyse stärkere Einschränkungen im Alltag und eine höhere Letalität als bei Männern, wofür allerdings keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte. Ob ein größeres Kollektiv mit höherem Frauenanteil dabei hilft die festgestellten geschlechtsabhängigen Unterschiede zu untermauern ist fraglich, da in der aktuellen Untersuchung fast eine gleiche Verteilung von Frauen (47%) und Männern (53%) besteht.

Die Ursache für das tendenziell unterschiedliche Ansprechen konnte nicht genauer identifiziert werden. Vermutlich ist es ein multifaktorielles Geschehen und ein Überwiegen DCI begünstigender Faktoren.

Literaturverzeichnis

- [1] C. R. Carpenter *et al.*, “Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds,” *Acad. Emerg. Med.*, vol. 23, no. 9, pp. 963–1003, Sep. 2016.
- [2] G. J. E. Rinkel *et al.*, “Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 157, no. 6, pp. 1325–1330, 1991.
- [3] G. J. E. Rinkel *et al.*, “Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms : A Systematic Review,” *Stroke*, vol. 29, no. 1, pp. 251–256, 1998.
- [4] B. G. Thompson *et al.*, *Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms*, vol. 46, no. 8. 2015.
- [5] E. S. Connolly *et al.*, “Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association,” *Stroke*, vol. 43, no. 6, pp. 1711–1737, 2012.
- [6] NK de Rooij, F. H. H. Lin, J. A. van der Plas, A. Algra, and G. J. E. Rinkel, “Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.,” *Stroke*, vol. 27, no. 4, pp. 1365–72, 2007.
- [7] C. E. P. Van Munster, M. Von Und Zu Fraunberg, G. J. E. Rinkel, J. Rinne, T. Koivisto, and A. Ronkainen, “Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of finnish and dutch patients with subarachnoid hemorrhage: Time trends between 1986 and 2005,” *Stroke*, vol. 39, no. 12, pp. 3166–3171, 2008.
- [8] A. J. Ghods *et al.*, “Gender differences in cerebral aneurysm location,” *Front. Neurol.*, vol. MAY, no. May, pp. 1–6, 2012.
- [9] A. J. Hauer *et al.*, “Age-specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 6, no. 5, 2017.
- [10] N. K. De Rooij, F. H. H. Linn, J. A. Van Der Plas, A. Algra, and G. J. E. Rinkel, “Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, no. 12, pp. 1365–1372, 2007.
- [11] M. Korja *et al.*, “Risk Factors and Their Combined Effects on the Incidence Rate of Subarachnoid Hemorrhage - A Population-Based Cohort Study,” *PLoS One*, vol. 8, no. 9, pp. 0–6, 2013.
- [12] T. AOKI and K. NOZAKI, “Preemptive Medicine for Cerebral Aneurysms,” *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 56, no. 9, pp. 552–568, 2016.
- [13] M. H. F. Poorthuis, A. M. Algra, A. Algra, L. J. Kappelle, and C. J. M. Klijn, “Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke,” *JAMA Neurol.*, vol. 74, no. 1, p. 75, 2017.
- [14] D. O. Wiebers, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, “Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment,” *Lancet*, vol. 362, no. 9378, pp. 103–6736, 2003.
- [15] J. J. Perry *et al.*, “Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 310, no. 12, pp. 1248–1255, 2013.
- [16] J. van Gijn, R. S. Kerr, and G. J. E. Rinkel, “Subarachnoid haemorrhage.,” *Lancet*, vol. 369, no. 9558, pp. 306–318, 2007.
- [17] A. Polmear, “Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: What is the true incidence? A systematic review,” *Cephalalgia*, vol. 23, no. 10, pp. 935–941, 2003.
- [18] J. Beck *et al.*, “Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Stroke*, vol. 37, no. 11, pp. 2733–2737, 2006.
- [19] G. Teasdale and B. Jennett, “Assesment of Coma and Impaired Consciousness. A Practical Scale,” *Lancet*, vol. 304, no. 7872, pp. 81–84, 1974.
- [20] G. M. Teasdale *et al.*, “A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 51, no. 11, p. 1457, 1988.
- [21] R. G. Kowalski, “Initial Misdiagnosis and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage,” *Jama*, vol. 291, no. 7, p. 866, 2004.
- [22] N. M. Dubosh, M. F. Bellolio, A. A. Rabinstein, and J. A. Edlow, “Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.,” *Stroke*, vol. 47, no. 3, pp. 750–5, 2016.
- [23] N. Van Der Wee, G. J. E. Rinkel, D. Hasan, and J. Van Gijn, “Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: Is lumbar puncture still needed after a negative scan?,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 58, no. 3, pp. 357–359, 1995.
- [24] H. Steinmetz, “Subarachnoidalblutung (SAB),” *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. p. 8, 2012.
- [25] J. A. Frontera *et al.*, “Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified fisher scale,” *Neurosurgery*, vol. 59, no. 1, pp. 21–26, 2006.

- [26] J. Claassen *et al.*, “Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The fisher scale revisited,” *Stroke*, vol. 32, no. 9, pp. 2012–2020, 2001.
- [27] Z. L. Yang, U. J. Schoepf, H. Lin, T. M. Duguay, Y. E. Zhao, and G. M. Lu, “Small Intracranial Aneurysms : Diagnostic Accuracy of CT,” vol. 285, no. 3, 2017.
- [28] R. Agid *et al.*, “Negative CT Angiography Findings in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: When Is Digital Subtraction Angiography Still Needed?,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 31, no. 4, pp. 696–705, 2010.
- [29] A. M. McKinney, C. S. Palmer, C. L. Truwit, A. Karagulle, and M. Teksam, “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,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 3, pp. 594–602, 2008.
- [30] T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg, C. Jung, M. Forsting, and G. Rinkel, “European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 35, no. 2, pp. 93–112, 2013.
- [31] K. C. Cha, J. H. Kim, H. I. Kang, B. G. Moon, S. J. Lee, and J. S. Kim, “Aneurysmal rebleeding: Factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients,” *J. Korean Neurosurg. Soc.*, vol. 47, no. 2, pp. 119–123, 2010.
- [32] H. Lantigua *et al.*, “Subarachnoid hemorrhage: Who dies, and why?,” *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, pp. 1–10, 2015.
- [33] S. Chen, J. Luo, C. Reis, A. Manaenko, and J. Zhang, “Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2017, 2017.
- [34] J. W. Hop, G. J. E. Rinkel, A. Algra, and J. van Gijn, “Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review,” *Stroke*, vol. 28, no. 3, pp. 660–664, 1997.
- [35] D. J. Nieuwkamp, L. E. Setz, A. Algra, F. H. Linn, N. K. de Rooij, and G. J. Rinkel, “Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis,” *Lancet Neurol.*, 2009.
- [36] O. Rivero-Arias, A. Gray, and J. Wolstenholme, “Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom,” *Cost Eff. Resour. Alloc.*, vol. 8, pp. 1–12, 2010.
- [37] T. Al-Khindi, R. L. MacDonald, and T. A. Schweizer, “Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Stroke*, vol. 41, no. 8, 2010.
- [38] D. J. Nieuwkamp *et al.*, “Excess mortality and cardiovascular events in patients surviving subarachnoid hemorrhage: a nationwide study in Sweden,” *Stroke*, vol. 42, no. 4, pp. 902–7, 2011.
- [39] J. Huhtakangas *et al.*, “Long-Term Excess Mortality after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients with Multiple Aneurysms at Risk,” *Stroke*, vol. 46, no. 7, pp. 1813–1818, 2015.
- [40] M. J. H. Wermer, I. C. Van Der Schaaf, B. K. Velthuis, A. Algra, E. Buskens, and G. J. E. Rinkel, “Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: Frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms,” *Brain*, vol. 128, no. 10, pp. 2421–2429, 2005.
- [41] M. J. H. Wermer, I. C. Van Der Schaaf, A. Algra, and G. J. E. Rinkel, “Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: An updated meta-analysis,” *Stroke*, vol. 38, no. 4, pp. 1404–1410, 2007.
- [42] R. Dodel *et al.*, “Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: A German Longitudinal Study,” *Stroke*, vol. 41, no. 12, pp. 2918–2923, 2010.
- [43] K. D. Yundt, R. G. Dacey, and M. N. Diringer, “Hospital resource utilization in the treatment of cerebral aneurysms,” *J. Neurosurg.*, vol. 85, no. 3, pp. 403–409, 1996.
- [44] P. Bairstow, A. Dodgson, J. Linto, and M. Khangure, “Comparison of cost and outcome of endovascular and neurosurgical procedures in the treatment of ruptured intracranial aneurysms,” *Australas. Radiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 249–251, 2002.
- [45] B. Turowski, “Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulations- störungen nach Subarachnoidalblutung. Einsatz der CT-Perfusion. Habilitationsschrift,” *ULB Düsseld.*, 2007.
- [46] W. J. Cahill, J. H. Calvert, and J. H. Zhang, “Mechanisms of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, no. 11, pp. 1341–1353, 2006.
- [47] M. J. Rowland, G. Hadjipavlou, M. Kelly, J. Westbrook, and K. T. S. Pattinson, “Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: Looking beyond vasospasm,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 109, no. 3, pp. 315–329, 2012.
- [48] J. Caspers *et al.*, “Timing of Mean Transit Time Maximization is Associated with Neurological Outcome After Subarachnoid Hemorrhage,” *Clin. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 15–22, 2017.
- [49] J. Claassen, J. R. Carhuapoma, K. T. Kreiter, E. Y. Du, E. S. Connolly, and S. A. Mayer, “Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: Frequency, predictors, and impact on outcome,” *Stroke*, vol. 33, no. 5, pp. 1225–1232, 2002.
- [50] R. Helbok *et al.*, “Global Cerebral Edema and Brain Metabolism After Subarachnoid Hemorrhage,” *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1534–1539, 2011.

- [51] Y. Hasegawa, H. Suzuki, T. Sozen, O. Altay, and J. H. Zhang, "Apoptotic mechanisms for neuronal cells in early brain injury after subarachnoid hemorrhage," *Acta Neurochir. Suppl.*, no. 110 1, pp. 43–48, 2011.
- [52] K. A. Hanafy *et al.*, "Cerebral inflammatory response and predictors of admission clinical grade after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 17, no. 1, pp. 22–25, 2010.
- [53] T. . Sozen *et al.*, "Immunological response in early brain injury after SAH," *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, no. 110 1. pp. 57–61, 2011.
- [54] M. D. I. Vergouwen *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.*, vol. 41, no. 10, pp. 2391–2395, 2010.
- [55] M. R. Germans, B. N. R. Jaja, A. Leonardo, D. O. Manoel, A. H. Cohen, and R. L. Macdonald, "Sex differences in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage," *J. Neurosurg.*, pp. 1–7, 2017.
- [56] M. Darkwah Oppong *et al.*, "Vasospasm-related complications after subarachnoid hemorrhage: the role of patients' age and sex," *Acta Neurochir. (Wien).*, no. Dci, pp. 1–8, 2018.
- [57] N. K. De Rooij, G. J. E. Rinkel, J. W. Dankbaar, and C. J. M. Frijns, "Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors," *Stroke*, vol. 44, no. 1, pp. 43–54, 2013.
- [58] N. Badjatia *et al.*, "Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage," *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 7, pp. 1603–1609, 2005.
- [59] T. Dumont, A. Rughani, J. Silver, and B. I. Tranmer, "Diabetes mellitus increases risk of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of glycemic control," *Neurocrit. Care*, 2009.
- [60] T. Inahawa, K. Yahara, and N. Ohbayashi, "Risk Factors Associated with Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage," *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).*, vol. 54, no. 6, pp. 465–473, 2014.
- [61] R. H. Wilkins, "Cerebral vasospasm.," *Crit. Rev. Neurobiol.*, vol. 6, no. 1, pp. 51–77, 1990.
- [62] G. Cossu, M. Messerer, M. Oddo, and R. T. Daniel, "To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014.
- [63] L. Flynn and P. Andrews, "Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *F1000Research*, vol. 4, no. 0, pp. 1–13, 2015.
- [64] J. W. Dankbaar, M. Rijdsdijk, I. C. Van Der Schaaf, B. K. Velthuis, M. J. H. Wermer, and G. J. E. Rinkel, "Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Neuroradiology*, vol. 51, no. 12, pp. 813–819, 2009.
- [65] J. Puyal, V. Ginot, and P. G. H. Clarke, "Multiple interacting cell death mechanisms in the mediation of excitotoxicity and ischemic brain damage: A challenge for neuroprotection," *Prog. Neurobiol.*, vol. 105, pp. 24–28, 2013.
- [66] P. Enblad *et al.*, "Simultaneous intracerebral microdialysis and positron emission tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage.," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 16, no. 4, pp. 637–44, 1996.
- [67] A. Sarrafzadeh *et al.*, "Acute Focal Neurological Deficits in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage," *Stroke.*, no. 2, pp. 1382–1389, 2003.
- [68] R. Bullock, A. Zauner, J. Woodward, and J. Myseros, "Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury," *J Neurosurg*, vol. 89, pp. 507–518, 1998.
- [69] C. Ayata and M. Lauritzen, "Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature," *Physiol. Rev.*, vol. 95, no. 3, pp. 953–993, 2015.
- [70] G. C. Petzold, K. M. Einhüpl, U. Dirnagl, and J. P. Dreier, "Ischemia Triggered by Spreading Neuronal Activation Is Induced by Endothelin-1 and Hemoglobin in the Subarachnoid Space," *Ann. Neurol.*, vol. 54, no. 5, pp. 591–598, 2003.
- [71] M. Koide, A. D. Bonev, M. T. Nelson, and G. C. Wellman, "Inversion of neurovascular coupling by subarachnoid blood depends on large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, no. 21, pp. E1387–E1395, 2012.
- [72] J. P. Dreier *et al.*, "Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *Brain*, vol. 132, no. 7, pp. 1866–1881, 2009.
- [73] H. K. Shin, A. K. Dunn, P. B. Jones, D. A. Boas, M. A. Moskowitz, and C. Ayata, "Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, no. 8, pp. 1018–1030, 2006.
- [74] R. M. Pluta, "Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment," *Pharmacol. Ther.*, vol. 105, no. 1, pp. 23–56, 2005.
- [75] C. J. M. Frijns, R. Fijnheer, A. Algra, J. A. Van Mourik, J. Van Gijn, and G. J. E. Rinkel, "Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Associations with cerebral ischaemic events and outcome," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, no. 1, pp. 77–83, 2006.

- [76] M. D. I. Vergouwen, M. Vermeulen, B. A. Coert, E. S. G. Stroes, and Y. B. W. E. M. Roos, "Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An additional explanation for delayed cerebral ischemia," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 28, no. 11, pp. 1761–1770, 2008.
- [77] R. W. Crowley *et al.*, "Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 42, no. 4, pp. 919–923, 2011.
- [78] R. L. Macdonald and B. K. Weir, "A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm.," *Stroke.*, vol. 22, no. 8, pp. 971–982, 1991.
- [79] R. Loch Macdonald and B. K. Weir, "Cerebral vasospasm and free radicals," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 16, no. 5, pp. 633–643, 1994.
- [80] J. F. Clark and F. R. Sharp, "Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, no. 10, pp. 1223–1233, 2006.
- [81] B. P. Thampatty *et al.*, "Role of Endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia," *Neurocrit. Care*, vol. 15, no. 1, pp. 19–27, 2011.
- [82] R. M. Pluta *et al.*, "Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage.," *J. Neurosurg.*, vol. 87, no. 2, pp. 287–293, 1997.
- [83] K. P. Budohoski *et al.*, "The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, no. 12, pp. 1343–1353, 2014.
- [84] K. F. Lindegaard, H. Nornes, S. J. Bakke, W. Sorteberg, and P. Nakstad, "Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements," *Acta Neurochir. (Wien).*, vol. 100, no. 1–2, pp. 12–24, 1989.
- [85] M. A. Sloan *et al.*, "Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 100," *Neurology*, vol. 62, no. 1526–632X (Electronic), pp. 1468–1481, 2004.
- [86] R. Anxionnat *et al.*, "3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology.," *J. Neuroradiol.*, vol. 25, no. 4, pp. 251–262, 1998.
- [87] A. A. Rabinstein *et al.*, "Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 35, no. 8, pp. 1862–1866, 2004.
- [88] P. J. Hutchinson *et al.*, "Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum," *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 9, pp. 1517–1528, 2015.
- [89] M. S. . Tholance Y , Barcelos GK , Perret-Liaudet A , Omar E , Carrillon R , Grousseau S , Lieutaud T, Dailler F, "Placing intracerebral probes to optimise detection of delayed cerebral ischemia and allow for the prediction of patient outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, pp. 2014–2015, 2013.
- [90] P. C. Sanelli *et al.*, "Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *AJNR.American J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 2, pp. 292–298, 2013.
- [91] N. Etminan, K. Beseoglu, H. J. Heiroth, B. Turowski, H. J. Steiger, and D. Hänggi, "Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 44, no. 5, pp. 1260–1266, 2013.
- [92] M. Wintermark, N. U. Ko, W. S. Smith, S. Liu, R. T. Higashida, and W. P. Dillon, "Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 26–34, 2006.
- [93] A. L. De Oliveira Manoel, D. Turkel-Parrella, A. Duggal, A. Murphy, V. McCreddie, and T. R. Marotta, "Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 82, no. 3, pp. 177–192, 2015.
- [94] S. Dorhout Mees *et al.*, "Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. March 2006, 2007.
- [95] J. D. Pickard *et al.*, "Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage : British aneurysm nimodipine trial," *Bmj*, vol. 298, no. March, pp. 636–642, 1989.
- [96] S. M. D. Mees *et al.*, "Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): A randomised placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 380, no. 9836, pp. 44–49, 2012.
- [97] W. M. van den Bergh, a Algra, J. W. van der Sprenkel, C. a Tulleken, and G. J. Rinkel, "Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Neurosurgery*, vol. 52, no. 2, pp. 272–276, 2003.
- [98] W. M. Van Den Bergh, R. M. Dijkhuizen, and G. J. E. Rinkel, "Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage," *Magnes. Res.*, vol. 17, no. 4, pp. 301–313, 2004.
- [99] R. L. Macdonald *et al.*, "Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)," *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 7, pp. 618–625, 2011.
- [100] R. L. MacDonald, E. Hunsche, R. Schüler, J. Włodarczyk, and S. A. Mayer, "Quality of life and healthcare resource use associated with angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 43, no. 4, pp. 1082–1088, 2012.

- [101] J. Horn and M. Limburg, "Calcium Antagonists for Ischemic Stroke : A Systematic Review," *Stroke*, vol. 32, no. 2, pp. 570–576, 2001.
- [102] M. D. Vergouwen, M. Vermeulen, R. J. de Haan, M. Levi, and Y. B. Roos, "Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 27, no. 7, pp. 1293–1308, 2007.
- [103] D. Hänggi *et al.*, "Randomized, open-label, phase 1/2a study to determine the maximum tolerated dose of intraventricular sustained release nimodipine for subarachnoid hemorrhage (NEWTON [Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid]," *Stroke*, vol. 48, no. 1, pp. 145–151, 2017.
- [104] G. Rasmussen, B. Bergholdt, B. Dalh, N. Sunde, G. Cold, and B. Voldby, "Effect of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity after subarachnoid haemorrhage," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 99, no. 3, pp. 182–186, 1999.
- [105] C. Hui and K. P. Lau, "Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage," *Clin. Radiol.*, vol. 60, no. 9, pp. 1030–1036, 2005.
- [106] A. Biondi *et al.*, "Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 25, no. 6, pp. 1067–1076, 2004.
- [107] J. P. Dreier *et al.*, "Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats," *Neurosurgery*, vol. 51, no. 6, pp. 1457–1467, 2002.
- [108] G. Dabus *et al.*, "Current Options for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-Induced Cerebral Vasospasm : A Comprehensive Review of the Literature," vol. 2, no. 1, pp. 30–51, 2013.
- [109] H. J. Rosenwasser RH , Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, "Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options.," *Neurosurgery*, vol. 44, no. 5, pp. 975–9, 1999.
- [110] E. Muench *et al.*, "Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 8, pp. 1844–1851, 2007.
- [111] J. W. Dankbaar, A. J. Slooter, G. J. Rinkel, and I. C. van der Schaaf, "Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review.," *Crit. Care*, vol. 14, no. 1, p. R23, 2010.
- [112] A. Egge, K. Waterloo, H. Sjøholm, T. Solberg, T. Ingebrigtsen, and B. Romner, "Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A clinical, prospective, randomized, controlled study," *Neurosurgery*, vol. 49, no. 3, pp. 593–606, 2001.
- [113] T. E. Madsen *et al.*, "Gender differences in neurologic emergencies part I: A consensus summary and research agenda on cerebrovascular disease," *Acad. Emerg. Med.*, vol. 21, no. 12, pp. 1403–1413, 2014.
- [114] M. K. Kapral *et al.*, "Gender Differences in Stroke Care and Outcomes in Ontario," *Women's Heal. Issues*, vol. 21, no. 2, pp. 171–176, 2011.
- [115] P. Appelros, B. Stegmayr, and A. Terent, "Sex Differences in Stroke Epidemiology," *Am. Hear. Assoc.*, vol. 40, pp. 1082–1090, 2009.
- [116] U. Löfmark and A. Hammarström, "Evidence for age-dependent education-related differences in men and women with first-ever stroke: Results from a community-based incidence study in northern Sweden," *Neuroepidemiology*, vol. 28, no. 3, pp. 135–141, 2007.
- [117] P. M. Rothwell *et al.*, "Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study)," *Lancet*, vol. 366, no. 9499, pp. 1773–1783, 2005.
- [118] S. Seshadri *et al.*, "The lifetime risk of stroke: Estimates from the framingham study," *Stroke*, vol. 37, no. 2, pp. 345–350, 2006.
- [119] L. C. Turtzo and L. D. McCullough, "Sex differences in stroke," *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 26, no. 5, pp. 462–474, 2008.
- [120] G. Plu-Bureau, J. Hugon-Rodin, L. Maitrot-Mantelet, and M. Canonico, "Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 27, no. 1, pp. 35–45, 2013.
- [121] A. M. Algra, C. J. M. Klijn, F. M. Helmerhorst, A. Algra, and G. J. E. Rinkel, "Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: A systematic review," *Neurology*, vol. 79, no. 12, pp. 1230–1236, Sep. 2012.
- [122] H. Mp, B. Louise, H. Anne, and E. Caroline, "Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post - menopausal Main results Authors ' conclusions," no. March, 2015.
- [123] M. J. Reeves *et al.*, "Sex Differences in Stroke: Epidemiology, Clinical Presentation, Medical Care and Outcomes," *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 10, pp. 915–926, 2008.
- [124] M. Niewada, A. Kobayashi, P. A. G. Sandercock, B. Kamiński, and A. Członkowska, "Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17, 370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial.," *Neuroepidemiol.*, vol. 24, pp. 123–128, 2005.

- [125] R. E. Petrea, A. S. Beiser, S. Seshadri, M. Kelly-hayes, C. S. Kase, and P. A. Wolf, "NIH Public Access," vol. 40, no. 4, pp. 1032–1037, 2010.
- [126] A. Di Carlo *et al.*, "Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry," *Stroke*, vol. 34, no. 5, pp. 1114–1119, 2003.
- [127] M. H. M. Vlak, A. Algra, R. Brandenburg, and G. J. E. Rinkel, "Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis," *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 7, pp. 626–636, 2011.
- [128] G. L. Kongable *et al.*, "Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.," *J. Neurosurg.*, vol. 84, no. 1, pp. 43–48, 1996.
- [129] I. Rasing *et al.*, "Long-term risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage after a negative aneurysm screen," *Neurology*, 2015.
- [130] M. D. Jonathan L. Brisman, M.D., Joon K. Song, M.D., and David W. Newell, "Cerebral aneurysms," *N.Engl.J.Med.*, vol. 355, no. 1533-4406 (Electronic), pp. 2703–2704, 2006.
- [131] T. Inagawa and A. Hirano, "Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms," *Surg. Neurol.*, vol. 34, no. 6, pp. 361–365, 1990.
- [132] A. Hamdan, J. Barnes, and P. Mitchell, "Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes," *J. Neurosurg.*, vol. 121, no. 6, pp. 1367–1373, 2014.
- [133] Y. Tada *et al.*, "Roles of estrogen in the formation of intracranial aneurysms in ovariectomized female mice," *Neurosurgery*, vol. 75, no. 6, pp. 690–695, 2014.
- [134] S. Tabuchi, "Relationship between Postmenopausal Estrogen Deficiency and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage," *Behav. Neurol.*, vol. 2015, 2015.
- [135] C. N. Murchu, C. Anderson, K. Jamrozik, G. Hankey, and D. Dunbabin, "Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An international population-based, case-control study," *Stroke*, vol. 32, no. 3, p. [d]606-611, 2001.
- [136] W. I. Schievink, D. J. Schaid, V. V. Michels, and D. G. Piepgras, "Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study.," *J. Neurosurg.*, 1995.
- [137] T. A. Smitherman, R. Burch, H. Sheikh, and E. Loder, "The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the United States: A Review of Statistics From National Surveillance Studies," *Headache J. Head Face Pain*, vol. 53, no. 3, pp. 427–436, Mar. 2013.
- [138] F. Siddiq, S. A. Chaudhry, R. P. Tummala, M. F. K. Suri, and A. I. Qureshi, "Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States," *Neurosurgery*, vol. 71, no. 3, pp. 670–677, 2012.
- [139] C. Rubbert, "Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Dynamik zerebraler Mikrozirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung - Prädiktiver Wert einer frühen Inzidenz Dissertation zur Erlangung des G," 2016.
- [140] J. C. Van Swieten, P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. Schouten, and J. Van Gijn, "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients," *Stroke*, vol. 19, no. 5, pp. 604–607, 1988.
- [141] J. T. L. Wilson *et al.* "Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: Benefits of a structured interview," *Stroke*, vol. 36, no. 4, pp. 777–781, 2005.
- [142] J. L. Banks and C. A. Marotta, "Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis," *Stroke*, vol. 38, no. 3, pp. 1091–1096, 2007.
- [143] A. J. Molyneux *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 ," *Lancet*, vol. 366, no. 9488, pp. 809–817, 2005.
- [144] L. Østergaard *et al.*, "The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 33, no. 12, pp. 1825–1837, 2013.
- [145] A. Bashir, M. Andresen, J. Bartek, M. Cortsen, V. Eskesen, and A. Wagner, "Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome," *Neuroradiol. J.*, vol. 29, no. 1, pp. 72–81, 2016.
- [146] D. Hänggi, B. Turowski, K. Beseoglu, M. Yong, and H. J. Steiger, "Intra-Arterial Nimodipine for Severe Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Influence on Clinical Course and Cerebral Perfusion," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 6, pp. 1053–1060, 2008.
- [147] S. M. McKinlay, "The normal menopause transition: An overview," *Maturitas*, vol. 23, no. 2, pp. 137–145, 1996.
- [148] D. S. Rosen *et al.* "Subarachnoid clot volume correlates with age, neurological grade, and blood pressure," *Neurosurgery*, 2007.
- [149] M. D. I. Vergouwen *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*, vol. 41, no. 10, pp. 2391–2395, 2010.

Danksagung

Ohne die Unterstützung der folgenden Personen hätte die Dissertationsschrift in dieser Form nicht realisiert werden können. Daher möchte ich mich für die vielseitig erfahrene Hilfe herzlich bedanken.

Zuallererst möchte mich bei Herrn Professor Dr. Turowski für die Möglichkeit, dieses Thema zu bearbeiten, sowie die gute Betreuung und Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Rubbert für die intensive Betreuung und die wertvollen Anregungen.

Frau Dr. May danke ich für die gute Zusammenarbeit in der Betreuung der Dissertation und für ihre geduldige Beratung während der Einarbeitung in den Themenkomplex.

Ich danke Herrn Professor Dr. Petridis für die hilfsbereite Betreuung als Zweitgutachter.

Herrn Privatdozent Dr. Beseoglu danke ich für die Überlassung von Datensätzen zur Auswertung.

Meiner Partnerin Jacqueline danke ich dafür, dass sie mir während der Erstellung der Arbeit den Rücken freigehalten hat und für ihr Verständnis.

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung, Hilfe und Motivation während der Anfertigung dieser Arbeit.