

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nicardipin Prolonged Release Implants (NPRI) zur
Behandlung des zerebralen Vasospasmus nach akuter
Subarachnoidalblutung - Überlegenheit der
mikrochirurgischen Technik gegenüber endovaskulärer
Behandlung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Stephanie Dreher
aus Mannheim

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Glossar	VII
Abstrakt.....	VIII
Abstract.....	X
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Definition, Inzidenz und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung	2
1.2 Pathophysiologie der Aneurysmen und das Rupturrisiko	4
1.3 Klinik der SAB	5
1.4 Diagnostik der SAB	8
1.5 Therapie der SAB.....	11
1.6 Komplikationen der SAB.....	13
1.7 Mortalität und Outcome nach SAB	21
1.8 Fragestellung.....	23
2 Methodik	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Patientenkollektiv.....	25
2.3 Patientenmanagement	28
2.4 Statistik.....	35
3 Ergebnisse.....	38
3.1 Patientencharakteristik.....	38
3.2 Vasospasmus.....	42
3.3 Okklusionsrate und Re-treatment.....	44
3.4 Liegezeit auf Intensivstation	46
3.5 Klinisches Outcome.....	47

4	Diskussion	50
4.1	Antwort auf Fragestellung.....	50
4.2	Vergleich unserer Ergebnisse	55
4.3	Einschränkungen.....	78
4.4	Schlussfolgerung.....	79
5	Literaturverzeichnis	80
	Eidesstattliche Versicherung	A
	Publikationsliste	B
	Danksagung	C
	Lebenslauf	D

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Schweregradeinteilung der SAB	9
Tabelle 2: Kriterien zur Therapieentscheidung	12
Tabelle 3: Klassifikation der SAB in der Computertomographie nach Fisher	18
Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale	22
Tabelle 5: Aneurysmalokalisationen	26
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Glasgow Outcome Scale und der erweiterten Glasgow Outcome Scale	33
Tabelle 7: Modified Rankin Scale	34
Tabelle 8: Demographische Daten	39
Tabelle 9: klinischer Zustand zum Zeitpunkt der Aufnahme	40
Tabelle 10: Aneurysmalokalisationen	41
Tabelle 11: Inzidenz von Vasospasmus	43
Tabelle 12: Okklusionsraten nach der Raymond und Roy-Klassifikation.....	44
Tabelle 13: Okklusions- und Re-Treatment-Raten	45
Tabelle 14: Defizit des N. oculomotorius nach Intervention	46
Tabelle 15: Liegezeit auf Intensivstation.....	47
Tabelle 16: Klinisches Outcome ein Jahr nach Subarachnoidalblutung	49
Tabelle 17: Ergebnisse der ersten 100 NPRI-Implantationen an SAB-Patienten	54
Tabelle 18: Klassifikation der SAB nach WFNS und Hunt und Hess.....	57
Tabelle 19: Literaturvergleich des klinischen Zustandes zum Zeitpunkt der Aufnahme	58
Tabelle 20: Literaturvergleich der Inzidenzen von Vasospasmen.....	62
Tabelle 21: Relation Vasospasmus und klinisches Outcome	70
Tabelle 22: Vergleich klinischer Zustand zum Zeitpunkt der Aufnahme mit der ISAT- Population.....	71
Tabelle 23: Outcome im Literaturvergleich mit ISAT-Studie	72
Tabelle 24: Outcome im Literaturvergleich mit Barth 2009	73
Tabelle 25: Outcome bei Krischek 2007	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Circulus arteriosus Willisii mit den häufigsten Aneurysmalokalisationen	3
Abbildung 2: Komplikationen nach Subarachnoidalblutung	14
Abbildung 3: Okklusionsklassen nach Raymond und Roy	44

Glossar

ACI:	Arteria carotis interna
ACM:	Arteria cerebri media
AcomA:	Arteria communicans anterior
AcomP:	Arteria communicans posterior
ADL:	Activity of daily life
AMG:	Arzneimittelgesetz
ANOVA:	Analysis of Variance
CBF:	Zerebraler Blutfluss
CT:	Computertomographie
cCT:	Kranielle Computertomographie
CFS:	Cerebrospinal Fluid
DGN:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNC:	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DIND:	delayed ischemic neurological deficit
DSA:	Digitale Subtraktionsangiographie
ET-1:	Endothelin-1
ETA:	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GCS:	Glasgow Coma Scale
GOS:	Glasgow Outcome Scale
GOSE:	Extended Glasgow Outcome Scale
ISAT:	International Subarachnoid Aneurysm Trial
MRS:	Modified Rankin Scale
MRT:	Magnetresonanztomographie
NO:	Stickoxid
NPRI:	Nicardipine prolonged release implants
SAB:	Subarachnoidalblutung
TCD:	Transkranielle Dopplersonographie
WFNS:	World Federation of Neurosurgical Societies
VS:	Vasospasmus

Abstrakt

Nicardipin Prolonged Release Implants (NPRI) zur Behandlung des zerebralen Vasospasmus nach akuter Subarachnoidalblutung – Überlegenheit der mikrochirurgischen Technik gegenüber endovaskulärer Behandlung.

Katharina Stephanie Dreher

EINLEITUNG: Eine Subarachnoidalblutung (SAB) ist ein gefürchtetes Ereignis, dass in 50% zum Tode führt [Hop 1997]. Wird dies schwerwiegende Ereignis überlebt bedeutet dies häufig ein Weiterleben mit großen gesundheitlichen und psychischen Einschränkungen.

Eine der häufigsten Komplikationen im Verlauf der SAB ist die Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus (VS). Trotz zahlreicher Bemühungen steht noch kein nebenwirkungsfreies Medikament zur Prävention von VS zur Verfügung

NPRI's können nach neurochirurgischem Clipping in unmittelbare Umgebung des Aneurysmas gesetzt werden, dort, wo das Risiko für VS am höchsten ist. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass NPRI's die Inzidenz von zerebralen Vasospasmus und Infarkten drastisch verringern und das klinische Outcome verbessern können. Der große Vorteil der lokal einsetzbaren NPRI's ist die Verhinderung systemischer Nebenwirkungen. Auch lokal konnten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen werden [Kasuya 2002, Kasuya 2005, Barth 2007, Barth 2009, Krischek 2007, Thome 2011, Kasuya 2013].

In dieser Studie betrachten wir die Therapieergebnisse nach neurochirurgischem Clipping mit NPRI und ohne NPRI im Vergleich zu endovaskulärem Coiling.

METHODE: 27 Patienten mit akuter SAB erhielten beim mikrochirurgischem Clipping intrazisternal NPRI's implantiert. Dieser Fall-Gruppe wurden konsekutiv 27 Patienten nach mikrochirurgischer Behandlung ohne Implantation von NPRI's und 27 endovaskulär behandelte Patienten hinzugematcht, die als Kontrollen dienten.

Betrachtet wurden die Inzidenz von zerebralem Vasospasmus und Hirninfarkten, sowie das klinische Outcome ein Jahr nach SAB.

ERGEBNISSE: Alle Gruppen waren hinsichtlich ihrer demographischer Daten und Schwere der SAB vergleichbar. Die Inzidenz des Vasospasmus betrug 11% nach mikrochirurgischem Clipping mit NPRI, 44% nach mikrochirurgischem Clipping ohne NPRI und 48% bei den Patienten nach endovaskulärer Behandlung. Neue Infarkte traten bei 7%, 22% und 28% der behandelten Patienten auf. Eine gute Genesung ein Jahr nach SAB (modifizierte Ranking-Skala 0 - 2) wurde in 77%, 50% und 48% der behandelten Patienten dokumentiert.

FAZIT: Der Einsatz von NPRI während des mikrochirurgischen Clippings wurde als sicher und wirksam bestätigt. Patienten, die intrazisternal NPRI implantiert bekamen entwickelten signifikant weniger Vasospasmen und Infarkte und zeigten ein besseres klinisches Ergebnis als bei Clipping ohne NPRI und als nach endovaskulärem Coiling.

Abstract

The use of nicardipine prolonged release implants (NPRI) in microsurgical clipping after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: comparison with endovascular treatment.

Katharina Stephanie Dreher

INTRODUCTION: A subarachnoid hemorrhage (SAH) is a dreaded event that results in death in 50% of all cases [Hop1997]. Survivors most often suffer major physical and mental limitations.

One of the most common complications is the development of cerebral vasospasm (VS). Despite tremendous efforts a veritably treatment option still has to be developed.

NPRI's can be placed after neurosurgical clipping in the immediate surroundings of the aneurysm, where the risk of VS is the highest. Several studies have already shown that NPRI's can substantially reduce the incidence of cerebral vasospasm and cerebral infarction and improve the clinical outcome.

The great advantage of NPRI's is to prevent systemic side effects [Kasuya, 2002, Kasuya 2005, Barth 2007, Barth 2009, Krischek 2007, Thome 2011, Kasuya 2013]. In this study, we evaluate the differences in therapeutic results after neurosurgical clipping with and without NPRI and compared them to endovascular coiling.

METHODS: 27 patients with acute SAH received intracisternally implanted NPRI during microsurgical clipping. 27 patients after microsurgical treatment without NPRI-implantation and 27 endovascularly treated patients served as controls. The incidence of angiographic vasospasm and cerebral infarction was documented.

RESULTS: All groups were comparable in terms of demographic data and severity of SAH. The incidence of vasospasm was 11% after microsurgical clipping with NPRI, 44% after microsurgical clipping without NPRI, and 48% after endovascular treatment.

New cerebral infarctions occurred in 7%, 22%, and 28%, respectively. One year after SAH a good clinical recovery (modified rankin scale 0 - 2) was observed in 77%, 50%, and 48% of treated patients.

CONCLUSION: The use of NPRI during microsurgical clipping has been confirmed as safe and effective. Patients who received intracisternal NPRI showed significantly lower vasospasm and infarction rates. The NPRI-group showed a better clinical outcome than after clipping without NPRI and also after endovascular coiling.

1 Einleitung und Fragestellung

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine intrakranielle Blutung überwiegend bedingt durch Rupturen von Aneurysmen der basalen Hirnarterien. Die Ruptur dieser Aneurysmen ist mit einem schwerem Verlauf und einer Vielzahl von Komplikationen assoziiert. Die Gesamtmortalität beträgt etwa 50% [Hop 1997]. Etwa 1/3 der Patienten, die eine Subarachnoidalblutung überleben, sind dauerhaft auf Hilfe angewiesen [Hop 1997]. Da trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie, die Letalität und Morbidität relativ hoch ist (30-Tage-Letalität ca. 35 % [Feigin 2009]), stellt dieses gefürchtete Ereignis eine große interdisziplinäre Herausforderung dar.

Aufgrund der Gefahr einer Nachblutung ist die rasche Ausschaltung des Aneurysmas innerhalb von 72 Stunden wichtig. Dazu stehen mit dem endovaskulären Coiling des Aneurysmas mit Platinspiralen und dem neurochirurgischen Aneurysma-Clipping in erster Linie zwei Verfahren zur Auswahl. Die Entscheidung für eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung hängt von mehreren Faktoren ab. Patientenalter, Aneurysmalokalisation und -morphologie sowie der Allgemeinzustand des Patienten und eine vorangegangene SAB spielen bei der Therapieentscheidung eine Rolle [Britz 2005].

Neben der Rezidivblutung zählen der Hydrocephalus malresorptivus und die Entwicklung des zerebralen Vasospasmus zu den häufigsten Komplikationen.

Der zerebrale Vasospasmus beeinflusst entscheidend Morbidität und Letalität nach aneurysmatischer SAB und nimmt damit einen zentralen Stellenwert für die Prognose dieser Patienten ein.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Patienten die eine Subarachnoidalblutung erlitten und untersucht die Inzidenz des zerebralen Vasospasmus nach Clipping und Coiling. Wir betrachten dabei besonders den Einsatz von Nicardipin-Implantate bei neurochirurgischem Clipping und deren vielversprechende Vorteile.

1.1 Definition, Inzidenz und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

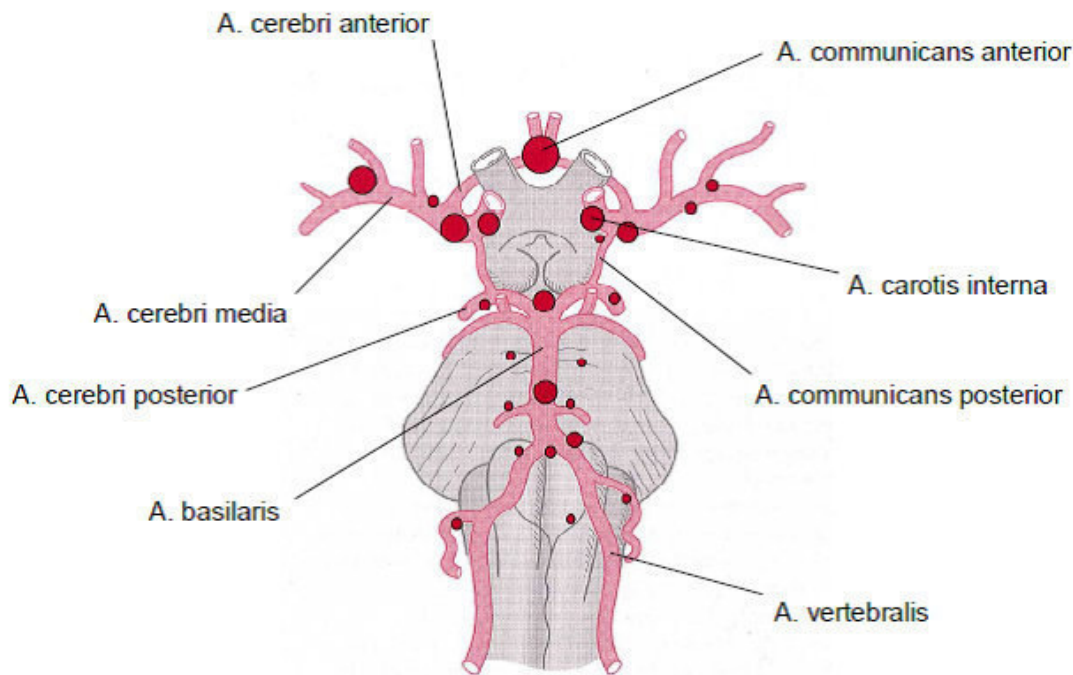
Definition

Eine Subarachnoidalblutung ist eine akute Blutung aus den basalen Hirnarterien des Circulus arteriosus Willisii in den Subarachnoidalraum. Es handelt sich in der Regel um nicht traumatische Rupturen dieser Gefäße. Traumatisch bedingte Gefäßrupturen treten mit einem Prozent sehr selten auf. Grund der Instabilität der Gefäßwand sind in 85% intrazerebrale Aneurysmen. Weitere Ursachen sind arteriovenöse Malformationen, Vaskulitiden mit Beteiligung des ZNS, intrazerebrale Tumoren (selten) und Dissektion der A. carotis oder intrakranieller Arterien (v.a. A. vertebralis). In 10-15% kann die Ursache der Blutung jedoch nicht geklärt werden [Schievink 1997].

In dieser Arbeit geht es um SAB aus rupturierten intrazerebralen Aneurysmen.

Die Entstehung intrakranieller Aneurysmen ist multifaktoriell. Angeborene und erworbene Veränderungen der Gefäßwand spielen eine Rolle. Während die Anlage der Aneurysmen wahrscheinlich kongenital erfolgt, nehmen die Veränderungen der Gefäßwand im Erwachsenenalter aufgrund hämodynamischer Faktoren zu und die Aneurysmen werden größer (mehr dazu im Kapitel „Pathophysiologie der Aneurysmen“). Arteriosklerotische Aneurysmen sind an Hirngefäßen selten.

Meist handelt es sich um sacculäre Ausstülpungen mit einem kleinen Aneurysmahals und einer beerenförmig Erweiterung. Aneurysmen entstehen vorwiegend an Gefäßbifurkationen. In über 85% treten sie im vorderen und nur zu 5 - 15% im hinteren Stromgebiet des Circulus arteriosus Willisii auf. Folgende Gefäße sind vorwiegend betroffen: Arteria communicans anterior und Arteria cerebri anterior (41%), gefolgt von Arteria carotis interna (31%) und A. cerebri media (18%). Seltener entstehen Aneurysmen im vertebrobasilärem System (A. basilaris und A. vertebralis 2%) [Schievink 1997].

Abbildung 1 Circulus arteriosus Willisii mit den häufigsten Aneurysmalokalisationen

[Poeck 2006]

Inzidenz und Epidemiologie

Die Inzidenz der SAB variiert in verschiedenen Ländern dieser Welt um bis zum 10-fachen. Für China wurde die jährliche Inzidenz mit 2 von 100.000 und für Finnland mit 22,5 Fällen von 100.000 Einwohnern angegeben [Ingall 2000]. Japan weist sogar eine Inzidenz mit 23 von 100.000 auf [Inagawa 2000]. In einer japanischen Studie geht man davon aus, dass die Inzidenz der SAB auf 32 von 100.000 Einwohnern pro Jahr hochkorrigiert werden müsse, würde man die Patienten, die an einer SAB plötzlich versterben, miteinbeziehen [Inagawa 1997]. Schätzungsweise verstirbt die Hälfte der Patienten an der Blutung, allein 10% vor dem Eintreffen des Notarztes oder auf dem Weg in die Klinik [Bederson 2000].

Während populationsbezogene Studien besagen, dass sich die Inzidenz der SAB in den letzten 40 Jahren nicht stark änderte [Harmsen 1992], gaben andere Quellen einen schleichenden Anstieg der Inzidenz in Neuseeland von 1980 bis 1990 [Truelsen 1998] und eine abnehmende Mortalität der SAB in Schweden an [Stegmayr 2004]. In Europa wird die Häufigkeit von SAB mit 10 Blutungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [Spendel 2008].

Das Risiko eine SAB zu erleiden nimmt mit dem Alter linear zu. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Frauen sind 1,6-fach häufiger betroffen als Männer [Gijn 2001]. Hormonelle Einflüsse scheinen eine Rolle zu spielen.

1.2 Pathophysiologie der Aneurysmen und das Rupturrisiko

Aneurysmen bilden sich vorwiegend an Gefäßgabelungen. Die exakte Pathophysiologie ist nicht vollständig geklärt und wird kontrovers diskutiert. Es wird heute von einer hämodynamischen Pathogenese der Aneurysmaentstehung ausgegangen. An den Aufzweigungsstellen der Gefäße herrschen die stärksten Scherkräfte. Die elastischen Fasern der Gefäßwand werden mit der Zeit durch den hohen Druck zerstört. Hat sich erst einmal ein Aneurysma gebildet, können diese Kräfte im Aneurysma wirken und das weitere Wachstum begünstigen [Stehbens 1989].

Auch die Tatsache, dass der Altersgipfel von Subarachnoidalblutungen zwischen 40 und 60 Jahren liegt und bei Kindern Aneurysmen nur äußerst selten vorkommen, legt eine erworbene degenerative Pathologie nahe. In zahlreichen Studien werden die üblichen vaskulären Risikofaktoren, vor allem die arterielle Hypertonie und der Nikotinabusus genannt, die das Risiko einer Aneurysmaruptur erhöhen. Des Weiteren vermutet man, dass eine familiäre Disposition, das weibliche Geschlecht, die Menopause und exzessiver Alkoholkonsum, das Risiko steigern multiple Aneurysmen zu entwickeln und ebenso das Rupturrisiko erhöhen [Feigin 2005].

Eine schottische Studie untersuchte wie hoch das Risiko für Angehörige der Patienten mit SAB sei, ebenfalls eine SAB zu erleiden. Das Risiko bis zum 70. Lebensjahr eine SAB zu erleiden war für Verwandte ersten Grades um 4,7% und für Verwandte zweiten Grades um 1,9% erhöht. Somit ist das Lebenszeitrisko für eine zukünftige Hirnblutung nach Ansicht der Autoren sehr gering. Ein Screening von Verwandten wird deshalb als unangemessen angesehen. Ausnahme sind die wenigen Familien in denen bereits zwei oder mehr Verwandte 1.Grades eine SAB durchgemacht haben [Teasdale 2005].

Verschiedene Erbkrankheiten, wie die Polyzystische Nierenerkrankung, das Ehlers-Danlos-Syndrom (Typ4), das Marfan-Syndrom und Bindegewebserkrankungen wie die

Pseudoxanthoma elasticum und die fibromuskuläre Dysplasie stehen mit SAB in Zusammenhang [Schievink 1994].

Oftmals bleiben intrakranielle Aneurysmen jahrelang asymptomatisch oder sie werden nie entdeckt. Das Risiko, dass ein Aneurysma rupturiert hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Aneurysmalage, der Form und dem Wachstum, sowie davon, ob der Patient bereits eine SAB von einem anderen Aneurysma erlitt. Ein erhöhtes Risiko scheint bei Aneurysmen der A. communicans anterior, der A. carotis interna und der A. basilaris vorzuliegen [Inagawa 1988]. Ebenso wird ein erhöhtes Risiko für Aneurysmen mit irregulärer bzw. multilobulärer Form angegeben, im Vergleich zu glatten, unilobulären Aneurysmen. Eine Größenzunahme und Formveränderung des Aneurysmas führt ebenfalls zum erhöhten Blutungsrisiko [Asari 1993]. Den größten Einfluss auf das Wachstum der Aneurysmen [Juvela 2001] und dem daraus resultierenden höheren Rupturrisiko dürfte das Rauchen haben. Hypertonie und exzessiver Alkoholkonsum beeinflussen zwar die Rupturrate, aber nicht das Wachstum der Aneurysmen [Juvela 2002].

Die Fünf-Jahres-Rupturrate von Patienten, die nie zuvor eine SAB hatten, ist bei Aneurysmen der A. carotis interna, A. communicans anterior, A. cerebri anterior und media bei einer Größe von unter 7 mm Null %; für Aneurysmen von 7-12 mm liegt das Rupturrisiko bei 2.6%. 13 - 24 mm große Aneurysmen haben ein Risiko von 14.5% zu rupturieren und bei Aneurysmen über 25 mm liegt das Risiko bei 40%. Diese Raten stehen im Gegensatz zu den Rupturraten der Aneurysmen des hinteren Kreislaufs und der A. communicans posterior. Entsprechend der gleichen Aneurysmagrößen ist hier das Rupturrisiko mit 2.5%, 14.5%, 18.4% und 50% sogar noch höher.

1.3 Klinik der SAB

Häufig sind Stress, körperliche Beanspruchung und eine Erhöhung des Blutdruckes mit der Aneurysmaruptur und dem Eintreten der akuten Subarachnoidalblutung vergesellschaftet. Allerdings sind auch spontane Blutungen in Momenten völliger Ruhe möglich. In einer Studie von 500 Patienten mit SAB trat die Blutung bei 43% der Patienten während anstrengender, bei 34 % während nicht anstrengender Aktivitäten und bei 12% sogar während des Schlafes ein [Schievink 1989]. Eine andere Studie

zeigt eine signifikant höhere Inzidenz für SAB morgens und abends jeweils zwischen 6 - 9 Uhr bei Alltagsbeschäftigungen wie Defäkation, Miktion, Zähneputzen, Gesichtwaschen, Ankleiden sowie beim Essen und Trinken. Bei all diesen Tätigkeiten können Valsalvamanöver zu plötzlichen Druckschwankungen führen, die auf die Aneurysmawand wirken und die Ruptur begünstigen können. Am häufigsten ereignete sich aber bei den Patienten dieser Studie die Blutung während nicht anstrengender Aktivitäten [Matsuda 2007].

Bei der Ruptur intrakranieller Aneurysmen tritt Blut mit arteriellem Druck in die äußeren Liquorräume. Das Blut verteilt sich in den basalen Zisternen, dem Interhemisphärenspalt oder im Bereich der Sylvischen Fissur und führt zu einem akuten intrakraniellen Druckanstieg. Da der zerebrale Perfusionsdruck der Differenz zwischen arteriellem Druck und intrakranielltem Druck entspricht, kommt es zu einem relativen Durchblutungsmangel, was schon nach Minuten eine ischämische Zellschädigung verursachen kann, deren Ausmaß von der Dauer der Minderperfusion abhängig ist. Die intrakranielle Drucksteigerung behindert zudem den venösen Abfluss und verursacht ein diffuses Hirnödem. Als Reaktion auf den plötzlichen intrakraniellen Druckanstieg und Abfall des Perfusionsdrucks, steigt der systemische arterielle Druck. Der Hirndruck sinkt durch langsame Liquorresorption wieder ab und es kommt zu einer kompensatorischen postischämischen Hyperämie, die mehrere Tage andauern kann [Barth 2000].

Ein für die Subarachnoidalblutung klassisches Symptom ist der, meist aus völliger Gesundheit heraus, plötzlich vom Nacken her einschießende und in einer solchen Intensität noch nie zuvor erlebte Kopfschmerz, der sich über den gesamten Kopf ausbreiten und ebenso Richtung Rücken wandern kann. Zusammen mit einem Meningismus bilden sie die Kardinalsymptome einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Oft wird sie von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüchen, Temperaturschwankungen, Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und Veränderungen in der Puls- und Atemfrequenz begleitet. Diese Begleiterscheinungen können auch erst Stunden nach der akuten Blutung auftreten. Der explosionsartig einsetzende Vernichtungskopfschmerz, wird von 50% der Patienten mit Subarachnoidalblutung angegeben; die anderen 50% beschreiben eine zunehmende Kopfschmerzintensität über Minuten. Mindestens 20% der Patienten

erleidet vor der eigentlichen SAB eine kleinere Blutung, sog. „warning leak“ oder „warning headache“, die sich mit ungewohnten Kopfschmerzen äußert. Sie kann der schweren SAB Stunden bis Wochen vorausgehen [Linn 1994]. Diese unspezifische Symptomatik führt nur äußerst selten zur korrekten Diagnose. Oftmals werden sie irrtümlicherweise als Migräne, Spannungskopfschmerz, Sinusitis oder als HWS-Syndrom missinterpretiert [Schievink 1997].

Die neurologische Verfassung hängt vom Schweregrad der Hirnblutung und der Lokalisation ab. Einige Patienten sind sofort bewusstlos und werden im instabilen, komatösen Zustand in die Klinik eingeliefert. Überwiegend ist das Bewusstsein anfangs aber nur leicht getrübt. In den ersten Stunden und Tagen nach der Blutung kann sich die Bewusstseinsstörung durch zunehmenden Hirndruck verstärken. In schweren Fällen geht die Blutung über den Subarachnoidalraum hinaus und breitet sich weiter aus.

Die Blutung kann auch ins Hirnparenchym einbrechen und intrazerebrale Hämatome verursachen, die sich mit fokal neurologischen Defiziten oder epileptische Anfällen bemerkbar machen. Die Überschreitung des Blutes in den Subduralraum führt zum subduralen Hämatom. Beide Ereignisse sind lebensbedrohlich und gehen häufig mit Langzeitschäden einher.

Bricht die Blutung in die Ventrikel ein, kommt es durch Verklebung der Arachnoidea mit der Pia mater oft zu Liquorzirkulationsstörung mit Ausbildung eines Hydrocephalus. Diese Komplikation wird in der Literatur mit 19 - 33% angegeben. Eine langanhaltende zerebrale Ischämie, führt zur Ausbildung eines Infarktareals und je nach Ausmaß zu mehr oder weniger irreversiblen Hirnschäden [Gijn 2001].

Weitere, nicht-neurologische Störungen, die eine SAB mit sich bringt, betreffen v.a. das Herz-Kreislauf-System. Ischämiezeichen im EKG oder Herzrhythmusstörungen werden häufig beobachtet und sind durch eine erhöhte Katecholaminausschüttung bedingt. Diese Auffälligkeiten verschwinden meist ohne Folgen in den ersten Tagen nach der Blutung. Eine arterielle Hypertonie wird in etwa 15 - 20 % der Fälle beobachtet. Sie kann als Reaktion auf den Stress und Schmerz der Blutung auftreten oder als homöostatische Antwort auf den reduzierten Perfusionsdruck bei erhöhtem Hirndruck und Hirnstammischämie vorkommen. Die manchmal assoziierte Bradykardie ist eine vagal vermittelte Reaktion (Cushing-Reflex), die vermutlich der Steigerung des enddiastolischen Füllungsdruckes dient [Frontera 2008]. Darüber hinaus können

Elektrolytstörungen, am häufigsten Hyponatriämien mit zerebralem Salzverlustsyndrom auftreten (bei etwa 25% der Patienten) [Revilla-Pacheco 2005]. Wie auch im Rahmen anderer akuter neurologischer Erkrankungen, kann sich nach einer schweren SAB ein neurogenes Lungenödem entwickeln. Fieber und Leukozytose treten oft in den ersten Tagen nach SAB, besonders im Falle einer intraventrikulären Blutung oder bei sich entwickelnden Vasospasmen auf [Barth 2000]. Wenn der blutige Liquor, sich im Spinalkanal verteilt, kann dies schwere Rückenschmerzen mit bilateralen, radikulären Beinschmerzen hervorrufen [Schievink 1997].

1.4 Diagnostik der SAB

Neben dem klinischen Erscheinungsbild der Subarachnoidalblutung, gibt es eine Reihe apparativer Diagnostik zur Sicherung der Diagnose und Überwachung des Krankheitsverlaufs. Die kraniale Computertomographie (cCT) ist die Methode der Wahl zum Nachweis der Subarachnoidalblutung. Die Blutung präsentiert sich hyperdens in den basalen Cisternen und Sulci. Die Sensitivität ist am ersten Tag des Blutungsereignisses mit 95% am höchsten und sinkt am dritten Tag auf 75% und am siebten Tag auf 50% [Noguchi 1997]. Durch die Blutverteilung können Rückschlüsse auf die Aneurysmalokalisation gezogen werden. Ein unauffälliges CT kann bei kleinen Aneurysmablutungen ("minor leak") oder bei Tage zurückliegenden Ereignissen vorkommen.

Anschließend erfolgt die klinische Schweregradeinteilung anhand der Klassifikation nach Hunt und Hess und der World Federation of Neurological Surgeons–Klassifikation (WFNS).

Tabelle 1: klinische Schweregradeinteilung der SAB

	Hunt und Hess- Grad		WFNS-Grad	entspricht GCS
I	asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und/oder geringgradiger Meningismus, keine neurologischen Ausfälle	I	kein motorisches Defizit	15
II	mäßiger bis schwerer Kopfschmerz, deutlicher Meningismus, isolierte Hirnnervenstörungen ohne darüber hinausgehende fokale Zeichen, keine Bewusstseinsveränderungen	II	kein motorisches Defizit	13 – 14
III	Bewusstseinsintrübung und/oder fokale Ausfälle	III	mit motorischem Defizit	13 – 14
IV	Hochgradige Bewusstseinstörung (Sopor), schwere fokale Ausfälle, autonome Störungen	IV	mit oder ohne motorischem Defizit	7 – 12
V	Koma, Dezerebrationszeichen oder moribunder Patient	V	mit oder ohne motorischem Defizit	3 – 6

Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt und Hess [Hunt 1968] und Klassifikation der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) in Relation mit der Glasgow Coma Scale (GCS), [Drake 1988]

Wenn die Subarachnoidalblutung mit der cCT nicht sichergestellt werden kann, muss mit Hilfe der Lumbalpunktion die Diagnose ausgeschlossen bzw. gesichert werden. Ein wasserklarer, unauffälliger Liquor schließt eine SAB innerhalb der letzten 2 - 3 Wochen aus [Edlow 2000]. Bei blutigem Liquor muss differentialdiagnostisch ein artifiziell blutiger Liquor durch die Punktion in Betracht gezogen werden. Die Unterscheidung durch die "Drei-Gläser-Probe" ist nicht zuverlässig. Die Xanthochromie entsteht innerhalb von wenigen Stunden und ist für bis zu 2 Wochen nach der SAB nachweisbar. Ferritin und Siderophagen im Liquor können als Hinweis auf eine SAB auch noch nach 3 - 4 Wochen nachgewiesen werden [Page 1994, Gijn 2007].

Nachdem man eine Subarachnoidalblutung nachweisen konnte, beginnt die Suche nach der Blutungsquelle. Dies ist am sichersten mit der so genannten Katheter-Panangiographie in DSA-Technik. Dabei wird mittels Seldingertechnik eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) beider Carotiden und mindestens einer Vertebralarterie durchgeführt. Wegen der Möglichkeit multipler Aneurysmen (Inzidenz 5 - 33% [Kassell 1990]) wird die Vier-Gefäß-Angiographie empfohlen. Schrägeinstellungen zur Freiprojektion von Gefäßaufzweigungen, Aufnahmen nach Kompression der gegenseitigen Karotis und gedrehte Aufnahmen, die eine dreidimensionale Darstellung des Aneurysmas ermöglichen, erlauben eine optimale Therapieplanung.

Die akute SAB stellt sich in der Magnetresonanztomografie (MRT) nicht gut dar. Neue Sequenzen wie MRT in Protonendichte- oder FLAIR-Wichtung erreicht in den ersten Tagen ähnliche Werte wie das cCT. Diese Sequenzen sind aber oft schlechter verfügbar. Länger zurückliegende Subarachnoidalblutungen lassen sich hingegen mit dem MRT besser als im cCT nachweisen, da Blutabbauprodukte hohe Signale im T1- oder T2-Bild zeigen [Noguchi 1997].

Ist das Aneurysma kleiner als 4 mm kann es in der CT- und MRT-Angiographie meist nicht nachgewiesen werden. Die Sensitivität von CT- und MRT-Angiographie für Aneurysmen > 4 mm liegt aber bei 80 bis 95% [Raaymakers 1999; Wardlaw 2000].

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) wird zur Feststellung und Verlaufskontrolle intrazerebraler Gefäßspasmen eingesetzt. Dauer und Dosierung der Vasospasmustherapie können darüber gesteuert werden. Im Bezug auf die Hirndurchblutung erlaubt die TCD allerdings nur indirekte Hinweise, so dass eine quantitative Aussage zu Perfusion und Ischämie nicht möglich ist.

1.5 Therapie der SAB

Nach gesicherter Diagnose schließt sich die Basistherapie mit Bettruhe, Analgesie, Thromboseprophylaxe und Blutdruckregulation an. Die Patienten werden Monitorüberwacht und es wird regelmäßig der Neurostatus erhoben und eine transkranielle Dopplersonographie durchgeführt um die Hirndurchblutung zu überwachen. Zur Prophylaxe von zerebralen Vasospasmen erhält jeder Patient 21 Tage lang viermal täglich 60 mg Nimodipin per os.

Zeigt sich ein entlastungsbedürftiges intrazerebrales Hämatom wird eine CT-Angiographie durchgeführt und die operative Entlastung des Hämatoms sowie die Ausschaltung des Aneurysmas angestrebt.

Ist primär kein entlastungsbedürftiges intrazerebrales Hämatom vorhanden, geht man mit der Katheterangiographie auf Aneurysmensuche. Zunächst wird die Vier-Gefäß-Darstellung des Circulus arteriosus Willisii gewählt. Falls diese Einstellung ohne pathologischen Befund ausfällt werden das Externa-Stromgebiet und das Halsmark kontrolliert.

Mittels CT- oder MRT-Angiographie werden aufgefundene Aneurysmen zur dreidimensionalen Darstellung gebracht. Mit Hilfe aller gewonnenen diagnostischen Informationen wird anschließend interdisziplinär über die Therapiemethode entschieden.

Zur Auswahl stehen mikrochirurgisches Clipping, endovaskuläres Coiling oder die Durchführung einer konservativen Therapie.

Ist kein Aneurysma nachweisbar sucht man nach anderen Blutungsquellen wie intradurale Gefäßdissektionen. Perimesenzephaläre Blutungen werden konservativ behandelt. Bei konservativem Behandlungsentschluss muss auch an die Prophylaxe bzw. Therapie von Vasospasmen gedacht werden.

Beim chirurgischen Clipping wird nach Kraniotomie das Aneurysma operativ freigelegt und der Aneurysmahals bzw. die Aneurysmabasis durch einen Gefäßclip komprimiert. Der Clip bleibt auf Dauer am Gefäß.

Beim neuroradiologischen Coiling wird über die A. femoralis oder A. brachialis ein dünner Katheter bis zum Aneurysma an der Hirnbasis vorgeschoben. Elektrolytisch lösliche Platinspiralen (Coils) werden im Aneurysmalumen platziert und triggern eine Thrombosierung, die das Lumen verschließt.

Ob Clipping oder Coiling hängt von unterschiedlichen Kriterien ab. Patientenalter, Aneurysmalokalisation und –morphologie sowie der Allgemeinzustand des Patienten spielen dabei eine Rolle [Britz 2005].

Tabelle 2: Kriterien zur Therapieentscheidung

Pro Operation	Pro endovaskuläre Versorgung
<ul style="list-style-type: none"> • Patient < 60 Jahre • WFNS I – III • frühe OP möglich (innerhalb 48h) • keine Spasmen • Aneurysma > 7 mm in vorderer Zirkulation • ACM-Aneurysmen • breitbasiger Hals oder ungünstiges Verhältnis zwischen Dom und Hals des Aneurysmas* • abgehende Gefäßäste aus der Aneurysmabasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Höheres Alter • Schlechter klinischer Zustand/ WFNS IV – V • Begleitkrankheiten mit hohem Kraniotomie-Risiko • Vasospasmen • Ablehnung von Bluttransfusionen • Aneurysmen im hinteren Kreislauf (Ausnahme: PICA-Aneurysmen)

**Breitbasige Aneurysmen können nicht mittels Coiling verschlossen werden, da der Coil aus dem Aneurysma in die Strombahn ragen würde und Embolien provozieren könnte. Wenn aus dem Aneurysma ein wichtiges Gefäß zur Versorgung anderer Hirnareale entspringt, können diese Aneurysmen auch nicht mittels Coiling behandelt werden, weil es sonst zum Verschluss dieser Arterien käme.*

PICA = Arteria cerebelli inferior posterior

Als Leitsatz gilt, dass bei zu erwartender höherer Operationsmorbidity (z.B. fortgeschrittenes Alter, schlechter klinischer Zustand, große Aneurysmen, Lage im hinteren Kreislauf) und/oder bei geringerer kumulativer Rerupturgefahr (höheres Alter, zu erwartender kompletter Verschluss durch Coiling) das endovaskuläre Vorgehen bevorzugt werden sollte. Demgegenüber sollte bei niedriger Operationsmorbidity (junges Alter, guter klinischer Zustand, kleines Aneurysma im Bereich der vorderen Zirkulation) und bei hoher kumulativer Rerupturgefahr durch junges Alter und hoher Wahrscheinlichkeit für inkomplettes Coilings (breitbasiges Aneurysma) das operative Clipping bevorzugt werden. Weiterhin spielen natürlich die Lage und Konfiguration des Aneurysmas eine entscheidende Rolle. Für Aneurysmen der Basilaris-Spitze und des Basilaris-Hauptstammes ist das Coiling erste Wahl. Aneurysmen der Media-Teilungstelle lassen sich besser operieren. Aneurysmen am R. communicans anterior und der A. carotis interna sind je nach Morphologie oft für beide Therapien geeignet.

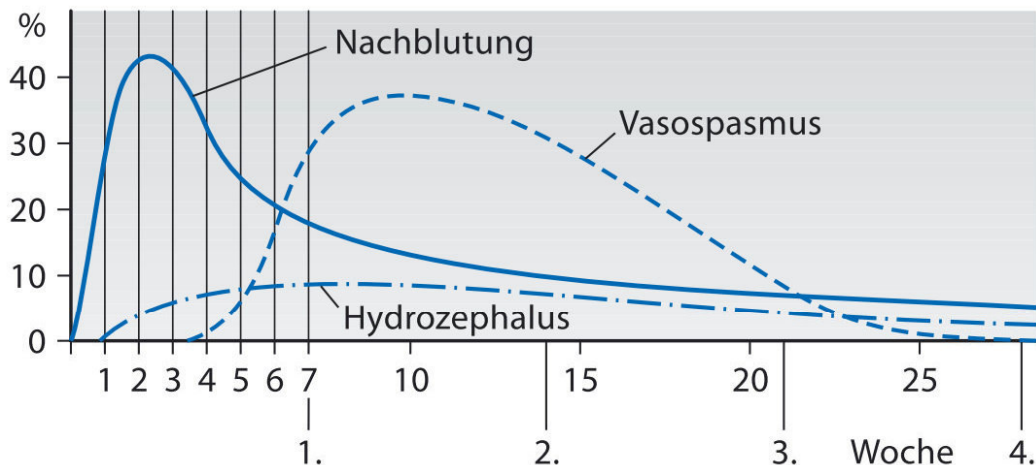
Im Falle dass beide Verfahren, Clipping und Coiling, geeignet erscheinen, soll dem Patienten aufgrund besserer klinischer Langzeitergebnisse das Coiling angeboten werden [van der Schaaf 2005, Molyneux 2009].

1.6 Komplikationen der SAB

Subarachnoidalblutungen führen zu etlichen Komplikationen, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen: primäre und sekundäre. Zunächst hat man mit Komplikationen, wie die Entwicklung eines akuten Subduralhämatoms, eines intrazerebralen Hämatoms oder die Entstehung eines akuten Verschlusshydrocephalus durch Verklebung der Arachnoidea mit der Pia mater, zu kämpfen.

Die sekundären Komplikationen umfassen Rezidivblutungen, die Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus und der chronische Hydrocephalus malresorptivus.

Zeitlich stehen an erster Stelle die Nachblutungen. Der Vasospasmus kommt dagegen am häufigsten um den 10. Tag vor. Ein Hydrozcephalus kann jederzeit bis hin zu einem Monat nach Subarachnoidalblutung auftreten.

Abbildung 2: Komplikationen nach Subarachnoidalblutung

*Schematische Darstellung der Häufigkeit und des Zeitpunktes von Komplikationen nach SAB
[Hacke 2010]*

Rezidivblutung: Wesentlichste Komplikation nach aneurysmatischer SAB ist eine Nachblutung, die mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 40% in den ersten sechs Monaten eintritt. Das höchste Risiko liegt innerhalb der ersten 24 Stunden. Dank heutiger Behandlungsstrategien beträgt die Nachblutungsrate nur noch knapp 7% [Naidech 2005]. Patienten mit Rezidivblutung weisen einen schwereren klinischen Grad nach Hunt & Hess und eine höhere Inzidenz für intrazerebrale, intraventrikuläre oder subdurale Hämatomate auf. Die Mortalität solcher Nachblutungen wird mit über 50% angegeben [Weaver 1994].

Hydrocephalus: Im Rahmen der SAB entsteht bei ca. zwei Drittel der Patienten eine Erweiterung des Ventrikelsystems, wobei lediglich 40% symptomatisch und nur 14% therapiebedürftig sind [Black 1986]. Die intrakranielle Druckerhöhung macht sich mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Auftreten von Bewusstseinsstörungen, bis hin zur Bewusstlosigkeit bemerkbar. Es ist häufig der Grund für eine späte Verschlechterung oder fehlende klinische Besserung. Die Inzidenz eines Hydrocephalus korreliert mit dem klinischen Schweregrad der SAB und findet sich am häufigsten bei ausgeprägten Blutungen. Ursachen des Liquorstaus können sowohl eine Abflussbehinderung (Hydrocephalus occlusus) als auch eine Produktions- oder Resorptionstörung (Hydrocephalus communicans) des Liquor cerebrospinalis sein [Dorai 2003, Sheehan 1999].

1.6.1 Vasospasmus

Neben dem gut behandelbaren Hydrocephalus ist der Vasospasmus die bedeutendste Komplikation der Subarachnoidalblutung [Allen 1983], da er das Outcome der Patienten maßgeblich beeinflusst und erheblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt. Er ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer sekundären zerebralen Ischämie [Kassell 1990]. Da es in dieser Arbeit unter anderem, um die Fragestellung der Verhinderung des Vasospasmus geht, möchte ich hier genauer auf diese gefürchtete Komplikation eingehen.

Beim Vasospasmus handelt es sich um eine arterielle Vasokonstriktion als Reaktion auf das subarachnoidal ausgetretene Blut. Die Gefäßspasmen treten meist 48-72 Stunden nach Blutungsereignis auf und erreichen ein Maximum zwischen dem 7. und 10. Tag. In der Regel normalisiert sich die Gefäßkalibergröße wieder nach 14 - 21 Tagen [Greenberg 2001].

Etwa 75% der SAB-Patienten entwickeln einen angiographisch nachweisbaren Vasospasmus. Nicht jeder radiologisch nachweisbare Vasospasmus führt jedoch zur klinischen Symptomatik. Ca. 30% der Gefäßverengungen werden klinisch als symptomatischer Vasospasmus manifest [Treggiari-Venzi 2001]. Aufgrund dessen unterscheidet man zwischen dem so genannten klinischen Vasospasmus und dem radiologischen Vasospasmus.

Die Verschlechterung des zerebralen Blutflusses (CBF) wird unterschiedlich toleriert und manifestiert sich in Form von zunehmenden Paresen, Bewusstseinsbeeinträchtigung und Sprachstörungen infolge der zerebralen Ischämie. Kommt es zum Auftreten von Symptomen spricht man vom verzögerten ischämisch neurologischen Defizit = DIND (= delayed ischaemic neurological deficits).

Ein DIND erreicht am vierten bis zwölften Tag nach SAB seinen Höhepunkt. Je früher er auftritt, umso schwerwiegender sind meist die klinischen Auswirkungen. Diese können von leichten ischämisch-neurologischen Defiziten, über progrediente Paresen und Bewusstseinsbeeinträchtigung infolge verminderter zerebraler Perfusion, bis hin zum letalen Ausgang reichen [Washington 2011]. Trotz maximaler Therapie entwickeln fast 50% der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus einen zerebralen Infarkt. 10 - 15% de

Patienten, die eine SAB initial überleben, versterben an den Folgen eines Vasospasmus. Damit ist der zerebrale Vasospasmus mit ausschlaggebend für die hohe Mortalität und Morbidität nach Subarachnoidalblutung [Dumont 2003].

1.6.2 Pathomechanismus des Vasospasmus

Der Pathomechanismus des Vasospasmus (VS) nach Subarachnoidalblutung ist Gegenstand vieler Forschungen. Dennoch ist heute die Klärung nicht vollständig möglich. Bisherige Überlegungen fokussieren zwei grundlegende Mechanismen: zum einen scheint die alleinige Anwesenheit von Blut im Subarachnoidalraum ausreichend zu sein, um einen Vasospasmus zu provozieren. Vasoaktive Substanzen wie Endotheline und Prostaglandine werden während der Erythrozytolyse freigesetzt und führen zur Kontraktion der Gefäßwand.

Ferner werden lokale Entzündungsreaktionen für die Entstehung eines Vasospasmus verantwortlich gemacht. Für diese Annahme sprechen die im Plasma und im Liquor der Patienten zu findende Spiegel aktiver Komponenten des Komplementsystems [Poeck 2006].

Überdies wird der Vasospasmus durch Hyponatriämie, Hypovolämie und niedrigen Blutdruck begünstigt. Der Einfluss der subarachnoidalen Blutungsmenge und eine Hyperglykämie werden ebenfalls als Risikofaktoren diskutiert [Frontera 2006].

1.6.3 Diagnostik und Klassifikation des Vasospasmus

Die Diagnose eines symptomatischen Vasospasmus wird anhand klinischer Kriterien gestellt. Die Symptome variieren jedoch stark und sind oft unspezifisch. Sie reichen von zunehmenden Kopfschmerzen, Desorientiertheit, Sprachstörungen, hirnorganischem Psychosyndrom bis hin zu Müdigkeit, Lethargie, fokalneurologischen Defiziten und Bewusstlosigkeit.

Goldstandart zur Auffindung vasospasmusbedingter Gefäßverengungen ist die kraniale digitale Subtraktionsangiographie. Zusätzlich kommen bildgebende Maßnahmen wie die transkranielle Dopplersonographie und die CT- und

MR-Angiographie zum Einsatz. Von einem angiographischem Vasospasmus spricht man bei einer Abnahme des Gefäßdurchmessers von $> 33\%$ [Weir 1978].

Bedingt durch den Gefäßspasmus steigen die arteriellen Flussgeschwindigkeiten im Gehirn an. Mit der transkraniellen Dopplersonographie lässt sich eine Aussage über Blutflussgeschwindigkeiten treffen. Der Normalwert der mittleren arteriellen Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media beträgt 62 ± 12 cm/sec. Blutflussgeschwindigkeiten unter 100 cm/sec. werden als unkritisch eingestuft. Flussgeschwindigkeiten über 120 cm/sec. korrelieren mit angiographisch nachgewiesenen Vasospasmen. Eine mittlere Strömungsgeschwindigkeit der A. cerebri media von über 200 cm/sec. in der TCD, sowie der Anstieg um mehr als 50 cm/sec. in 24 Stunden zeigt einen angiographischen Spasmus des Gefäßes zuverlässig an [Diener 2005].

Als ein weiteres Verfahren zur Früherkennung bzw. zur Bestätigung eines Vasospasmus dient die Methodik der zerebralen Mikrodialyse. Dies ist ein biochemisches Monitoring, bei dem ein Katheter direkt in das Hirnparenchym eingebracht wird und dort biochemische Marker wie Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerol der zerebralen Ischämie misst [Gautschi 2009].

Zur Abschätzung des Risikos einen Vasospasmus zu entwickeln dient die kraniale Computertomographie. Mit dem cCT-Bild ist die Klassifikation anhand der Fisher-Skala in vier Gruppen möglich [Fisher 1980]. Die Blutungsmenge und ihre Verteilung wird in Relation zum Risiko einen zerebralen Vasospasmus zu erleiden, gesetzt. Fisher et al. haben 1980 den Zusammenhang zwischen der Blutverteilung im initialen cCT und dem Risiko einen symptomatischen Vasospasmus zu entwickeln, untersucht. Entscheidend ist die Menge des Blutes in den basalen Zisternen und entlang der A. carotis interna (ICA), A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri media (MCA).

Patienten mit einer Blutansammlung nach Fisher-Grad 3 haben das höchste Risiko einen VS zu entwickeln. Fisher-Grad 4 bringt wiederum ein niedrigeres Risiko, etwas über dem des Grad 2 zu vergleichen.

Table 3: Klassifikation der SAB in der Computertomographie nach Fisher

Fisher Grad	Blutansammlung im CT	Risiko für VS
Grad 1	kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar	gering
Grad 2	diffuse Ablagerung oder dünne Schicht mit weniger als einem Millimeter Dicke	gering
Grad 3	lokalisierte Koagel oder eine Schicht von mehr als einem Millimeter Dicke jedoch ohne Ventrikel-einbruch	sehr hoch
Grad 4	intrazerebrale Ausdehnung ins Gehirnparenchym oder intraventrikuläre Gerinnsel	hoch

CT = Computertomographie, VS = zerebraler Vasospasmus, [Fisher 1980]

1.6.4 Prophylaxe und Therapie des Vasospasmus

Um den Symptomen eines Vasospasmus entgegenzuwirken, sollte der Patient mit gesicherter Diagnose ab dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zu 21 Tage lang den neuroprotektiven Calciumantagonisten Nimodipin erhalten. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 60 mg p.o. alle vier Stunden. Eine intravenöse Nimodipin-Verabreichung erhöht das Risiko einer Hypotonie, hat keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis und wird deshalb nicht empfohlen.

Treten vasospasmusbedingte neurologische Symptome auf, erfolgte früher die sogenannte Triple H-Therapie (hypertensive, hypervoläme, haemodilutive Therapie [Rinkel 2005]). Durch eine forcierte Volumengabe strebte man einen zentralen Venendruck (ZVD) von 10-12 cm H₂O an. Die zusätzliche Gabe von Katecholaminen induzierte die Steigerung des Blutdrucks. Durch Erhöhung des Druckgradienten bzw. die Reduktion der Blutviskosität sollte der Blutstromverminderung entgegen gewirkt werden. Da diese Strategie jedoch problembelastet ist (Myokardischämie,

Linksherzbelastung, Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks etc.) und nicht zur gewünschten Verbesserung der zerebralen Durchblutung führte, wird heute insbesondere die Hypervolämie nicht mehr empfohlen, sondern eine Normovolämie angestrebt.

Ein induzierter Bluthochdruck mindert akut auftretende neurologische Symptome. Da bisweilen hohe Werte erforderlich sind muss das Risiko für Myokardischämie und -insuffizienz im Auge behalten werden. Aufgrund der Herzbelastung wird die medikamentös induzierte Hypertension nur zur Therapie eines DINDs, nicht jedoch als Vasospasmus-Prophylaxe eingesetzt.

Weitere prophylaktische Maßnahmen sind die strikte Vermeidung von Hypotonie, Hyponatriämie und Hypoglykämie.

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Medikamente zur Therapie bzw Prophylaxe des Vasospasmus eingesetzt. Nicardipin, ein weiterer Calcium-Antagonist der die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, hat in Studien bei intraarterieller Verabreichung keine Besserung des neurologischen Outcome der SAB-Patienten aufgezeigt. Auch Studien mit ASS, Enoxaparin und Tirilazad sind ohne positives Ergebnis geblieben [Van den Bergh 2006, Wurm 2004, Kassell 1996].

Derzeit wird die systemische Gabe von Ebselen (ein Endothelin-1a-Antagonist) und Statinen untersucht. Man analysiert die Auswirkung des entzündungshemmenden Effekts auf den Pathomechanismus des Vasospasmus [Parnham 2000, Laufs 1997].

In Anbetracht der systemischen Medikation zur Prophylaxe und Therapie des Vasospasmus erlaubt die aktuelle Datenlage nur die Empfehlung für die systemische Gabe von Nimodipin [Connolly 2012].

Auch die lokale Applikation von Medikamenten zur Vermeidung von Vasospasmen wurde in der Vergangenheit untersucht. Während der arteriellen Katheterangiographie wurden Präparate wie Nimodipin, Papaverin und Milrinon direkt im Bereich der vasokonstriktischen Gefäße verabreicht. Radiologisch und mittels transkranieller Dopplersonographie kann eine Wirkdauer von 24 - 48 Stunden nachgewiesen werden. Ob sich das Behandlungsergebnis jedoch tatsächlich bessern lässt ist bisher noch unklar [Lannes 2012, Kerz 2012].

1.6.4.1 NPRI

Eine neue viel versprechende Alternative ist die Implantation von Nicardipin Pellets während des mikrochirurgischen Clippings. Nicardipin ist ein Dihydropyridin-Typ Ca^{2+} -Kanal-Blocker mit besonderer zerebrovaskulärer Wirkung. Es hemmt den transmembranen Calcium-Einstrom und führt so zur Relaxation der glatten Muskelzellen [Amenta 2008].

Nicardipin Pellets wurden 1994 von Kasuya in vitro entwickelt. Ein stabförmiges Pellet (1 mm Durchmesser, 10 mm lang, mit 1 mg Nicardipin) wurde zum Tierversuch hergestellt, das den Wirkstoff langsam und allmählich an die Umgebung der basalen Hirnarterien abgab. Durch regelmäßige Bestimmung des Wirkstoffgehalts wurde in zwei Studien mit Hunden eine Freisetzungskurve gewonnen, die einen ähnlichen Zeitverlauf wie der des zerebralen Vasospasmus darstellt. Die mittlere Konzentration von Nicardipin an den Gerinnseln war 1.5×10^{-4} mol/L an Tag 7 und 5.1×10^{-6} mol/L an Tag 14. Bei einer Wirkstofffreisetzung von 10^{-6} mol Nicardipin/L wurde die maximale Vasodilatation erreicht und Vasospasmus bei Hunden signifikant verhindert [Kasuya 2001].

Seit Oktober 1999 wurden NPRI's erfolgreich bei Patienten mit Subarachnoidalblutung eingesetzt [Kasuya 2001]. Dazu wurde ein 10 mm lange Stäbchen, mit einem Durchmesser von 2 mm entwickelt, das beim neurochirurgischen Eingriff entlang der bei der Blutung betroffenen Hirngefäße in den basalen Zisternen ausgelegt wird. Die Zahl der Pellets und die Platzierung ist abhängig von der Menge und Lokalisation des SAB-Gerinnsels in den präoperativen CT-Scans und der Darstellung während der Operation. An Stellen der ausgeprägtesten Gerinnsel ist Vasospasmus im Zusammenhang mit verzögerten ischämischen neurologischen Defiziten (DIND) am wahrscheinlichsten. Jedes Pellet enthält 4 mg Nicardipin. Dieser vasodilatatorische Wirkstoff setzt sich allmählich und kontinuierlich über einen Zeitraum von 14 Tagen frei, was zu einer konstant wirkenden, hohen lokalen Konzentration an den Gefäßen führt. Im restlichen Organismus bleibt der Wirkstoffgehalt gering wodurch systemische Nebenwirkungen vermieden werden können [Kasuya 2002, Kasuya 2005]. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil der NPRI's, im Vergleich zu allen anderen Vasospasmusbehandlungen dar.

Mittels postoperativen Angiographien und kranialen Computertomographien wird die Wirksamkeit der NPRI's überprüft. Vasospasmus konnte in den Hirnarterien der basalen Zisternen mit dicken Blutgerinnseln, wo Vasospasmus sehr wahrscheinlich war, signifikant verringert werden.

Präklinische und klinische Studien zeigten bereits 2001 dass die Verabreichung der Nicardipine Pellets ohne Nebenwirkungen möglich ist [Kawashima 2000, Kasuya 2001] Ebenso konnten 20 Patienten in einer Pilotserie 2002 mit NPRI's erfolgreich behandelt werden [Kasuya 2002].

In einer Folgestudie 2005 wurde ebenso ein positiver Effekt mit einem deutlich bessern klinischem Outcome in der NPRI-Gruppe erzielt [Kasuya 2005].

32 Patienten mit schwerer SAB wurden in eine randomisierte, doppelblinde Single-Center Studie eingeschlossen. Die Inzidenz von angiographischen Vasospasmus in proximalen Gefäßsegmenten wurde nach Einsatz von NPRI's deutlich reduziert (73% VS in Kontroll-Gruppe gegenüber 7% VS in NPRI-Gruppe). Die Implantation von Nicardipin Pellets reduzierte ebenso das Auftreten von verzögerten ischämischen Defiziten und verbesserte das klinische Outcome nach Subarachnoidalblutung. Trotz dieser hervorragenden Ergebnisse der Phase IIa-Studie [Barth 2007] sind NPRI's derzeit noch nicht zugelassen.

1.7 Mortalität und Outcome nach SAB

Während die Häufigkeit der Subarachnoidalblutungen in den letzten 30 Jahren unverändert blieb, konnte die Gesamtmortalität von etwa 50% in den 70er-Jahren auf etwa auf 30% reduziert werden. Auch die Morbidität hat abgenommen [Cross 2003]. Die Hauptgründe für den Rückgang der Letalität dürften die Fortschritte in der intensivmedizinischen Versorgung und Verbesserung der mikrochirurgischen und endovaskulären Techniken sein. Heute ist es möglich auch Patienten mit schwerer SAB (Hunt & Hess Grad 4 – 5, Fisher Grad 3 – 4) zu behandeln [Gijn 2007].

Zur objektiven Beurteilung der Regenerierung nach SAB und Quantifizierung der Morbidität dient die Glasgow Outcome Scale. Meistens werden die Patienten 3, 6 oder 12 Monate nach der SAB bewertet und in die fünf Kategorien der GOS eingeteilt.

Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale

Glasgow Outcome Scale	
Grad 1	Verstorben
Grad 2	Schwerste Schädigung, persistierender vegetativer Status
Grad 3	Schwere Invalidität mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit
Grad 4	Mäßige Behinderung, neurologische und/oder psychosoziale Störungen, aber selbständig im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich
Grad 5	Gute Rekonvaleszenz, evtl noch geringe neurologische und psychologische Defizite

Glasgow Outcome Scale [Jennett 1975]

Das Outcome nach Subarachnoidalblutung ist vor allem vom Lebensalter und dem Schweregrad der SAB abhängig. 30% aller überlebenden Patienten haben ein neurologisches Defizit. Über 70% aller Patienten erreichen nicht die gleiche Lebensqualität wie vor der SAB. Der prozentuale Anteil der Patienten mit schwerer SAB und gutem klinischem Outcome (GOS 4–5) liegt heute bei bis zu 40 % [Mocco 2006].

1.8 Fragestellung

Die Prognose der Subarachnoidalblutung hat sich zwar mit der modernen Intensivtherapie und den heutigen Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert, jedoch ist das Outcome eines nicht unbedeuteten Anteils der Patienten noch sehr unbefriedigend. Verantwortlich dafür sind im Wesentlichen sekundäre Hirnschäden durch Rezidivblutungen, Hydrozephalus und vasospasmusbedingte Hirninfarkte. Während man die ersten beiden Komplikationen durch eine frühe Ausschaltung des Aneurysmas und eine Liquordrainage nachhaltig behandeln kann, ist die Effektivität der Vasospasmusbehandlung nicht befriedigend. Die Ischämie durch Vasospasmen in der subakuten Phase ist der Hauptgrund für sekundäre Verschlechterung und beeinflusst entscheidend die Mortalität und Morbidität dieser Erkrankung (verantwortlich für 50% der späten Todesfälle). Selbst mit einer frühzeitig begonnenen oralen Nimodipingabe bleibt das Risiko für vasospasmusbedingte Hirninfarkte nach SAB hoch. Eine Verbesserung der Therapie und Prophylaxe symptomatischer Vasospasmen ist daher von hohem medizinischem Interesse.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer vielversprechenden therapeutischen Alternative: Die Implantation von Nicardipin Pellets (nicardipine prolonged-release implants = NPRI's). Am wahrscheinlichsten treten Vasospasmen in den Gefäßen auf, die von Blutgerinnseln aus der Aneurysmablutung umgeben sind. Die Nicardipin-Implantate können während des mikrochirurgischen Clippings in die basalen Zisternen entlang der zerebralen Arterien eingesetzt werden und geben dort über 14 Tage den vasodilatierenden Wirkstoff kontinuierlich ab. Somit kann das Auftreten von DIND's bedeutend reduziert werden.

Während Studien bereits die Effektivität und gute Verträglichkeit dieser Implantate zeigten [Kasuya 2013], geht es in dieser Arbeit darum, das Auftreten von Vasospasmen bei Patienten mit chirurgischer Therapie und bei Patienten mit endovaskulärer Versorgung nach Aneurysmablutung zu vergleichen und deren klinisches Outcome zu untersuchen.

Es wurden Patienten mit neurochirurgischem Clipping und zusätzlicher NPRI-Implantation den Patientengruppen mit neurochirurgischem Clipping ohne NPRI's und der Gruppe mit endovaskulärer Behandlung gegenübergestellt.

Betrachtet wurden die Inzidenz von zerebraler Vasospasmen, die Inzidenz von zerebralen Ischämien, die Liegezeiten auf Intensivstation und das klinische Outcome ein Jahr nach SAB. Zusätzlich untersuchten wir die Okklusionsraten und Anzahl an Reinterventionen in den in den drei Gruppen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine Fall-Kontroll-Studie, die von der zuständigen Ethikkommission genehmigt und gemäß den Bestimmungen für klinische Forschung durchgeführt wurde. Eingeschlossen in diese Studie wurden 81 Patienten, die von 2006 bis 2010 in der neurochirurgischen Abteilung der Charité Berlin und der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim aufgrund einer SAB behandelt wurden. Bei 27 Patienten wurden die Aneurysmen mikrochirurgisch geclippt. Weitere 27 Patienten bekamen zusätzlich zum Clipp sechs bis acht NPRI's mit 4 mg Nicardipin intrazisternal implantiert und bei wiederum 27 Patienten wurden die Aneurysmen endovaskulär mittels Coiling versorgt. Die Patienten wurden mithilfe eines statistischen Matchingverfahrens den verschiedenen Gruppen so zugeordnet, dass diese in Bezug auf die Kriterien Alter, Schweregrad der Blutung (nach Hunt und Hess) und initialer Glasgow Coma Scale vergleichbar waren.

2.2 Patientenkollektiv

Bei den in die Studie retrospektiv aufgenommenen Patienten handelte es sich um Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren, die eine Subarachnoidalblutung erlitten. Insgesamt wurden 81 Patienten eingeschlossen. Die Anzahl der untersuchten Probanden begründete sich in der Anzahl der retrospektiv gefundenen und ausgewerteten Patienten die Nicardipin Pellets implantiert bekamen. Im entsprechenden Zeitraum wurden 27 Patienten zusätzlich zum mikrochirurgischen Clipping mit intrazisternal implantierten NPRI behandelt. 27 konsekutiv mikrochirurgisch behandelte Patienten (ohne NPRI) und 27 konsekutiv interventionell (mittels endovaskulären Coilings) behandelte Patienten dienten als passende (gematchte) Vergleichskollektive. In allen Gruppen fanden sich somit Patienten entsprechenden Alters, GCS und Hunt & Hesse Scores.

Hinsichtlich der Aneurysmalokalisation ergaben sich folgende Unterschiede zwischen den Gruppen: die geklippten Patienten wiesen mehr Aneurysmen der A. cerebri media

(34%, vs. 4% bei den gecoilten Patienten) und an der A. pericallosa (4%, vs. 0% der gecoilten Patienten) auf. Im Vergleich dazu befanden sich 24% der endovaskulär versorgten Aneurysmen im hinteren Stromgebiet während in dieser Region kein Clipping durchgeführt wurde. Die übrigen Aneurysmalokalisationen verteilten sich folgendermaßen: A. communicans anterior 48% geclippt, 34% gecoilt; A. communicans posterior: 12% geclippt, 13% gecoilt und A. carotica interna 12% geclippt, 15% gecoilt.

Tabelle 5: Aneurysmalokalisationen

	Clipping	Coiling
A. carotis interna	12	15
A. cerebri media	34	4
A. pericallosa	4	0
A. communicans anterior	48	34
A. communicans posterior	12	13

Angaben in %

Die jeweils individuelle Entscheidung über die Behandlungsmethode traf ein interdisziplinäres Team aus Neurochirurgen und Neuroradiologen. Ob Coiling oder Clipping durchgeführt wurde, war abhängig vom Alter des Patienten, dem klinischen Zustand, Lokalisation, Größe und Form des Aneurysmas sowie dem Zustand der Gefäße.

2.2.1 NPRI

Bei den neurochirurgisch versorgten Patienten wurden nach Kraniotomie die basalen Zisternen eröffnet und gespült um Blutgerinnsel zu entfernen. Bei den Patienten der NPRI-Gruppe wurden sechs bis acht NRPI's entlang der Gefäßwände gesetzt, dort wo das Risiko für Vasospasmus im Zusammenhang mit verzögerten ischämischen neurologischen Defiziten (DIND) sehr wahrscheinlich war. Jedes Pellet hatte einen Durchmesser von 2 mm, war 10 mm lang und enthielt 4 mg Nicardipin. Die Anzahl der Implantate richtete sich nach früheren klinischen Erfahrungen von Kasuya und Barth, die bei bis zu zehn Implantaten die größte Sicherheit dokumentierten [Kasuya 2005, Barth 2007].

Bei den Patienten, die neurochirurgischem Clipping ohne NPRI-Implantation unterliefen, wurden die basalen Zisternen ebenfalls geöffnet und gespült aber keine Implantation vorgenommen.

Compassionate Use

Trotz vielversprechender Ergebnisse vorangegangener Studien [Kasuya 2001, Kasuya 2005, Barth 2007, Thome 2011], sind NPRI's derzeit noch nicht zugelassen, so dass die Implantation bei den 27 Patienten unserer Studie auf Basis eines Compassionate Use geschah. Der Begriff „Compassionate-Use“ bedeutet übersetzt „Anwendung aus Mitgefühl“ und wird als „individueller Heilversuch“ verstanden. Es handelt sich in der Regel um den geduldeten Einsatz eines möglicherweise wirksamen, jedoch noch nicht zugelassenen Arzneimittels. Der zugelassene Wirkstoff Nicardipin hat bisher von regionalen und internationalen Behörden noch keine Genehmigung zur intrazisternalen Implantation bekommen. Dennoch ist die Anwendung aus humanitären Erwägungen geduldet da aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht und keine anderweitige adäquate Behandlungsmaßnahme bekannt ist.

2.3 Patientenmanagement

Patientenmanagement auf Intensivstation

Die Patienten wurden vor und nach operativem bzw. interventionellem Eingriff intensivmedizinisch von einem Team aus Neurochirurgen, Neurologen und Anästhesisten auf der neurologisch/neurochirurgischen Intensivstation unserer Klinik betreut.

Klinische Überwachung, Routinemedikamente

Alle Patienten wurden unter ständiger Monitorüberwachung und regelmäßiger Vigilanzkontrolle geführt. Das Monitoring und kontinuierliche Messen der Vitalparameter (Blutdruck, Temperatur, Puls, SpO₂, EKG), sowie die regelmäßigen klinisch-neurologischen und laborchemischen Kontrollen dienten der Überwachung und Anpassung der Therapiemodalitäten und Eindämmung von Komplikationen und Sekundärschäden. Ebenso galt es Hypoxie, Hyperkapnie, Hypo- und Hyperglykämie vorzubeugen und hämodynamische Parameter zu beobachten und zu kontrollieren. Die tägliche subkutane Heparininjektion sollte thromboembolischen Ereignissen vorbeugen. Patienten mit erhöhtem Hirndruck blieben sediert. Jeder Patient bekam prophylaktisch über mindestens 14 Tage, gemäß der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Nimodipin oral 6 x 60 mg pro Tag.

Non-invasives und invasives Kreislaufmonitoring

Das Standardmonitoring umfasste neben der Überwachung des arteriellen Blutdrucks, dem Puls und der Temperatur die Messung der peripheren kapillären Sauerstoffsättigung und die Aufzeichnung des EKGs. Bei beatmeten Patienten wurden Beatmungsparameter wie Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Atemzugvolumen, CO₂, FiO₂ und PEEP protokolliert. Außerdem erfolgten arterielle Blutgasanalysen und Laborkontrollen. Eine frühzeitige Erkennung bestehender oder entstehender Abweichungen von physiologischen Zuständen war Basis um die Blutversorgung des geschädigten Hirns genau zu überwachen und optimal zu steuern. Daher fand neben dem Standardmonitoring die Erfassung und Protokollierung weiterer wichtiger Werte statt: Flüssigkeitsbilanz, Körpergewicht, kontinuierliches hämodynamische Monitoring

mittels transpulmonaler Thermodilution und arterieller Pulswellenanalyse (PiCCO), Erhebung des zentralvenösen Drucks und pulmonal-kapillären Verschlussdrucks.

Vasospasmusdiagnostik

Beim Eintreffen in der Klinik, nach Operation bzw. Intervention und am Tag der Entlassung von Intensivstation wurden kraniale Computertomographien durchgeführt, um vasospasmus-assoziierte Hirninfarkte aufzufinden. Eine kraniale digitale Subtraktionsangiographie wurde an Tag 8 +/-1 durchgeführt um das Auftreten von angiographisch nachweisbaren Vasospasmen zu beurteilen. Von einem angiographischen Vasospasmus spricht man bei einer Abnahme des Gefäßdurchmessers von über 33% [Weir 1978]. Bei auffälligen Werten in der transkraniellen Dopplersonographie wurde das Angiogramm eher durchgeführt.

Der Normalwert der mittleren arteriellen Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media beträgt 62 ± 12 cm/sec. Flussgeschwindigkeiten über 120 cm/sec korrelieren mit angiographisch nachgewiesenen Spasmen. Sloan definierte den Grenzwert der mittleren Flussgeschwindigkeit im basiliären Stromgebiet mit mehr als 60 cm/sec bei einer Sensitivität von 76,9%. Bei einer Flussgeschwindigkeit von mehr als 95 cm/sec konnten bei allen Patienten Spasmen nachgewiesen werden [Sloan 1994]. In den Leitlinien der DGN 2008 findet man folgende Richtwerte: eine mittlere Strömungsgeschwindigkeiten der A. cerebri media von mehr als 200 cm/sec im TCD, sowie der Anstieg um mehr als 50 cm/sec in 24 Stunden zeigt einen angiographischen Spasmus des Gefäßes zuverlässig an [Diener 2005].

Mittels cCT suchten wir nach neu aufgetretenen ischämischen Arealen, die sich als hypodense Läsionen darstellen. Man verglich die Aufnahmen mit den Bildern nach Intervention, um die Läsionen von denen abzugrenzen, die initial bei der Aneurysmablutung oder durch den therapeutischen Eingriff entstanden. Alle Untersuchungsergebnisse wurden von einem Neuroradiologen ausgewertet, der nicht über die Kenntnis verfügte, ob der Patient eine NPRI-Implantation erhalten hatte oder nicht.

Therapie des Vasospasmus

Die ständige Überwachung der hämodynamischen Parameter ist für die zerebrale Blutversorgung und Prophylaxe verzögerter ischämischer Defizite äußerst wichtig. Hypovolämie und Hyponatriämie müssen vermieden werden, da sie mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines DIND verbunden sind. Anzustreben ist eine Normovolämie. Zu dessen Überwachung ist das intensivmedizinische Monitoring notwendig um den zentralvenösen Druck, den arteriellen Mitteldruck und den zerebraler Perfusionsdruck beobachten zu können.

Entwickelte ein Patient einen klinischen Vasospasmus wurde in unserer Klinik nicht die früher als Goldstandard bekannte Triple-H-Therapie, sondern eine HH-Therapie eingeleitet. Mittels 4 x 250ml HAES 6% i.v. und der Verabreichung von Katecholaminen wurde versucht hypervoläm und hypertensiv den zerebralen Blutflusses zu optimieren. Angestrebt wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von 100-110 mmHg, um den zerebralen Perfusionsdruck anzuheben bis klinische Besserung eintrat. Bei sedierten Patienten wurde bei Nachweis eines angiographischen VS mit Abnahme der proximalen Gefäßdurchmesser von mehr als 66% ebenfalls eine HH-Therapie eingeleitet und deren Verlauf weiterhin mittels TCD überwacht.

Patientenmanagement poststationär

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zwölf Monate nach Entlassung telefonisch interviewt. Der Interviewer hatte keine Informationen über die Therapieform der Patienten. Als Leitfaden diente ein standardisierter Fragebogen von Wilson und Teasdale [Wilson 1998]. Der Fragebogen umfasst acht geschlossene, also mit ja/nein zu beantwortende Fragen, wobei einige Fragen noch in Unterfragen aufgeteilt sind. Insgesamt stehen 20 Fragen zu verschiedenen Lebensaspekten zu Verfügung. Abgefragt wurde der jetzige Zustand im Vergleich zur Zeit vor der Blutung. Die Fragen bezogen sich auf folgende Aspekte: Bewusstseinszustand, Pflegebedürftigkeit, die Fähigkeit einzukaufen und selbstständig zu reisen, Berufsfähigkeit, dem Nachgehen von Freizeitaktivitäten sowie dem Auftreten von zwischenmenschlichen Problemen und subjektiven Beschwerden. Im Telefonat befragten wir den Patienten selbst oder, wenn diese nicht in der Lage dazu war, sprachen wir mit deren Angehörigen, Betreuern oder Hausärzten.

Struktur und Auswertung des Fragebogens zur Ermittlung des Outcomes

1.) Bewusstseinzustand

In der ersten Frage wird Auskunft über den Bewusstseinzustand des Patienten erlangt. Ist der Patient nicht in der Lage einfachen Anforderungen zu folgen, oder sich verständlich zu machen, also einige Worte zu sprechen, so wird sein Zustand als „vegetativ“ eingestuft. GOSE Grad 1.

2.) Unabhängigkeit zu Hause

Ist der Patient bei Verrichtung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), auf ständige Hilfe angewiesen, entspricht das dem GOSE Grad 2. Wird die Unterstützung jedoch seltener als einmal in acht Stunden benötigt, ergibt sich die Einstufung GOSE 3.

Im Falle, dass vor Eintritt der SAB der Patient bereits pflegebedürftig war, werden nur die nachfolgenden Fragen zur Einteilung verwendet.

3.) Unabhängigkeit außerhalb des Hauses – beim Einkaufen

Kann der Patient seit Erkrankungsereignis seine Einkäufe nicht mehr selbstständig erledigen, führt das zum GOSE Grad 3.

4.) Unabhängigkeit außerhalb des Hauses – öffentliche Verkehrsmittel

Ist der Patient nicht in der Lage eigenständig zu reisen, bzw. öffentliche Verkehrsmittel oder ein Taxi zu nutzen, entspricht das einem Behinderungsgrad, der ebenfalls im GOSE Grad 3 einzustufen ist.

War unabhängiges Reisen jedoch auch vor Eintritt der Erkrankung nicht gegeben, werden nur die nachfolgenden Fragen zur Einstufung verwendet.

5.) Berufliche Rehabilitation

War der Patient bis vor Eintreten der SAB berufstätig (bzw. arbeitssuchend) und schied durch die Erkrankung aus dem Berufsleben aus, so entspricht das dem GOSE Grad 3.

Ist nach eigener Einschätzung eine Beschäftigung mit geringerer Arbeitsbelastung umsetzbar, wird er dem GOSE Grad 5 zugeordnet. Kann er nach der Erkrankung in

eine Erwerbstätigkeit zurückkehren, aber nur an einem Arbeitsplatz für Behinderte arbeiten oder gar keiner Beschäftigung mehr nachgehen, so wird der Patient GOSE Grad 4 zugeteilt.

6.) Freizeitaktivität außerhalb des Hauses

Ist der Patient nicht mehr in der Lage Hobbys und gesellschaftlichen Aktivitäten wie gewohnt nachzugehen, ergibt das GOSE Grad 4. Ist die Einschränkung nur gering, entspricht das GOSE Grad 6. Kann der Patient nur noch weniger als der Hälfte der ursprünglichen Aktivitäten bewerkstelligen, bedeutet das GOSE Grad 5. Eine noch größere Einschränkung entspricht GOSE Grad 4.

7.) psychische und psychosoziale Faktoren

Gibt es psychische Probleme (wie z.B. Angst oder Depression), die im Umgang mit Mitmenschen zu Problemen führen? Wenn sie nur gelegentlich auftreten, ergibt das GOSE Grad 6. Häufiges Auftreten dieser Symptome entspricht GOSE 5. Eine ständige Beeinträchtigung durch psychische Probleme entspricht GOSE 4.

8.) Frage über subjektive Beeinträchtigungen

Ist es im Zusammenhang mit der Erkrankung zu Beschwerden wie Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Langsamkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit etc. gekommen, die das Leben beeinflussen und zuvor nicht bestanden, so wird der Patient dem GOSE Grad 6 zugeteilt. Patienten, die diese Beschwerden nicht aufweisen, erhalten GOSE Grad 7.

Der Fragebogen wird am Ende des Kapitels aufgeführt.

Glasgow Outcome Scale und Extended Glasgow Outcome Scale

Mit der erweiterten Form der Glasgow Outcome Scale, der GOSE-Einteilung kann eine genauere Differenzierung der vorhandenen Behinderungen bzw. Einschränkungen vorgenommen werden.

Die GOSE teilt die GOS-Grade 3, 4 und 5 in jeweils zwei einzelne Grade. Somit können wir anhand der GOSE acht Abschnitte aufgliedern, wobei das Maximum von 7 Punkten den optimalen Outcome des Patienten beschreibt (Upper Good Recovery). Der ungünstigste Verlauf (Tod des Patienten) wird mit null Punkten beurteilt.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Glasgow Outcome Scale und der erweiterten Glasgow Outcome Scale

GOSE	GOS	Kriterien
Grad 7	Grad 5	sehr gute Erholung/ Upper Good Recovery
Grad 6		gute Erholung/ Lower Good Recovery
Grad 5	Grad 4	geringere leichte Behinderung/ Upper Moderate Disability
Grad 4		leichte Behinderung/ Lower Moderate Disability
Grad 3	Grad 3	geringere schwere Behinderung /Upper Severe Disability
Grad 2		Schwere Behinderung/ Lower Severe Disability
Grad 1	Grad 2	andauernder vegetativer Status /Vegetative State
Grad 0	Grad 1	Verstorben/Dead

GOS = Glasgow Outcome Scale [Jennett 1975], GOSE = erweiterte Glasgow Outcome Scale [Wilson 1998]

Modified Rankin Scale (MRS)

Die Modified Rankin Scale (MRS) ist die am häufigsten benutzte Skala zur Erfassung des funktionellen Ergebnisses und Beurteilung des Therapieerfolges. Sie diente beispielsweise auch in der ISAT-Studie, als wichtigstes Messinstrument zur Beurteilung des Therapieerfolges.

Die Modified Rankin Scale teilt die Unabhängigkeit des Patienten auf einer Skala von 0 (Symptombefreiheit) bis 5 (schwere und konstante Pflegebedürftigkeit) ein, Grad 6 erfasst die Verstorbenen. Sie kann sowohl per Telefoninterview als auch durch Befragung Angehöriger erhoben werden.

Tabelle 7: Modified Rankin Scale

Modified Rankin Scale	
Grad 0	keine Symptome
Grad 1	keine wesentliche Behinderung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Tätigkeiten durchführen
Grad 2	leichte Behinderung; unfähig alle vorherigen Aktivitäten auszuführen, kann aber ohne Unterstützung sich selber versorgen
Grad 3	moderate Einschränkung; benötigt Hilfe, kann aber selbständig Gehen
Grad 4	mittelschwere Behinderung; benötigt Hilfe für basale ADL's und kann nicht ohne Hilfe Gehen
Grad 5	schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent, benötigt stetig Hilfe
Grad 6	Tod

ADL = activity of daily life

Um unsere Ergebnisse der MRS (0 - 6) und GOSE (0 - 8) bezüglich des aktuellen Gesundheitszustand der Patienten und deren Lebensqualität weiter zu eruieren unterteilten wir folgende Kategorien: MRS 0 - 2 = günstiges, MRS 3 - 4 = moderates und MRS 5 - 6 = ungünstiges Outcome. Sowie extended Glasgow Outcome Scale in günstig (GOSE 7 - 5) und ungünstiges (GOSE 4 - 0) Outcome.

2.4 Statistik

Als statistische Verfahren um Unterschiede in der Länge der Liegezeit auf Intensivstation und den Parametern des klinischen Outcome zu ermitteln, wurde ANOVA (= Analysis of Variance) verwendet. Um signifikante Unterschiede zwischen Gruppenmittelwerten darzulegen wurde der Fisher-LSD-Test angewandt. Dieser lässt multiple Vergleiche hinsichtlich zerebralem Vasospasmus- und Infarktraten, sowie Vergleiche bezüglich Raten erneuter notwendiger Behandlungen und erfolgreichem Aneurysmaverschluss zu. Ergebnisse mit einem P-Wert < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

- außerhalb Wohnung teilzunehmen? Ja Nein (**j = lower GR**)
- Falls NEIN, wie weit kann er diesen Tätigkeiten noch nachgehen:
- b)** weniger aber immer noch **mehr als halb soviel** wie vor der Erkrankung. Ja Nein (**j = upper MD**)
- c)** **weniger** als die Hälfte? Ja Nein (**j = lower MD**)
- d)** Ist er **vor der Erkrankung** gesellschaftlichen Aktivitäten oder Freizeitaktivitäten außerhalb des Hauses nachgegangen? Ja Nein

7. Psychische und psychosoziale Faktoren

- a)** Hat es nach der Blutung **psychologische Probleme** gegeben, die zu Spannungen innerhalb der Familie oder mit Freunden geführt haben? (schneller Wechsel von Gemütszuständen, Ängstlichkeit, Depression, Unruhe, Reizbarkeit, mangelnde soziale Kompetenz) Ja Nein
- b)** Falls JA, in welchem **Ausmaß**?
- gelegentlich (weniger als einmal wöchentlich) (**= lower GR**)
 - häufig (einmal in der Woche oder mehr) (**= upper MD**)
 - ständig (täglich) (**= lower MD**)
- c)** Gab es derartige Probleme auch **vor der Blutung**? Ja Nein

8. Subjektive Beeinträchtigungen

- a)** Gibt es **andere gesundheitliche Probleme**, die seit der Blutung aufgetreten sind? (Schwindel, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Langsamkeit unw.)? Ja Nein (**n = upper GR, j = lower GR**)
- b)** Gab es ähnliche Probleme bereits **vor der Blutung**? Ja Nein

GOSE-Grad	
8	Upper Good Recovery
7	Lower Good Recovery
6	Upper Moderate Disability
5	Lower Moderate Disability
4	Upper Severe Disability
3	Lower Severe Disability
2	Vegetative State
1	Dead

[Wilson 1998]

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt beobachtetn wir 81 Patienten in unserer Studie, von denen je 27 der endovaskulären, 27 der neurochirurgischen Gruppe und 27 Patienten der Gruppe Clipping mit anschließender NPRI-Implantation zugeteilt wurden. In den drei Gruppen unserer Fall-Kontroll-Studie fand sich sowohl in demographischer Hinsicht, als auch im Bezug des Schweregrads der Subarachnoidalblutung kein Unterschied.

Geschlecht und Alter der Patienten

Das Durchschnittsalter aller SAB-Patienten in unserer Fall-Kontroll-Studie beträgt 53,5 Jahre mit einer Schwankungsbreite ausgehend vom Minimum mit 18 Jahren bis hin zum Maximum von 70 Jahren. In der NPRI-Gruppe (n = 27) lag der Altersdurchschnitt bei 52,3 Jahren. Aus der Gruppe der neurochirurgisch geclippten Patienten waren die Patienten (n = 27) durchschnittlich 54,5 Jahre alt. Die Patienten der endovaskulär gecoilten Gruppe (n = 27) hatten ein Alter von 53,9 Jahren. Es besteht in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Alter zwischen den einzelnen Gruppen.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Studie sind in allen Gruppen die weiblichen Patienten tendenziell häufiger von einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung betroffen, als die männlichen Patienten. Das Verhältnis männlich zu weiblich liegt bei 0,96. Die Relation Männer zu Frauen in der NPRI-Gruppe ergab 0,95, in der Patientengruppe die geclippt wurden 0,98 und in der Gruppe, die gecoint wurde 0,97. Das Geschlechterverhältnis zwischen Patienten, die eine neurochirurgische oder endovaskuläre Therapie erhielten, ist statistisch nicht signifikant.

Table 8: Demographische Daten

	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling
Anzahl der Patienten	81	27	27	27
Alter (Jahre)	53,5	52,3	54,5	53,9
Geschlecht männl : weibl	0.96	0,95	0,98	0,97

Stadium nach Hunt und Hess bei Aufnahme

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wiesen die Patienten unsere Studie folgende Hunt und Hess Grade auf (Hunt 1968). In das Stadium I nach Hunt und Hess wurden 25 Patienten (31%) eingeordnet. 12 Patienten (15%) wurden in Grad II, 11 Patienten (14%) in Grad III und 16 Patienten (19%) dem Grad IV nach Hunt und Hess zugeteilt. Im Stadium V befanden sich 17 Patienten (21%).

Betrachtet man die drei Gruppen ergibt sich eine Verteilung von folgenden Schweregraden der Blutungen: die endovaskulär versorgten Patienten wiesen eine Tendenz zu mehr Patienten mit leichteren Schweregraden nach Hunt und Hess auf, welche im Vergleich zu den mikrochirurgisch versorgten Patienten jedoch statistisch nicht signifikant war.

Von den 27 Patienten deren Aneurysmablutung durch Coiling ausgeschaltet wurde waren mehr als die Hälfte in gutem neurologischem Zustand. Zehn von ihnen konnten ohne neurologische Symptomen dem Hunt und Hess Grad I (37%), vier von ihnen dem Grad II (15%) zugeordnet werden. Die zweite Hälfte der Patienten dieser Gruppe wurde den höheren Schweregraden zugeteilt. Drei befanden sich im Grad III (11%), sechs im Grad IV (22%) und vier der Patienten dieser Gruppe mussten dem Grad V nach Hunt und Hess (15%) zugeordnet werden.

Bei den geclippten Patienten war die SAB im Schnitt am schwersten einzustufen. In der Patientengruppe die durch Clipping ohne NPRI-Implantation behandelt wurden, mussten knapp die Hälfte den höheren Schweregraden nach Hunt und Hess zugeteilt werden. Acht Patienten dieser Gruppe waren bei Aufnahme kōmatōs und mussten Grad V zugeordnet werden (29,6%), drei waren soporōs und bekamen Grad IV (11%). Weitere acht Patienten dieser Gruppe zeigten Grad III nach Hunt und Hess (29,6%) und wiederum acht Patienten waren im guten klinischen Zustand und wurden Grad I (29,6%), zugeteilt.

Bei der Patientengruppe, die eine NPRI-Implantation erhielten befand sich ebenfalls knapp die Hälfte der Patienten in schlechtem klinischem Zustand. Von den 27 Patienten waren fünf dem Hunt und Hess Grad V (18%), sieben dem Hunt und Hess Grad IV (26%) zugeteilt. In besserer Verfassung war die andere Hälfte: acht Patienten wiesen Grad II (30%), sieben Patienten (26%) Grad I nach Hunt und Hess auf.

Tabelle 9: klinischer Zustand zum Zeitpunkt der Aufnahme

	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling
HH 1	25 (31)	7 (26)	8 (29,6)	10 (37)
HH 2	12 (15)	8 (30)	0	4 (15)
HH 3	11 (13)	0	8 (29,6)	3 (11)
HH 4	16 (20)	7 (26)	3 (11)	6 (22)
HH 5	17 (21)	5 (18)	8 (29,6)	4 (15)
GCS	10,26	10,3	9,7	10,8

HH = Stadium nach Hunt und Hess (HH total/%) [Hunt 1968], GCS = Glasgow Coma Score

Glasgow Coma Score bei Aufnahme

Der Glasgow Coma Score bei klinischer Aufnahme zeigte eine ähnliche Tendenz: so erreichten die Patienten der Gruppe die endovaskulär gecoilt wurden einen GCS von 10,8, während die NPRI-Patienten 10,3 und die Patienten der Gruppe nach Clipping einen GCS von 9,7 aufwiesen. Auch diese Werte waren statistisch nicht signifikant verschieden.

Aneurysmalokalisation

Hinsichtlich der Lokalisationen ergaben sich zwischen den Gruppen folgende Unterschiede: die geklippten Patienten wiesen mehr Aneurysmen der A. cerebri media (A. cerebri media 34%, vs. 4% bei den gecoilten Patienten) und an der A. pericallosa (4%, vs. 0% der gecoilten Patienten) auf. Im Vergleich dazu befanden sich 24% der endovaskulär versorgten Aneurysmen im hinteren Stromgebiet während in diesem Stromgebiet kein Clipping vorgenommen wurde. Die übrigen Aneurysmalokalisationen wurden folgendermaßen versorgt: A. communicans anterior: 48% geclippt, 34% gecoilt; A. communicans posterior: 12% geclippt vs 13% gecoilt und A. carotica interna 12% geclippt vs. 15% gecoilt.

Tabelle 10: Aneurysmalokalisationen

	Clipping	Coiling
A. carotica interna	12	15
A. cerebri media	34	4
A. pericallosa	4	0
A. communicans anterior	48	34
A. communicans posterior	12	13

Angaben in %

3.2 Vasospasmus

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wiesen im CT eine SAB Grad 3 nach Fisher auf (Fisher Grad 3: lokalisierte Koagel oder eine Schicht von mehr als einem Millimeter Dicke). Die Fisher-Skala ist keine Ordinalskala mit höherem Risiko eines symptomatischen Vasospasmus bei höherem Fisher-Grad. Patienten mit der Blutansammlung entsprechend Grad 3 nach Fisher im initialen CT haben das höchste Risiko einen zerebralen Vasospasmus zu entwickeln. Entscheidend ist die Menge des Blutes in den basalen Zisternen und entlang der A. carotis interna, A. cerebri anterior und A. cerebri media.

Wir unterscheiden zwischen radiologisch nachweisbarem und klinisch manifestem Vasospasmus.

Angiographischer Vasospasmus

Angiographisch wurden bei 24 von 81 Patienten (30%) Zeichen eines zerebralen Vasospasmus ermittelt. Aus den drei Gruppen ergab sich folgendes Bild: 13 der endovaskulär behandelten Patienten (48%), 12 der neurochirurgisch geclippten Patienten (ohne NPRI) (44%) und 3 Patienten der NPRI-Gruppe (11%) wiesen in der Kontrollangiographie Vasokonstriktionen auf. In den meisten Fällen trat ein globaler Vasospasmus auf, der in proximalen Gefäßabschnitten des Circulus Willisii verstärkt, aber auch in distalen Gefäßsegmenten noch deutlich nachweisbar war. Bei zwei der mit NPRI behandelten Patienten fand sich distal der Pelletimplantation ein Vasospasmus, während man proximal der Implantationsstelle keine Vasokonstriktion feststellen konnte. Dieses Phänomen wurde als arterielle Vasodilatation aufgrund der Nicardipine-Pellets beurteilt. Bei allen anderen Patienten der NPRI-Gruppe zeigte sich der erwünschte vasodilatatorische Effekt bilateral sowohl in proximalen, als auch in distalen Gefäßabschnitten.

Table 11: Inzidenz von Vasospasmus

	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling
Anzahl Patienten	81	27	27	27
angiographisch nachweisbarer Vasospasmus	28 (34%)	3 (11%)	12 (44%)	13 (48%)
Infarkte durch zerebralen Vasospasmus	16 (20%)	2 (7%)	6 (22%)	8 (29%)

Neu aufgetretene zerebrale Infarkte

Am häufigsten zeigte sich ein Vasospasmus bei den Patienten, die endovaskulär mit Coil versorgt wurden. Dreiviertel aller Patienten dieser Gruppe (77%) wiesen Gefäßverengungen auf. Bei 13 der Vasospasmuspatienten war der Verlauf asymptomatisch (48%), acht entwickelten aufgrund der Ischämie einen Hirninfarkt (29%). Im Vergleich dazu reagierten die Patienten beider neurochirurgisch versorgten Gruppen wesentlich seltener mit Vasospasmen. Von den 27 Patienten der NPRI-Gruppe erlitten nur zwei einen sekundären Hirninfarkt (7%) und bei drei weiteren Patienten (11%) war eine Vasokonstriktion angiographisch nachweisbar.

Vergleich der Ergebnisse aus Perspektive der DIND: bei 16 Patienten mit Vasospasmus (20%) kam es zu einem Hirninfarkt. Acht Patienten (29%) der gecoilten, sechs der geclippten Patienten (ohne NPRI) (22%) und lediglich 2 der NPRI-Patienten (7%) waren betroffen.

Beide Ergebnisse (11% vs. 44% vs. 48% VS und 7% vs. 22% vs. 28% Infarkte) stellen statistisch signifikante Unterschiede dar.

3.3 Okklusionsrate und Re-treatment

Okklusionsrate

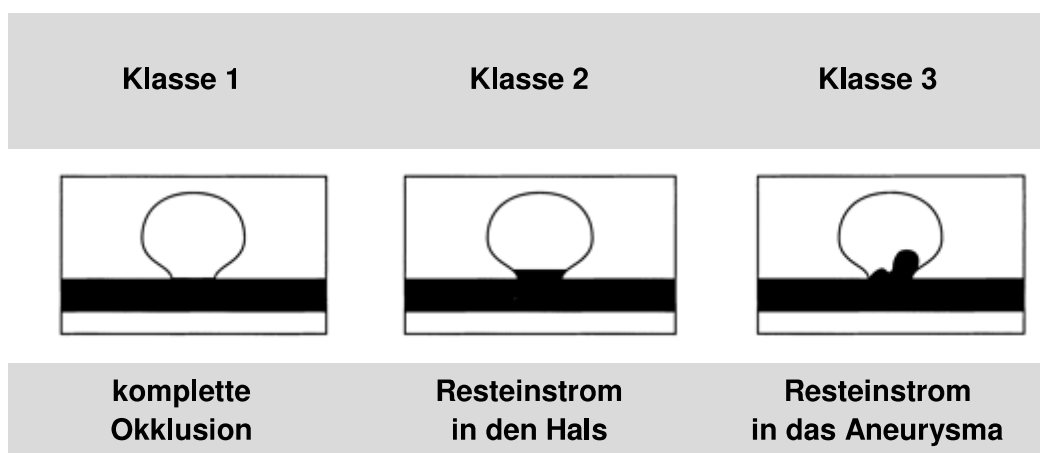
Der Verschlussgrad der Aneurysmen wurde anhand einer Abschlusskontrolle in der digitalen Subtraktionsangiographie unmittelbar nach der Intervention (primäre Okklusionsrate) bestimmt. Dabei wurde die von Raymond veröffentlichte Einteilung zu Hilfe genommen, die zwischen einer vollständigen Okklusion und dem Restbefund am Aneurysma oder dessen Hals unterscheidet.

Entsprechend der Klassifikation von Raymond wurde die Verschlussrate wie folgt eingeteilt:

Tabelle 12: Okklusionsraten nach der Raymond und Roy-Klassifikation

Klassifikation von Raymond und Roy [Roy 2001]	
Klasse 1	Kompletter Verschluss, kein Resteinstrom erkennbar
Klasse 2	Resteinstrom von Kontrastmittel in den Hals
Klasse 3	Resteinstrom von Kontrastmittel in den Hals und in den Dom

Abbildung 3: Okklusionsklassen nach Raymond und Roy



Eine signifikant höhere Okklusionsrate (Klasse 1) der Aneurysmen nach Behandlung wurde bei mikrochirurgisch versorgten Patienten dokumentiert. Im Kontrollangiogramm nach operativem Eingriff waren die Aneurysmen bei 33 von 36 Patienten (93%), die geklippt wurden (mit und ohne NPRI) initial komplett okkludiert.

Nur 16 von 25 (64%) der gewickelten Aneurysmen wiesen eine Okklusionsrate der Klasse 1 auf. Die anderen 36% der endovaskulär behandelten Aneurysmen konnten nur inkomplett verschlossen werden.

Retreatment

Die Angiographiekontrolle zeigte bei neun Patienten mit endovaskulär behandelten Aneurysmen eine Rekanalisation des Aneurysmas (36%). Es war jedoch nur bei drei der insuffizient gewickelten Aneurysmen ein erneuter endovaskulärer Eingriff notwendig.

Bei zwei der drei inkomplett geklippten Aneurysmen musste eine zweite Behandlung erfolgen. Ein Aneurysma konnte nicht ausgeschaltet werden, da kleinere Gefäße dem Hals entsprangen und eine komplexe Rekonstruktion des Aneurysma-tragenden Gefäßes notwendig war. Eine komplette Ausschaltung des Aneurysmas hätte die Opferung eines großen Blutgefäßes bedeutet und einen Schlaganfall verursacht.

Somit lag die Rate der Reintervention nach Coiling bei 11% und nach Clipping beider Gruppen (mit und ohne NPRI) bei 3,7%.

Tabelle 13: Okklusions- und Re-Treatment-Raten

	Clipping	Coiling
inkomplette Okklusion	7	36
Re-Treatment	3,7	11

Angaben in %

Ausfälle des N. oculomotorius

Eine Okkulomotoriusparese kann durch Schädigung des Nervus oculomotorius durch ein Aneurysma der Arteria carotis interna am Abgang der Arteria communicans posterior oder Arteria basilaris entstehen.

Wir untersuchten die Anzahl von Okkulomotoriusausfällen nach therapeutischer Versorgung der Aneurysmen am Ramus communicans posterior. Es fand sich ein höherer Anteil an Okkulomotorius-Paresen nach endovaskulärer Behandlung im Vergleich zu mikrochirurgisch behandelten Aneurysmen des Ramus communicans posterior.

Sieben der Aneurysmen dieser Lokalisation wurden geclippt, drei gecoilt. Von drei der gecoilteten Patienten erlitten zwei einen N. oculomotorius-Ausfall, der auch noch ein Jahr nach endovaskulärem Eingriff bestehen blieb. Von sieben mikrochirurgisch behandelten Patienten manifestierte sich eine Occulomotoriusparese bei nur einem Patienten. Diese bildete sich jedoch innerhalb von zwei Wochen komplett zurück, sodass kein Defizit mehr nachweisbar war.

Tabelle 14: Defizit des N. oculomotorius nach Intervention

	NPRI	Clipping	Coiling
Aneurysmen am RCP	3	4	3
CN-III-Defizit	0	1 (25%)	2 (66%)

RCP = Ramus communicans posterior, CN-III = N. oculomotorius

3.4 Liegezeit auf Intensivstation

Für jede der drei Behandlungsgruppen wurde die durchschnittliche Liegezeit auf Intensivstation bestimmt. Die Analyse zeigt einen geringen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Liegedauer der endovaskulär versorgten Gruppe beträgt 20.5 ± 12.55

Tage, in der Gruppe Clipping ohne NPRI 21.4 ± 15.08 Tage und in der Gruppe mit NPRI-Implantation 15.3 ± 9.46 Tage. Somit verließen die Patienten der NPRI-Gruppe im Schnitt 5 - 6 Tage früher die Intensivstation. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 15: Liegezeit auf Intensivstation

	NPRI	Clipping	Coiling
Liegezeit auf Intensivstation	15.3 ± 9.46	21.4 ± 15.08	20.5 ± 12.55
Liegezeit Minimum und Maximum	5,84 – 24,76	6,32 – 36,48	7,95 – 33,05

Liegezeit in Tagen

3.5 Klinisches Outcome

Das klinische Ergebnis wurde ein Jahr nach Subarachnoidalblutung bestimmt.

Wir konnten 67 der Patienten (83%) telefonisch oder persönlich im Rahmen eines Kontroll-Termins in unserem Haus über ihren Zustand befragen. Wir erreichten 21 der endovaskulär behandelten Patienten (78%), 24 der mikrochirurgisch therapierten (ohne NPRI) (89%) und 22 der mikrochirurgisch mit NPRI-Implantation versorgten Patienten (81%).

Anhand des Interviews war es möglich die befragten Patienten der Modified Rankin Scale [Lindley 1994] und dem Extended Glasgow Outcome Score [Wilson 1998] zuzuordnen.

Für die weitere Bewertung wurden die Ergebnisse nochmals unterteilt. Die sieben Ränge der Modified Rankin Scale (MRS 0 - 6) wurden in drei Kategorien gegliedert: günstiges (MRS 0 - 2), moderates (MRS 3 - 4) und ungünstiges Outcome (MRS 5 - 6). Die acht Stufen der extended Glasgow Outcome Scale (GOSE 0 - 7) wurden in günstiges (GOSE 7 - 5) und ungünstiges Outcome (GOSE 4 - 0) unterteilt.

Günstiges klinisches Outcome

Ein günstiges Outcome anhand der Modified Rankin Scale 0 - 2 zeigten 48% der Patienten nach endovaskulärem Coiling, 50% der mikrochirurgisch ohne NPRI versorgten Patienten und 77% der Patienten, die mikrochirurgisch mit NPRI-Implantation versorgt wurden. Bezüglich der extended Glasgow Outcome Scale erwies sich erwartungsgemäß eine vergleichbare Verteilung der jeweiligen Gruppen mit einem günstigen Outcome. 17 von 22 Patienten der NPRI-Gruppe zeigten ein günstiges Outcome (GOSE 7 - 5), was 77% entsprach, während aus der Clipping-Gruppe ohne NPRI-Implantation nur 12 Patienten (50%) und aus der Coiling-Gruppe 11 Patienten (52%) ein günstiges Outcome erreichten.

Ungünstiges klinisches Outcome

Nach der Modified Rankin Scale teilte sich die Gruppe der Patienten mit schlechter Regeneration (MRS 5 - 6) wie folgt auf: sieben Patienten (33%) der endovaskulär versorgten Gruppe und neun Patienten (37%) der neurochirurgisch behandelten Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Befragung ein ungünstiges Outcome. Von den Patienten, die eine NPRI-Implantation erhielten, mussten nur drei Patienten (14%) dieser Kategorie zugeordnet werden.

Von 67 Patienten, die befragt werden konnten befanden sich 27 im ungünstigen klinischen Outcome, was der GOSE 4 - 0 entsprach. Zehn der 27 Patienten gehörten der endovaskulär gecoilten Gruppe an, 12 der operativ geclippten Aneurysmen und fünf Patienten waren der Gruppe mit NPRI zuzuordnen.

Outcome in der NPRI-Gruppe

Zum Zeitpunkt der Befragung waren 17 der 22 Patienten (77%) nach neurochirurgischem Clipping mit zusätzlicher NPRI-Implantation im guten klinischen Zustand entsprechend der Modified Rankin Scale 0 - 2. Zwei weitere Patienten (9 %) zeigten ein moderaten klinischen Zustand, entsprechend MRS 3 - 4. Drei Patienten (14 %) waren im schlechten klinischen Zustand (MRS 5 - 6).

Nach der erweiterten Glasgow Outcome Scale konnten wir 77% der NPRI-Gruppe aufgrund ihres guten Zustandes der Kategorie günstiges Outcome (GOSE 7 - 5) zuteilen. Fünf der Befragten (33%) wiesen ein ungünstiges Outcome auf (GOSE 4 - 0).

Outcome in der Gruppe neurochirurgisches Clipping ohne NPRI-Implantation

Bei den geclippten Patienten, die keine Nicardipine-Pellets erhielten, erreichten 12 (50%) ein günstiges Outcome (MRS 0 - 2), bei 3 Patienten (13%) blieben mäßige, bei 9 Patienten (37%) blieben schwere Behinderungen zurück (MRS 5 - 6). Bezüglich der GOSE-Einteilung zeigte die Hälfte der Patienten (12 Patienten) ein günstiges (GOSE 7 - 4), die andere Hälfte ein ungünstiges Outcome (GOSE 4 - 0).

Outcome in der endovaskulär versorgten Gruppe

Ohne wesentliche neurologische Einschränkungen (MRS 0 - 2) präsentierten sich 10 Patienten (48%) der endovaskulär behandelten Gruppe, 4 (19%) wiesen ein mäßiges Outcome (MRS 3 - 4) auf und 7 Patienten (33%) hatten auch noch ein Jahr nach Subarachnoidalblutung schwere Behinderungen (MRS 5 - 6). Elf der 21 befragten Patienten dieser Gruppe (52%) boten ein günstiges Outcome (GOSE 7 - 4), zehn Patienten (48%) ein ungünstiges Outcome (GOSE 4 - 0).

Table 16: Klinisches Outcome ein Jahr nach Subarachnoidalblutung

	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling
Patienten 1Jahr nach SAB	67	22	24	21
<u>MRS</u>				
• 0 - 2 = günstiges Outcome	39 (58%)	17 (77%)	12 (50%)	10 (48%)
• 3 - 4 = moderates Outcome	9 (13%)	2 (9%)	3 (13%)	4 (19%)
• 5 - 6 = ungünstiges Outcome	19 (28%)	3 (14%)	9 (37%)	7 (33%)
<u>GOSE</u>				
• 7 - 5 = günstiges Outcome	40 (60%)	17 (77%)	12 (50%)	11 (52%)
• 4 - 0 = ungünstiges Outcome	27 (40%)	5 (33%)	12 (50%)	10 (48%)

MRS = Modified Rankin Scale, GOSE = extended Glasgow Outcome Scale

4 Diskussion

4.1 Antwort auf Fragestellung

Patienten nach Subarachnoidalblutungen profitieren deutlich von dem Einsatz der Nicardipine prolonged release implants. Sie entwickeln signifikant weniger zerebrale Vasospasmen, weniger verzögerte ischämisch neurologische Defizite und weniger neue zerebrale Infarkte und erreichen ein günstigeres klinisches Outcome. Mikrochirurgisches Clipping in Kombination mit NPRI's ist dem alleinigen mikrochirurgischem Clipping und ebenso dem endovaskulärem Coiling klar überlegen.

Die ISAT-Studie

Seit der Einführung von ablösbaren Coils und der Veröffentlichung der ISAT-Studie gilt die endovaskuläre Therapie der chirurgischen Therapie als leicht überlegen, trotz aller Diskussionen um mögliche Schwachpunkte der Studie.

Die 2002 publizierte „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) führte zur Schlussfolgerung, dass Coiling dem Clipping bezüglich Behandlungsergebnis und Komplikationen überlegen sei [Molyneux 2002]. Es wurden prospektiv-randomisierte Daten von Patienten verglichen, die entweder endovaskulär durch Coiling oder neurochirurgisch durch Clipping versorgt wurden. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Coiling zeigte in Hinblick auf bleibende Behinderung und Tod ein Jahr nach Behandlung bessere Resultate als das Aneurysma-Clipping (absolute Risikoreduktion 6,9%, relative Risikoreduktion 22,6%, ISAT, Collaborative Group 2002). Außerdem war die 5-Jahres-Mortalität in der Clipping-Gruppe höher als in der Coiling-Gruppe (144 versus 112 Patienten) [Molyneux 2009].

Die Aussagen der ISAT-Studie wurden jedoch kritisch hinterfragt. Beanstandet wurde eine unzureichende Randomisierung. Darüber hinaus waren in der Studienpopulation vor allem SAB-Patienten in relativ gutem neurologischem Zustand (88% WFNS-Grad 1 und 2), mit relativ kleinen Aneurysmen (92% < 11mm) der vorderen Zirkulation (97%)

vertreten. Unterrepräsentiert waren Patienten über 70 Jahre und Patienten mit vertebrobasilären Aneurysmen (3%) und Aneurysmen der A. cerebri media (14%).

Das Langzeit-Follow-up der ISAT-Patienten ergab 2009, dass der Vorteil der Risikoreduktion nach Coiling im Laufe der Jahre gegen Null geht [Molyneux 2009]. Nach Coiling treten häufiger Re-Blutungen aus bereits therapierten Aneurysma auf (10 Re-Blutungen in Coiling-Gruppe versus 3 Re-Blutungen in Clipping-Gruppe ISAT, Intention-to-treat-Gruppen, 2009). Dies war bedingt durch eine höhere Zahl an inkompletten Verschlüssen und Rezidiven in der Coiling-Gruppe. Diese gefürchtete Komplikation bedarf regelmäßiger Kontrollen und Überwachung, was neben dem Kostenfaktor eine deutlich höhere Strahlenbelastung der Coil-Patienten, in einer Größenordnung von 5 bis 20 Gray (Gy) mit sich bringt [Molyneux 2002, Molyneux 2005, Molyneux 2009].

Zusätzlich wird angenommen, dass sich die Mortalitätskurven von Coiling und Clipping nach 10 Jahren zugunsten des Clippings überschneiden [Molyneux 2009].

Entgegen dieser Aussagen des Langzeit-Follow-ups zeigen neue Studien, wie die HELPS-Studie niedrigere Rezidivraten nach Coiling. Die Einführung beschichteter Coils dürfte die langfristigen angiographischen Ergebnisse des Coilings verbessern [White 2011].

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die ISAT-Studie [Molyneux 2002] „als Mutter aller Studien“ das endovaskuläre Coiling bei Patienten mit kleinen Aneurysmen (< 10mm) mit kleinen Hälsen empfiehlt, da es zu einem besseren Outcome führt als das neurochirurgische Verschließen dieser Aneurysmen mit Clip.

Neben der Therapieentscheidung ob Clipping oder Coiling, ist das Outcome der Patienten entscheidend von der Schwere der Subarachnoialblutung abhängig. Eine Frühversorgung bei aneurysmatisch bedingter SAB wirkt sich günstig auf das klinische Behandlungsergebnis aus [Whitfield 2001, McLaughlin 2004]. Desweiteren kommt nach adäquater Versorgung des Aneurysmas (Clipping oder Coiling) der intensivmedizinischen Behandlung eine herausragende Rolle zu. Da die Überwachung invasive Einlage intraparenchymatöser oder intraventrikulärer Messsonden bedarf, sollte dies sinnvollerweise auf einer neurochirurgischen Intensivstation in enger Kooperation mit Neurologen und Neuroradiologen geschehen.

NPRI

Nicardipin Pellets wurden 1994 von Dr. Kasuya in vitro entwickelt und tierexperimentell erfolgreich getestet [Kasuya 2001]. 1999 wurden die positiven Resultate zunächst in präklinischen, dann in klinischen Studien bei Patienten mit Subarachnoidalblutung reproduziert [Kawashima 2000, Kasuya 2001].

Es handelt sich um 10 mm lange Stäbchen, mit einem Durchmesser von 2 mm und einem Nicardipin-Gehalt von 4 mg, die beim neurochirurgischen Eingriff entlang der betroffenen Hirngefäße in den basalen Zisternen ausgelegt werden. Die Anzahl der Pellets ist abhängig von der Menge und Lokalisation des SAB-Gerinnsels. Das Ausmaß des Gerinnsels korreliert mit der Inzidenz von zerebralen Vasospasmen und verzögerten ischämisch neurologischen Defiziten [Fisher 1980].

Das Besondere dieser Methode ist, dass der Wirkstoff Nicardipin langsam und kontinuierlich über einen Zeitraum von 14 Tagen freigesetzt wird und so intrathekal vor Ort eine hohe effektive Konzentration des Calcium-Antagonisten aufrecht erhalten werden kann, was über den gesamten kritischen Zeitraum dort eine Vasodilatation der Hirnarterien erzielt und Vasospasmen sehr wahrscheinlich verhindert [Kasuya 2002, Kasuya 2005]. Obendrein bleibt durch dieses geeignete System im restlichen Organismus der Wirkstoffgehalt gering, wodurch systemische Nebenwirkungen vermieden werden können. Lokal zeigen sich ebenfalls keine Komplikationen oder neuronale Toxizität. [Kawashima 2000, Kasuya 2001, Kasuya 2002, Kasuya 2005].

Mehrere Studien konnten eine drastische Reduzierung in der Häufigkeit und Schwere von angiographischen Vasospasmus, der Entwicklung verzögerter ischämisch neurologischer Defizite und sekundärer Hirninfarkten zeigen. Zusätzlich konnte durch Einsatz von NPRI's ein funktionell günstigeres Outcome erzielt werden [Kasuya 2005, Barth 2007, Krschek 2007, Barth 2009, Kasuya 2013].

2002 veröffentlichte Kasuya die Ergebnisse seiner Pilotstudie mit 20 SAB-Patienten, die im CT eine Fisher Grad III-Blutung zeigten. Die Grad III-Blutungen sind mit einem Risiko für angiographischen Vasospasmus von 70% und DIND von 30% verbunden. Nach Implantation der Pellets zeigte die Angiographie an den Tagen 7 und 12 keinen Vasospasmus (0%) innerhalb der mit Nicardipin behandelten Gefäße. Nur ein Patient entwickelte einen DIND (5%) [Kasuya 2002].

In einer Folgestudie von Kasuya 2005 (n = 97) konnten diese vielversprechenden Beobachtungen bekräftigt werden. Nicardipin reduzierte DINDs durch Vasodilatation in Pelletsnähe (6% gegenüber 11% in der Kontrollgruppe). In dieser Studie gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen den beiden Gruppen, was wohlmöglich darin zu begründen war, dass sich in der NPRI-Gruppe Patienten mit höheren Hunt & Hess-Graden bei Aufnahme befanden und somit ein höheres Risiko für zerebralen Vasospasmen und ungünstiges klinisches Outcome bestand. Dieser Umstand könnte das Ergebnis beeinflusst haben [Kasuya 2005].

32 Patienten mit schwerer SAB wurden in einer randomisierten, doppelblinden Single-Center Studie von Barth untersucht. Die Inzidenz von angiographischen Vasospasmus wurde in den proximalen Gefäßsegmenten nach Einsatz von NPRI's deutlich reduziert (7% in der NPRI-Gruppe gegenüber 73% in der Kontrollgruppe). Hier konnte durch die NPRI's verzögert ischämische neurologische Defizite reduziert und ein besseres Outcome erreicht werden [Barth 2007].

Krischek erstellte 2007 ein Resümee über die ersten 100 Patienten, die mit NPRI's nach Fisher Grad III-SAB neurochirurgisch behandelt wurden. Nur sieben der hundert Patienten entwickelten DIND und fünf Patienten erlitten zerebrale Infarkte. In den Angiographiekontrollen konnten keine Vasospasmen in den Arterien nahe der NPRI-Platzierung gefunden werden. Die NPRI-Implantation konnte also vollständig Vasospasmus in Arterien der Zisternen mit dicken Blutgerinnseln verhindern. In entfernteren Arterienabschnitten war die Nicardipinwirkung weniger effektiv. Es traten keinerlei Komplikationen auf.

Tabelle 17: Ergebnisse der ersten 100 NPRI-Implantationen an SAB-Patienten

Ergebnisse der NPRI-Studie von Krischek 2007	
kein oder milder Vasospasmus in der Angiographie	89
schwerwiegender Vasospasmus in Arterien außerhalb der Pellet-Reichweite	11
DIND	7
Infarkt	5
Nebenwirkung	0
Total	100

Eine Review-Studie von Thome 2011 über oben aufgeführte klinische Protokolle fasst zusammen, dass NPRI's die Häufigkeit und Schwere von angiographischen Vasospasmus drastisch reduzieren. Zusätzlich führen NPRI's zur Verringerung zerebraler Infarkte und Reduktion verzögerter ischämisch neurologischer Defizite. Im Durchschnitt reduzieren NPRI's das Auftreten von angiographischem Vasospasmus von etwa 70% auf weniger als 10%. Die Wirksamkeit schien dosisabhängig zu sein und weniger effektiv für Vasospasmus in peripher gelegenen Arterien [Thome 2011].

Jüngst wurde ein weiterer Bericht von Kasuya veröffentlicht, der das Ergebnis seiner drei früheren Studien (einer randomisierten, doppelblinden Single-Center Studie; einer Single-Center-Studie und einer multizentrisch kooperativen Studie) zusammenfasst. In jeder Studie konnte bewiesen werden, dass die Implantation von NPRI's die Inzidenz von zerebralem Vasospasmus und DIND's reduziert und das klinische Outcome nach SAB verbessert. Es wurden keinerlei Komplikationen beobachtet [Kasuya 2013].

All diese Studienergebnisse kongruieren mit den Resultaten unserer Studie und bekräftigen die Aussagen über die Effektivität und gute Verträglichkeit der NPRI's.

4.2 Vergleich unserer Ergebnisse

In unserer Studie ging es darum die Inzidenz von Vasospasmen bei SAB-Patienten mit neurochirurgischem Clipping und zusätzlicher NPRI-Implantation mit der Inzidenz von Vasospasmen bei SAB-Patienten mit neurochirurgischem Clipping ohne NPRI's und ebenso bei Patienten nach endovaskulärem Coiling zu vergleichen.

Betrachtet wurden die Inzidenz von Vasospasmen, die Inzidenz von zerebralen Ischämien, die Liegezeiten auf Intensivstation und das klinische Outcome ein Jahr nach SAB in den drei Gruppen.

Das klinische Outcome nach SAB ist neben der Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus, vom Alter der Patienten, dem Grad der Blutung (Fisher-Grade) und dem klinischen Zustand (Hunt & Hess-Grad) abhängig.

4.2.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten der Patienten in unserer Fall-Kontroll-Studie sind mit Angaben der aktuellen Literatur vergleichbar [Hoh 2004; Osawa 2001].

Zwischen unseren drei Gruppen bestehen analoge Verhältnisse bezüglich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Blutung (Hunt & Hess-Grade, Fisher-Grade) und initialer Glasgow Coma Scale, was eine gute Vergleichbarkeit ermöglicht.

Das Durchschnittsalter aller Patienten ($n = 81$) liegt in dieser Studie bei 53,5 Jahren und ist komperabel mit anderen Autoren. Nach Literaturangaben von Hop 1997 und Ingall 2000 liegt der Altersgipfel von Subarachnoidalblutungspatienten zwischen 50 und 60 Jahren. Etwas höhere Angaben sind bei zwei anderen Studien zu finden [Da Costa 2004, Winn 2002].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Studie sind in allen Gruppen die weiblichen Patienten tendenziell häufiger von einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung betroffen, als die männlichen Patienten. Das Verhältnis männlich zu weiblich liegt bei unseren Patienten bei 0,96. In der internationalen Literatur wird ein größerer Geschlechterunterschied dargestellt. 1,6-mal mehr Frauen erleiden

Subarachnoidalblutungen als Männer, was einer Relation von 0.625 entspricht [Gijn 2001, Ingall 2000, Suarez 2006].

Die Unterschiede in der Alters- und Geschlechterverteilung zwischen den einzelnen Gruppen unserer Studie sind statistisch nicht signifikant.

4.2.2 Schweregrad der Blutung

Die Bedeutung des klinischen Zustandes zum Zeitpunkt der Aufnahme nach Hunt und Hess und das Ausmaß der Blutung im CT gelten als prognostisch wichtige Faktoren für das Therapieergebnis nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. In zahlreichen Studien wird die Korrelation zwischen dem initialen klinischen Bild der SAB und dem Outcome betont [Hütter 2001, Chiang 2000, Kreiter 2002].

Während die Hunt und Hess-Graduierung auf dem klinischen Zustand der Patienten beruht [Hunt 1968], berücksichtigt die Fisher-Graduierung allein die Blutverteilung und Menge des subarachnoidalen Blutes im Computertomogramm [Claassen 2001, Fisher 1980].

In unsere Studie erfassten wir Patienten aller fünf Hunt und Hess-Grade zum Zeitpunkt der Aufnahme. 31% der Patienten befanden sich im Stadium I, 15% im Stadium II, 14% der Patienten waren bei Aufnahme im Stadium III und 19% der Patienten befanden sich im Stadium IV nach Hunt und Hess. Im Stadium V befanden sich 21% der Patienten. Diese Verteilung entspricht nicht der in der Literatur zu findenden Zahlen. Unsere Studie umfasst mehr Patienten im schlechten klinischen Zustand. Da sich jedoch viele Studien zur Klassifikation des klinischen Zustandes nach der Einteilung der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) richten, wird in nachfolgender Tabelle die Relation von Hunt und Hess zur WFNS-Einteilung aufgeführt, um die Vergleichbarkeit zur Literatur herzustellen.

In der ISAT-Studie wurden die Patienten nach der WFNS eingeteilt. Es befanden sich mehr Patienten in guten klinischen Zustand als in der vorliegenden Arbeit. Über 90% wurden den ersten WFNS-Graden zugeteilt (WFNS I 62,5%, WFNS II 25,5%, WFNS III 6%) und nur 4,5% sind in WFNS VI und V zu finden (WFNS IV 3,5%, WFNS V 1%) [Molyneux 2002].

Eine Multizenterstudie von Ferguson 2007 untersucht die Einflussfaktoren von Infarkten nach Subarachnoidalblutung. Auch hier wurden mehr Patienten im guten klinischen Zustand im Vergleich zu unserer Studie untersucht. Von 3.567 Patienten hatten 81% WFNS-Grade I bis III (38% WFNS I, 31% WFNS II, 12% WFNS III) und nur 19% wurden den WFNS-Grade IV und V zugeteilt (10% WFNS IV und 9% WFNS V) [Ferguson 2007].

Tabelle 18: Klassifikation der SAB nach WFNS und Hunt und Hess

WFNS			Hunt & Hess	
Grad	GCS	fokales motor. Defizit	Grad	Klinische Kriterien
1	15	nein	I	asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und/oder Meningismus, keine neurologischen Ausfälle
2	14 - 13	nein	II	mäßiger bis schwerer Kopfschmerz und Meningismus, keine neurologischen Defizite mit Ausnahmen von Hirnnervenstörungen, keine Bewusstseinsveränderungen
3	14 - 13	ja	III	Bewusstseinsbeeinträchtigung (somnolent) und/oder fokale neurologische Ausfälle
4	12 - 7	ja/nein	IV	Hochgradige Bewusstseinstörung (Sopor), schweres neurologisches Defizit, autonome Störungen
5	6 - 3	ja/nein	V	Koma, Dezerebrationszeichen oder moribundes Erscheinungsbild

Klinische Klassifikation der SAB nach der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) [Teasdale 1988] anhand der Glasgow Coma Scale (GCS), [Teasdale 1974] und Hunt und Hess, [Hunt 1968] aus Neurologie, 12th ed., Poeck, K., Hacke, W., Springer 2006

Vergleicht man die knapp 5.000 Patienten der anderen beiden Studien mit unseren Daten, ergibt sich folgende Bilanz: in unsere Arbeit wurde ein geringerer Anteil an Patienten mit initial gutem klinischen Zustand nach Hunt und Hess-Grad I und II (46%) und ein höherer Anteil an Patienten mit einem Hunt und Hess-Grad III, IV und V (54%) eingeschlossen. Es waren also mehr Patienten bei Aufnahme somnolent, soporös oder

komatös als in der Literatur beschrieben. In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten mit Fisher Grad III-Blutungen untersucht, während in den zwei erwähnten Vergleichsstudien Patienten aller Fisher-Grade eingeschlossen wurden. Eine Fisher Grad III-Blutung geht mit initial schlechteren GCS-Scores einher und hat prognostisch das höchste Risiko einen Vasospasmus zu entwickeln [Fisher 1980]. Aufgrund dieser Tatsache kann für unsere Patientengruppe eine im Vergleich zur Literatur schlechtere Rekonvaleszenz erwartet werden.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Unterschiede in den drei Studien bezüglich der klinischen Zustände der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Tabelle 19: Literaturvergleich des klinischen Zustandes zum Zeitpunkt der Aufnahme

WFNS			Hunt & Hess-Grade		
Grad	ISAT 2002	Ferguson 2007	Grad	alle unserer Patienten	unsere NPRI-Gruppe
I	62,5%	38%	I	31%	26%
II	25,5%	31%	II	15%	30%
III	6%	12%	III	13%	0%
IV	3,5%	10%	IV	20%	26%
V	1%	9%	V	21%	18%

Vergleich unsere Studie mit der internationalen Literatur. ISAT n = 1.335 [Molyneux 2002], Ferguson 2007: n = 3.567 [Ferguson 2007], unsere Fall-Kontroll-Studie: n = 81. (WFNS = World Federation of Neurosurgical Societies)

4.2.3 Vasospasmus

Mit der radiologischen Gradeinteilung nach Fisher lassen sich die Schwere der Subarachnoidalblutung und das Risiko für spätere zerebrale Vasospasmen abschätzen [Fisher 1980].

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wiesen im CT eine SAB Grad 3 nach Fisher auf. Fisher und seinen Mitarbeitern betrachteten die Menge und Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum und klassifizierten sie dem Ausmaß nach zu vier Gruppen. In ihrer Untersuchung entwickelte sich in den Gruppen 1 und 2 in nur einem von 18 Fällen ein Vasospasmus, während bei Patienten der Gruppen 3 und 4 in 23 von 24 Fällen Vasospasmen auftraten. Demzufolge ist die Menge an Blut im Subarachnoidalraum und deren Lokalisation ein wichtiger ätiologischer Faktor in der späteren Ausbildung von Vasospasmen. Für eine Fisher-III-Subarachnoidalblutung mit sichtbaren Blutauflagerungen in der Computertomographie von mehr als 1 mm Dicke ohne Ventrikeleinbruch besteht das höchste Risiko im Verlauf einen Vasospasmus zu entwickeln [Fisher 1980].

In der Studie von Kasuya 2002 wurde für Fisher Grad III-Blutungen das Risiko einen angiographischen Vasospasmus aufzuweisen mit 70% angegeben. Die Wahrscheinlichkeit einen DIND zu entwickeln lag bei 30% [Kasuya 2002]. Weitere Autoren ordnen das Risiko einen angiographisch nachweisbaren Vasospasmus bei Fisher Grad-III-SAB zu entwickeln, ebenso bei 70% ein [Kassel 1990, Washington 2011].

In unserer Studie zeigte sich ein Vasospasmus am häufigsten in der Gruppe der Patienten, die endovaskulär mit Coils versorgt wurden. Wir unterschieden in unserer Arbeit zwischen radiologisch nachweisbarem und klinisch manifestem Vasospasmus.

Angiographischer Vasospasmus

Angiographisch wurden bei 30% der Patienten Zeichen eines zerebralen Vasospasmus festgestellt. Aus Sicht der drei Gruppen ergab sich folgendes Bild: die Coiling-Gruppe führte mit 48%, in der Gruppe nach Clipping ohne NPRI fanden wir 44% und in der NPRI-Gruppe zeigten nur 11% Vasokonstriktionen in den Angiographiekontrollen.

Die Inzidenzen für angiographischen Vasospasmus sind in allen unserer Gruppen niedriger, als die in der internationalen Literatur zu findenden Angaben. Angiographischer VS in unserer NPRI-Gruppe 11%, Gruppe Clipping ohne NPRI 44% Coiling-Gruppe 48% gegenüber angiographischer VS in 70% nach SAB im Literaturvergleich.

Die Literaturanalyse zu Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung in Abhängigkeit der Behandlungsstrategie bringt uneinheitliche Ergebnisse. Einige Studien berichten über das häufigere Auftreten von Vasospasmen nach endovaskulärer Intervention [Gruber 1998]. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Indessen zeigen andere Studien gegenteilige Schlüsse und ermitteln seltener Vasospasmen nach endovaskulärer Therapie [Hoh 2004, Yalamanchili 1998].

Andere Studien weisen wiederum darauf hin, dass die Behandlungsmethode keinen Einfluss auf die Inzidenz oder Dauer eines Vasospasmus hat [Seifert 2007, Suzuki 2013].

Entwicklung zerebraler Infarkte

Hirninfrakte, die auf Vasospasmen zurückzuführen sind waren auch in der Coiling-Gruppe am häufigsten zu finden (29%). Im Vergleich dazu zeigten die Patienten beider neurochirurgisch versorgten Gruppen wesentlich seltener DIND's. Von den 27 Patienten der NPRI Gruppe erlitten nur 7% einen sekundären Hirninfarkt. Dank NPRI konnten also viermal so viele Patienten von Infarkten verschont werden, im Vergleich zur Patientengruppe nach endovaskulärem Coiling.

Während die Infarktrate in der Coiling-Gruppe mit der zeitweiligen Literatur übereinstimmt, finden sich die Infarktraten unserer neurochirurgisch versorgten Patienten im unteren Bereich. Laut Studien entwickeln 20 – 40% aller Fisher-III-Blutungen sekundäre Infarkte [Kassel 1990, Kasuya 2002, Washington 2011]. Demgegenüber steht der prägnante Kontrast unserer mit NPRI erzielten Ergebnisse, die bei nur 7% der Patienten nach Pelletimplantation einen Infarkt ausfindig machen konnten.

4.2.4 Vergleich zu anderen NPRI-Studien

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit anderen NPRI-Studien, kommt man zu folgenden Übereinstimmungen:

Angiographischer Vasospasmus

Die Reduktion von angiographischen VS auf 11% in der NPRI-Gruppe liegt im Schnitt der anderen NPRI-Studien [Kasaya 2005, Barth 2007, Barth 2009, Krschek 2007, Thome 2011].

Kasuya 2005 lieferte Spitzenwerte mit einer angiographischen VS-Rate von 3% [Kasuya 2005]. In der Studie von Krschek, der die ersten 100 NPRI-Patienten analysierte, war keine Vasokonstriktion in Pelletnähe auffindbar (0%). Dies ist übereinstimmend mit unseren Ergebnissen. Auch bei unseren NPRI-Patienten konnten keine Vasokonstriktionen proximal der Implantationsstelle festgestellt werden. In weiter entfernten Gefäßen fanden sich bei Krscheks Patienten in 11% angiographische Vasospasmen [Krschek 2007]. Dies ist analog zu unseren Ergebnissen.

Barth konnte in seiner Phase II-Studie mit Fisher-Grad III-Blutungen eine enorme Reduktion von angiographischen VS aufweisen. 73% der Patienten in der Kontrollgruppe und gerade mal 7% in der NPRI-Gruppe zeigten VS. Dies macht einen Unterschied von 66% aus [Barth 2007].

In ähnlicher Relation wie zu Barth steht die Analyse von Thome 2011, der mehrere klinische Protokolle zusammenfasste und dank Nicardipin-Pellets im Schnitt eine Reduktion von angiographischen Vasospasmen von 70% auf unter 10% errechnete [Thome 2011].

Entwicklung zerebraler Infarkte

Die lokale Nicardipin-Therapie verringerte die Entwicklung verzögerter ischämischer neurologischer Defizite und reduzierte die vasospasmus-assoziierten Infarkte signifikant. In unserer Studie konnten wir im Vergleich zu unseren beiden Kontrollgruppen 15% bzw. 22% weniger Infarkte in der NPRI-Gruppe verzeichnen. Gerade mal zwei Patienten (7%) erlitten einen ischämischen Insult.

Unsere Ergebnisse sind mit den Infarktraten der anderen NPRI-Studien vergleichbar. Die geringsten Werte erzielten Krichkek 2007 mit 5% und Kasuya 2005 mit 6% DIND's, während Kasuya 2011 mit 12,4% und Barth 2007 mit 14% darüber lagen. All diese erfreulichen Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Zahlen anderer Studien mit Patienten, deren Fisher Grad-III-Blutungen ohne NPRI's versorgt wurden.

Table 20: Literaturvergleich der Inzidenzen von Vasospasmen

	angiographischer Vasospasmus	Infarkt durch Vasospasmus
NPRI-Gruppe		
• Unsere Studie	11	7
• Kasuya 2005	3	6
• Krichkek 2007	11	5
• Barth 2007	7	14
unsere Clipping-Gruppe	44	22
unsere Coiling-Gruppe	48	29
andere Studien mit Fisher-III-SAB*	70	20-40

*Inzidenzen in %, * Kasuya 2002, Kassel 1990, Washington 2011*

Dieser Vergleich verdeutlicht, dass die Verhinderung des zerebralen Vasospasmus allein durch die Implantation der NPRI's erzielt worden ist. Nicardipin antagonisiert spannungsabhängige Calciumkanäle und verhindert so den Einstrom von Calcium-Ionen in die glatten Muskelzellen. Bis heute werden verschiedene Mechanismen für die Entstehung zerebraler Vasospasmen diskutiert. Eine der metabolischen Vorgänge ist die Freisetzung spasmogenen Substanzen aus den Blutgerinnseln und lysierten Erythrozyten und deren schädlicher Auswirkung auf die Endothel- und glatten Muskelzellen der Arterienwände. Dabei führt der Einstrom von Calcium-Ionen zur Vasokonstriktion, die für die Entstehung des zerebralen Vasospasmus verantwortlich sind [Dietrich 2000, Dosch 1994].

Durch Antagonisierung der Calciumkanäle mit Nicardipin wird die Kontraktion der glatten Muskelzellen verhindert. Durch Aufrechterhaltung hoher Konzentrationen von Calciumkanal-Antagonisten mittels NPRI's lokal an den Gefäßwänden der basalen Hirnarterien über einen Zeitraum von 14 Tagen ist es möglich, angiographisch nachweisbare und symptomatische Vasospasmen signifikant zu reduzieren [Kasuya 2002, Kasuya 2005, Barth 2007, Thome 2011]. Dies wiederum bestärkt die Rolle der Calcium-vermittelten Kontraktion der glatten Muskelzellen bei der Entstehung des zerebralen Vasospasmus.

4.2.5 Alternative zu lokal platzierten Calcium-Antagonisten

Bisher ist die intrazisternale Implantation der NPRI's während der neurochirurgischen Versorgung der Aneurysmen die einzige Möglichkeit Nicardipin lokal zu applizieren. Eine Alternative zur operativen NPRI-Implantation wäre die Verabreichung von Calciumantagonisten über Infusionen mittels intrathekalen Zugang, wobei hier höhere Dosen notwendig sein würden um vergleichbare lokale Konzentrationen zu erzielen. Dauerinfusionen über ventrikuläre oder lumbale Katheter wären mit einer höheren Gefahr für zerebrospinale Infektionen assoziiert.

Eine andere interessante Methode wurde 2011 von Barth veröffentlicht [Barth 2011]. NPRI's wurden über einen Katheter direkt in die Ventrikel verabreicht. Auch bei den Patienten, die im Verlauf einen Hydrocephalus entwickelten, waren trotz CSF-Shunt gleiche Erfolge erzielt worden. Barth konnte mit dieser Methode ebenso eine signifikante Reduktion von zerebralen Vasospasmen nachweisen (proximaler Gefäßdurchmesser in der Angiographiekontrolle: Kontrollgruppe $80 \pm 30\%$; NPRI $90 \pm 24\%$; Inzidenz von moderaten und schweren/globalen VS: Kontrollgruppe 73%; NPRI, 41%). Die intraventrikulären NPRI-Applikation wurde gut vertragen, es konnten keine Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die Reduktion der Vasospasmen und der assoziierten Infarkte war jedoch nach intrazisternaler Implantation wesentlich größer als nach ventrikulärer Applikation.

4.2.6 Überblick zu anderen Therapiemöglichkeiten des Vasospasmus

Fibrinolytisch oder vasoaktive Substanzen, die über Lumbalpunktion oder lumbale Katheter verabreicht werden können, erzielten in Studien zur Vasospasmustherapie positive Resultate [Tissue plasminogen activator, Seifert 1994; Fasudil, Takanashi 2001; Calcitonin gene-related Peptide, Toshima 1992].

Außerdem scheinen verschiedene Proteinkinasen, wie zum Beispiel die Rho-Kinase eine entscheidende Rolle in der Signaltransduktion der zerebralen Vasospasmus zu spielen [Sato 2000, Muroi 2012]. Fasudil und Hydroxyfasudil zum Beispiel sind potente Rho-Kinase-Inhibitoren. Sie verbessern den zerebralen Blutfluss und reduzieren vaskuläre endotheliale Entzündungsreaktionen, die bei der Entwicklung zerebraler Vasospasmen eine Rolle spielen [Sato 2010]. Ein Review über 8 Studien mit Fasudil mit insgesamt 843 Patienten zeigte Inzidenzen von angiographischem und symptomatischem Vasospasmus bei Patienten in der Fasudil-Gruppe von nur 40% und 48% von denen der Kontrollgruppe. Es müssen zunächst jedoch weitere klinische Studien durchgeführt werden, bevor Fasudil routinemäßigen Einsatz finden kann [Lui 2012].

Die neuere pharmakologische Substanz Milrinon hat ein sichereres Profil und kann zur Aufrechterhaltung der zerebralen Durchblutung von Nutzen sein. Weitere Prüfungen sind für die Validierung dieser vorläufigen Ergebnisse erforderlich [MacDonald 2008].

Magnesium Sulfat intravenös wirkt als Calciumantagonist und zeigt in experimentellen Studien an Kaninchen eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses durch Vasodilatation [Sharma 2012]. Die klinischen Studienergebnisse sind jedoch kontrovers. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Serum-Magnesium-Spiegel bei Patienten ohne und mit leichten bzw. schweren zerebralen Vasospasmen gefunden. Außerdem berichtet eine Studie durch die Verabreichung von Magnesium kein Benefiz im klinischen Outcome und keine Reduktion zerebraler Vasospasmen während andere Studien eine Reduktion von DIND im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielen konnten. Die intravenöse Verabreichung von Magnesium zur Verhinderung VS kann nach aktueller Datenlage nicht empfohlen werden [Suarez 2011]. Möglicherweise ist Magnesium jedoch zur Linderung der anhaltenden SAB-assoziierten Kopfschmerzen interessant. Die Effektivität muss in Studien weiter untersucht werden.

Statine sind 3-Hydroxy-3-methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase-Inhibitoren, und scheinen eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Vasospasmus zu spielen, durch Induktion der NO-Signalkaskade und durch direkte Vasodilatation [Laufs 1997]. Pravastatin zeigt eine Reduktion von angiographischen VS und reduziert die Dauer schwerer VS [Tseng 2011]. Tseng analysierte 4 Studien über die Wirkung von Simvastatin. Es zeigte sich eine Reduktion von VS und eine geringere Mortalität bei SAB-Patienten, bei guter Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen [Tseng 2011]. Die Ergebnisse einer derzeit noch laufende plazebokontrollierten Phase III-Studie (STASH clinical trial) zu Simvastatin mit 40 mg/Stunde für 21 Tage werden erwartet.

Ebenso hat die Verwendung von Erythropoetin viel versprechende Ergebnisse mit einer signifikanten Abnahme von Vasospasmen erbracht [Tseng 2009, Turner 2010]. Allerdings gilt es auch hier noch laufende klinische Studien über Erythropoetin abzuwarten.

Sildenafil Citrat, ein Phosphodiesterase-Hemmer führt zur Steigerung der intrazellulären cGMP (zyklisiertes Guanosinmonophosphat) und somit zur Entspannung glatter Muskelzellen. Experimentelle Studien an Tieren haben die gefäßerweiternde Wirkung von Sildenafil in spastischen Hirnarterien dokumentiert [Atalay 2006, Gokce 2010]. Nun laufen Studien zur Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sildenafil bei SAB-Patienten.

Dass Stickoxid (NO) ein starker endogener Vasodilatator ist und eine veränderte NO-Produktion eine Rolle in der Pathogenese des zerebralen Vasospasmus nach SAB spielt, ist unumstritten [Clatterbuck 2005]. Es wurde postuliert, dass die Verabreichung von NO theoretisch eine direkte gefäßerweiternde Wirkung in den spastischen zerebralen Gefäßen hervorrufen könnte. Allerdings hat NO eine extrem kurze Halbwertszeit, sodass man andere Substanzen, die als NO-Donatoren fungieren, verabreichen muss. Leider sind viele dieser Substanzen starke und nichtselektive Vasodilatoren, die bei systemischer Verabreichung zu starkem Blutdruckabfall führen können [Sato 2001].

All diese systemisch verabreichbaren Substanzen zeigen eine reduzierende Wirkung auf zerebrale Vasospasmen, haben jedoch Einschränkungen durch systemische Nebenwirkungen, widersprüchliche Resultate und nicht ausreichende klinische

Erprobung. Demgegenüber zeigte sich die lokale Applikation des Calciumkanalantagonisten Nicardipin in einem prolongiert wirkendem Polymer sehr vielversprechend. Alle derzeit veröffentlichten Studien über NPRI's konnten ohne jegliche Nebenwirkungen, einen signifikant positiven Effekt auf die zerebralen Vasospasmen und das Outcome der Patienten nachweisen [Kasuya 2002, Kasuya 2005, Barth 2007, Krischek 2007, Thome 2011, Kasuya 2013].

Die CONSCIOUS-Studie

Zahlreiche experimentelle Studien haben gezeigt, dass Endothelin-1 (ET-1) und NO durch zerebrale vaskuläre Dilatation für die Hirndurchblutung nach SAB bedeutend ist und sowohl ET-Rezeptor-Antagonisten (ETA) als auch ET-Converting-Enzym-Inhibitoren zerebrale Vasospasmen reduzieren. Einer der vielversprechendsten pharmakologischen Wirkstoffe zur Prävention oder Auflösung von zerebralen Vasospasmen, ist Clazosentan [Chow 2002.].

2005 veröffentlichte Vajkoczy eine Studie, die zeigen konnte, dass Clazosentan die Häufigkeit und Schwere von zerebralen Vasospasmen nach operativem Clipping schwerer aneurysmaler SAB reduzierte (angiographischer VS: 40% in Clazosentan-Gruppe gegenüber 88% in Placebo-Gruppe, $p = 0,008$, sekundäre Infarkte: 15% in der Clazosentan-Gruppe und 44% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,130$)). Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen waren vergleichbar mit dem Placebo [Vajkoczy 2005]. Aufgrund der positiven präklinischen und klinischen Daten startete die CONSCIOUS-Serie.

In die CONSCIOUS-1-Studie wurden 413 Patienten eingeschlossen, um die Wirksamkeit von Clazosentan intravenös in der Verhinderung zerebraler Vasospasmen in drei verschiedenen Dosierungen (1, 5 und 15 mg/h) zu untersuchen [MacDonald 2008]. Clazosentan bewirkte in allen Dosisstärken eine signifikante Verringerung von Vasospasmen und reduzierte verzögerte ischämisch neurologische Defizite und die Inzidenz neuer Infarkte. Bei einer Dosis von 15 mg/h war die Wirkung am stärksten (im Vergleich zu Placebo: relative Risikoreduktion um 65% ($p < 0,0001$)).

Als zweiten klinischen Endpunkt bewertete die Studie die Fähigkeit von Clazosentan, Morbidität und Mortalität zu verringern. Außerdem wurden die Sicherheit und Verträglichkeit insgesamt untersucht. Eine Reduktion im Bezug auf die

Patientenmortalität konnte nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Placebo führte Clazosentan zu einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypotonie und Ödeme, hauptsächlich bedingt durch die gefäßerweiternde Wirkung [MacDonald 2008].

In der angeschlossenen CONSCIOUS-2-Studie wurden 1.150 Patienten mit chirurgischem Clipping nach aneurysmaler SAB hinsichtlich gleicher primärer und sekundärer Endpunkte untersucht. 768 Patienten erhielten 5mg/h Clazosentan und 389 Patienten bildeten die Kontrollgruppe und erhielten Placebo. Clazosentan erzielte eine 17%-ige relative Risikoreduktion des primären Endpunktes ($p=0,1$). Eine Verbesserung des schlechten funktionellen Outcomes drei Monate nach SAB ($GOS \geq 4$) und eine signifikante positive Auswirkung auf die Mortalität oder Morbidität konnte jedoch nicht gezeigt werden [MacDonald 2011].

Die CONSCIOUS-3-Studie war ebenfalls eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Clazosentan in zwei Dosierungen (5 oder 15 mg/h) im Vergleich zu Placebo bei Patienten nach SAB mit endovaskulärem Coiling untersucht. Der primäre Endpunkt entsprach dem von CONSCIOUS-1 und -2 (Reduktion von zerebralem Vasospasmus und DIND). Es wurden mehr Nebenwirkungen und ein schlechteres klinisches Outcome bei den Patienten nach Clazosentan-Gabe gefunden (GOSE Score < 4 in 24% der Placebo-Patienten, in 25% bei Clazosentan 5 mg/h und in 28% bei der hohen Clazosentan-Dosis). In der 12. postiktalen Woche war die Sterblichkeit für die Placebo-Gruppe 6%, für die 5 mg/h Clazosentan Gruppe 4%, und die 15 mg/h Clazosentan Gruppe 6%. Die Forscher schlossen daraus, dass Clazosentan-Infusionen mit einer Dosis von 15 mg/h zerebralen Vasospasmus, sowie die SAB-assoziierte Morbidität und Mortalität reduziert, ohne jedoch das gesamte klinische Ergebnis zu verbessern und beendeten die Studie vorzeitig [Macdonald 2012].

Bemerkenswert ist, dass die Ergebnisse, die wir mit NPRI erzielen konnten die Ergebnisse die mit Clazosentan erreicht wurden, übersteigen. Zusätzlich ist der entscheidende Vorteil die Sicherheit der NPRI's. Mit NPRI wurden keinerlei zentralnervöse oder systemische Nebenwirkungen verzeichnet. Hierdurch könnte sich das verbesserte Outcome unserer Patienten erklären, da dies der häufigste

Diskussionspunkt der CONSCIOUS-Studie ist: Ein günstiger Effekt des Medikaments wird durch ein zu breites systemisches Nebenwirkungsspektrum maskiert.

4.2.7 Liegezeit auf Intensivstation

Für jede der drei Behandlungsgruppen wurde die durchschnittliche Liegezeit auf Intensivstation bestimmt. Die Auswertung zeigte, dass die Patienten der NPRI-Gruppe im Schnitt 5 - 6 Tage früher die Intensivstation verlassen konnten. Allerdings erreichte der Unterschied zwischen unseren drei Gruppen nicht das Signifikanzniveau. Aus Sicherheitsgründen wurden alle unsere Patienten auf Intensivstation weiterbetreut bis sich ein zerebraler Vasospasmus mittels digitaler Subtraktionsangiographie ausschließen ließ. Diese Sicherheitsmaßnahme könnte signifikante Unterschiede maskieren. Die tendenziell kürzere Liegezeit in der NPRI-Gruppe könnte trotz allem eine schnellere Regeneration nach SAB dank NPRI's andeuten.

Unsere Analyse steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien, in denen eine kürzere Liegezeit seitens der endovaskulären Patienten in der Literatur, insbesondere auch in der ISAT-Studie zu finden ist [Javadpour 2005, Molyneux 2002].

4.2.8 Outcome ein Jahr nach SAB

Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war es, zu ermitteln in wiefern NPRI's sich auf die Lebensqualität von Patienten nach Subarachnoidalblutung auswirkt.

Ein günstiges Outcome entsprechend der Modified Rankin Scale 0 - 2 zeigten gut $\frac{3}{4}$ der NPRI-Patienten (77%). Bei den mikrochirurgisch ohne NPRI versorgten Patienten erreichten immerhin die Hälfte (50%) einen MRS von 0 - 2, während die Gruppe nach endovaskulärem Coiling ungünstigere Ergebnisse vorwies (48% günstiges Outcome entsprechend MRS 0 - 2 und 33% ungünstiges Outcome, entsprechend MRS 5 - 6). Bezüglich der extended Glasgow Outcome Scale erwies sich erwartungsgemäß eine vergleichbare Verteilung der jeweiligen Gruppen.

Nach derzeitigem Wissenstand ist das Outcome nach SAB vor allem vom Schweregrad der Blutung, dem Lebensalter zum Zeitpunkt des Ereignisses und von der Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus abhängig [Hütter 2001, Kassel 1990, Mocco 2006].

Hütter und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkungen des Patientenalters auf das Outcome von Patienten nach Subarachnoidalblutung. 116 Patienten wurden vier bis fünf Jahre nach Subarachnoidalblutung mit einem Lebensqualitätfragebogen befragt. Ihre Analyse ergab, dass vor allem das Alter der Patienten, der neurologische Status bei Aufnahme (nach Hunt und Hess) und das Blutverteilungsmuster nach Fisher einen wesentlichen Einfluss auf die Aufgaben des alltäglichen Lebens und damit auf die langfristige Lebensqualität nach SAB hatten [Hütter 2001].

In unserer Studie wurden zur Randomisierung der Patienten bezüglich des Schweregrades der Blutung und dem Lebensalter auf eine gleichmäßige Verteilung in allen Gruppen geachtet. Außerdem hatten die Patienten unserer Studie ein mit der Literatur vergleichbares Durchschnittsalter, so dass sich dadurch weder ein Vor- noch Nachteil für unsere Studienpopulation ergab.

Wesentlicher Einfluss auf die Lebensqualität nach SAB hat, wie oben erwähnt, der klinische Zustand zum Zeitpunkt der Aufnahme: Tendenziell wies unsere NPRI-Gruppe die schwersten neurologischen Zustände zum Zeitpunkt der Aufnahme auf (Hunt und Hess Grad IV und V in NPRI-Gruppe 44% versus Coiling-Gruppe 37%). Diese Bedingungen ließen ein schlechteres klinisches Ergebnis für unsere NPRI-Patienten erwarten. Da jedoch die Patienten der NPRI-Gruppe das beste klinische Outcome ein Jahr nach SAB erzielten und wir in den drei Untersuchungsgruppen ansonsten vergleichbare Ausgangskriterien dokumentierten, scheint das gute Outcome auf die günstige Beeinflussung der NPRI's zurückzuführen zu sein.

Die NPRI-Gruppe wies im Vergleich unserer drei Gruppen außerdem die geringste Vasospasmusrate auf. Die höchste Rate an Vasospasmen war in der radiologisch versorgten Gruppe zu finden. Diese Gruppe hatte auch das schlechteste Outcome ein Jahr nach SAB (angiographischer VS 48% in Coiling-Gruppe vrs. 11% in NPRI-Gruppe). Die Korrelation zwischen der Entwicklung eines Vasospasmus und dem klinischen Outcome ist also auch in unserer Studie zu erkennen (siehe Tabelle).

Tabelle 21: Relation Vasospasmus und klinisches Outcome

	NPRI	Clipping	Coiling
angiographischer VS	11	44	4
ungünstiges Outcome (= MRS 5 - 6)	14	37	33
günstiges Outcome (= MRS 0 - 2)	77	50	48

Inzidenzen von angiographischem Vasospasmus in Relation zum klinischen Outcome ein Jahr nach SAB. Angaben in %.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, konnte in der NPRI-Gruppe das Vasospasmusrisiko um 37% bzw. 33% im Vergleich zu unseren Kontrollgruppen und sogar um 59% im Vergleich zur internationalen Literatur reduziert werden [Kasuya 2002, Kassel 1990, Washington 2011].

Der Literaturvergleich des Outcomes unserer NPRI-Gruppe gestaltet sich schwierig. Andere Studien verwenden häufig andere Erhebungsmethoden, oder die Beobachtungszeiträume und Studienpopulationen sind nicht komperabel. Nachuntersuchungen finden oft bereits nach 3 oder 6 Monaten statt. Andere beobachten die SAB-Patienten wiederum über vier, acht, oder zehn Jahre [Hoh 2004; Osawa 2001]. Außerdem variiert die Beurteilung des Outcomes stark. Weit verbreitet ist die Glasgow Outcome Scale [Jennett 1975]. Allerdings verwenden nur wenige Untersucher den standardisierten Fragebogen [Wilson 1998] und häufig wird die Art der Befragung überhaupt nicht angegeben, so dass die Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

Überdies wird die Beurteilung der Therapieergebnisse erschwert, da vielmals die Einschlusskriterien der Studienpopulationen (Alter, Hunt und Hess-Grade, Aneurysmagröße und -lokalisationen, begleitende Erkrankungen etc.) nicht übereinstimmen.

Dies ist auch der Fall beim Vergleich der ISAT-Studie mit unseren Ergebnissen. In der ISAT-Studie wurden Patienten in weit besserem klinischen Zustand im Vergleich zu unseren Kandidaten untersucht.

Tabelle 22: Vergleich klinischer Zustand zum Zeitpunkt der Aufnahme mit der ISAT-Population

	Clipping-Gruppe ISAT	Coiling-Gruppe ISAT	NPRI-Gruppe unserer Studie	
WFNS 1	62	63	HH 1	26
WFNS 2	26	25	HH 2	30
WFNS 3	6	6	HH 3	0
WFNS 4	3	4	HH 4	26
WFNS 5	1	1	HH 5	18

Parameter in %, WFNS = World Federation of Neurosurgical Societies, HH = Hunt und Hess-Grade. Clipping-Gruppe ISAT n = 1.070, Coiling-Gruppe ISAT n = 1.073 [Molyneux 2002], unsere Studie n = 27

Während 88% der Patienten der ISAT-Studie zum Zeitpunkt der Aufnahme nur geringe Symptomatik aufwiesen und keine neurologischen Defizite zeigten (WFNS-Grad 1 + 2), waren nur 56% unserer NPRI-Gruppe in diesem Zustand (Hunt und Hess-Grad 1 + 2). 44% der Patienten unserer NPRI-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme hochgradige Bewusstseinstörungen mit schweren neurologischen Defiziten bzw. waren komatös (Hunt und Hess-Grad 4 + 5). Nur 4,5% der Patienten der ISAT-Studie zeigten diese Klinik (WFNS-Grad 4 + 5). Diese drastischen Unterschiede wirken sich stark auf das Therapieergebnis aus.

Tabelle 23: Outcome im Literaturvergleich mit ISAT-Studie

	unserer Studie				ISAT-Studie		
	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling	alle Patienten	Clipping	Coiling
günstiges Outcome = MRS 0 - 2	58,3	77	50	48	72,8	69,4	76,3
moderates Outcome = MRS 3 - 4	13,6	9	13	19	15,2	17,4	13
ungünstiges Outcome = MRS 5 - 6	28	14	37	33	12	13,3	10,7

Klinisches Outcome ein Jahr nach SAB, Parameter in %, MRS = Modified Rankin Scale, ISAT [Molyneux 2002]

Die Therapieergebnisse der ISAT-Studie ein Jahr nach SAB waren deutlich besser als die Ergebnisse dieser Studie. Im Schnitt erzielten 72,8% der ISAT-Patienten ein gutes Outcome, während nur 58,3% unserer Patienten diese Kategorie erreichten [Molyneux 2002]. Dies ist auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien mit deutlich besseren klinischen Zuständen zum Zeitpunkt der Aufnahme und geringeren Schweregraden der Blutung (nach Fisher) seitens der ISAT-Patienten zurückzuführen. Umgekehrt lässt sich also sagen, dass insgesamt ein großer Anteil der Patienten unserer Studie ein gutes Therapieergebnis erzielte. Im Literaturvergleich wäre für unsere Patienten aufgrund des schlechteren klinischen Zustandes eigentlich ein deutlich schlechteres Ergebnis zu erwarten gewesen.

Die Ergebnisse der zwei Studien unterscheiden sich auch im Hinblick auf die Therapiewahl. Im Gegensatz zu dieser Studie, erreichten die Patienten der ISAT-Studie ein signifikant besseres Outcome nach endovaskulärer Behandlung.

Vergleicht man jedoch das Outcome unserer NPRI-Patienten mit den Patienten der ISAT-Studie, liegen unsere Ergebnisse knapp über denen der ISAT-Studie. Dies ist

insofern bemerkenswert, wenn man die unterschiedlichen Ausgangskriterien berücksichtigt. Unsere NPRI-Patienten konnten also trotz deutlich schwererer Subarachnoidalblutung ein besseres klinisches Ergebnis erreichen, als das Gesamtkollektiv der ISAT-Studie.

Die Tatsache, dass in der NPRI-Gruppe sowohl das Vasospasmusrisiko am drastischsten reduziert werden konnte und diese Patienten außerdem das beste Outcome unserer drei Gruppen erreichten und obendrein ebenso ein besseres Outcome als die Patienten der ISAT-Studie erzielten, die jedoch deutlich günstigere Ausgangskriterien vorwiesen als unsere NPRI-Patienten, lässt schlussfolgern, dass das gute Outcome in unserer NPRI-Gruppe auf die Implantation der Calciumantagonisten zurückzuführen ist.

2009 betrachtete Barth retrospektiv das Outcome ein Jahr nach SAB bei Patienten mit NPRI-Implantation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es handelte sich ebenso wie in unserer Studie um Fisher-Grad 3-Blutungen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden nur Patienten mit initialem Hunt und Hess-Graden 3 – 5 eingeschlossen. Die Patienten der NPRI-Gruppe erzielten auch hier ein signifikant besseres Ergebnis nach der modifizierten Ranking-Skala.

Tabelle 24: Outcome im Literaturvergleich mit Barth 2009

	unserer Studie				Barth 2009	
	alle Patienten	NPRI	Clipping	Coiling	NPRI	Kontroll-Gruppe
günstiges Outcome = MRS 0 - 2	58,3	77	50	48	84	39
moderates Outcome = MRS 3 - 4	13,6	9	13	19	8	8
ungünstiges Outcome = MRS 5 - 6	28	14	37	33	8	53

Klinisches Outcome 1 Jahr nach SAB, MRS = Modified Rankin Scale, Parameter in %

Krischek fasste 2007 die Ergebnisse der ersten 100 NPRI-Patienten zusammen. Das klinische Outcome wurde im Gegensatz zu unserer Untersuchung bereits drei Monate nach SAB beurteilt. Die Beurteilung fand anhand der Glasgow Outcome Scale statt. 14 der 100 Patienten hatten Fisher-Score 2 und 4. Tendenziell befanden sich etwas mehr Patienten in höheren WFNS-Graden im Vergleich zu unserer Studie. Es zeigte sich bei den ersten hundert Patienten mit NPRI-Implantationen analog zu unseren Ergebnissen ein günstiges Outcome.

Tabelle 25: Outcome bei Krischek 2007

GOS		Anzahl
1	good	61
2	moderate disability	21
3	sever disability	7
4	vegetativ state	4
5	dead	6

klinische Outcome 3 Monate nach SAB bei den ersten hundert NPRI-Patienten, GOS= Glasgow Outcome Scale.

Die Ergebnisse von Krischek und Barth unterstreichen die positive Wirkung der NPRI.

4.2.9 Aneurysmalokalisation

Hinsichtlich der Aneurysmalokalisation ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen unseren drei Gruppen: die geklippten Patienten wiesen mehr Aneurysmen der A. cerebri media (34%, vs. 4% bei den gecoilten Patienten) und an der A. pericallosa (4%, vs. 0% der gecoilten Patienten) auf. Im Vergleich dazu befanden sich 24% der endovaskulär versorgten Aneurysmen im hinteren Stromgebiet während kein Clipping im hinteren Stromgebiet vorgenommen wurde.

Die Unterschiede in der Aneurysmalokalisation zwischen den Gruppen könnte zu Unterschieden in der Vasospasmusinzidenz geführt haben. Eine Studie von Hirashima berichte von einer geringeren Inzidenz für Vasospasmus bei Aneurysmarupturen im hinteren Stromgebiet [Hirashima 2005]. Dies könnte sich zum Vorteil der Coiling Gruppe ausgewirkt haben. Andererseits berichten andere Studien, dass Rupturen des hinteren Stromgebiets mit einem schlechteren Outcome im Vergleich zu Aneurysmen der vorderen Zirkulation assoziiert seien. Dies könnte sich wiederum positiv auf das Outcome der chirurgisch versorgten Gruppen unabhängig von der NPRI-Wirkung ausgewirkt haben.

Ob sich die Unterschiede in der Aneurysmalokalisation zwischen den drei Gruppen aber tatsächlich auf die Vasospasmusinzidenz und das klinische Outcome ausgewirkt hat, und die Wirkung der NPRI's auf das klinische Outcome dadurch möglicherweise überschätzt wurde, könnte durch Subgruppenanalysen weiter untersucht werden. Untersuchungen von Patientengruppen mit Aneurysmen der vorderen Zirkulation, die beide Behandlungsmodalitäten bekommen, könnten diese Bias ausschließen.

4.2.10 Verschlussraten und Reintervention

Der Verschlussgrad der Aneurysmen wurde mittels digitaler Subtraktionsangiographie unmittelbar nach der Intervention (primäre Okklusionsrate) bestimmt. Eine signifikant höhere Okklusionsrate der Aneurysmen (Raymond Klasse 1) wurde bei mikrochirurgisch versorgten Patienten dokumentiert. 93% der geclippten Aneurysmen (mit und ohne NPRI) wurden initial komplett okkludiert. Bei den endovaskulär versorgten Aneurysmen hatten nur 64% eine Verschlussrate der Raymond Klasse 1. Die anderen 36% der endovaskulär behandelten Aneurysmen konnten nur inkomplett verschlossen werden.

Eine Metaanalyse über zerebrale Aneurysmen von Raja berichtet von totalen und subtotalen Verschlussraten (Raymond Klasse 1 + 2) von 74 – 100% nach mikrochirurgischer Therapie und 25 – 100% nach endovaskulärer Therapie [Raja 2008]. Auch die Okklusionsraten nach endovaskulärer Therapie werden in Studien sehr unterschiedlich angegeben. Pandey berichtet von 87,8%, Lempert von 54% der Fälle [Pandey 2007, Lempert 2000]. Zu beachten ist bei diesem Vergleich, dass wir in unserer

Studie nur die komplett verschlossenen Aneurysmen nach Raymond Klasse 1 berechneten.

Die Angiographiekontrolle zeigte bei 36% der endovaskulär behandelten Aneurysmen eine Rekanalisation. Bei drei dieser insuffizient gecoilten Aneurysmen war ein erneuter endovaskulärer Eingriff notwendig (11%). Ebenso mussten zwei inkomplett geklippten Aneurysmen erneut behandelt werden. Hier war das Problem, dass dem Aneurysmen kleinere Gefäße entsprangen und eine komplexe Rekonstruktion des Aneurysma-tragenden Gefäßes notwendig war. Eine komplette Ausschaltung des Aneurysmas hätte die Opferung eines großen Blutgefäßes bedeutet und einen Schlaganfall verursacht. Somit lag die Rate der Reintervention nach Coiling bei 11% und nach Clipping beider Gruppen (mit und ohne NPRI) bei 3,7%.

Revaskularisierungsraten von gecoilten Aneurysmen in der Literatur werden ebenso wie die Okklusionsraten zuvor, sehr unterschiedlich angegeben. Pandey spricht von 24,5%, Raymond von 33,6% und Gruber von 35% [Gruber 1999, Pandey 2007, Raymond 2003].

Unsere Coiling-Gruppe liegt mit 36% Rekanalisation der endovaskulär versorgten Aneurysmen über diesen Zahlen. Vinuela wiederum, stellte bei kleinen Aneurysmen in 21,4% und bei großen Aneurysmen in 57,1% eine Revaskularisierung fest [Vinuela 1997]. In diesem Vergleich liegen unsere Auswertungen mit 36% im unteren Bereich, wobei wir in unserem Kollektiv nicht zwischen großen und kleinen Aneurysmen unterschieden.

Nicht alle rekanalisierten Aneurysmen mussten erneut versorgt werden. Unsere Recoilingrate mit 11% liegt etwas über denen von Raymond. Er berichtete von 8,3% [Raymond 2003].

Eine erneute Blutung ist die gravierendste Folge einer Rekanalisation. Besonders die Größe des Aneurysmas und ein inkompletter Verschluss spielen als Ursache für eine Revaskularisierung eine Rolle [Raymond 2003]. Das Re-Blutungsrisiko wird mit 0,2 - 3,7% angegeben [Gruber 1999, Molyneux 2002, Pandey 2007, Raymond 2003].

Aufgrund dessen ist eine kontinuierliche Nachsorge von Patienten nach SAB wichtig. In der ISAT Studie 2005 heißt es, dass Rezidivblutungen insgesamt häufiger nach Coiling

vorkommen (Coiling vrs. Clipping 52:41), insbesondere, wenn sich diese über einem Jahr nach der Aneurysmaausschaltung ereigneten (Coiling vrs. Clipping 8:1) [Molyneux 2005].

Einige Studien berichten, dass das Risiko eine erneute Blutung zu erleiden, ab dem dritten Jahr nach SAB bzw. Coiling sinkt [Raymond 2003]. In der ISAT-Studie 2009 heißt es, dass alle Nachblutungen in den ersten 5 Jahren nach Aneurysmacoil stattgefunden haben [Molyneux 2009].

Vergleicht man das Risiko für eine erneute Blutung bezüglich der zwei Therapieoptionen Clipping versus Coiling, sprechen die Zahlen für eine höhere Sicherheit und geringerem Reblutungsrisiko nach neurochirurgischem Clipping. 2007 wurden die Patienten der ISAT-Studie im Hinblick auf Retreatment-Raten neu untersucht. 17,4% der Patienten nach primärem endovaskulärem Coiling und 3,8% der Patienten nach neurochirurgischem Clipping mussten sich einem erneuten Eingriff unterziehen. Dabei war die Ursache für das Retreatment bei den endocascular versorgten Patienten in 0,6% durch Nachblutungen bedingt. Bei den neurochirurgisch versorgten Patienten erfolgte das Retreatment in nur 0,3% der Fälle aufgrund einer Nachblutung [Campi 2007].

Das "long term follow up" der ISAT-Studie 2009 untersuchte das Langzeitrisiko für Nachblutungen, Behinderung und Tod nach endovaskulärem Coiling und neurochirurgischem Clipping. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich ein höheres Risiko für Nachblutungen bei gecoilten Aneurysmen (10 versus 3 Patienten in ISAT, Intention-to-treat-Gruppen, Molyneux 2009). Die Re-Rupturrate nach Coiling war circa 1,3-mal höher als nach Clipping. Das Risiko für Tod war allerdings in der Coiling-Gruppe signifikant niedriger als in der Clipping-Gruppe (112 versus 144 Patienten in ISAT) [Molyneux 2009].

4.3 Einschränkungen

Unsere Studie hat Einschränkungen. Eine retrospektive Datenerfassung macht Studien prinzipiell anfällig für eine Inkonstanz der klinischen Routine. Ferner bedingt sie das relativ niedrige Follow-up von 83% und kann auch zu einer gewissen Selektionsverzerrung führen. Die Anzahl der Patienten ist relativ hoch für ein einzelnes Zentrum, dennoch wäre durch eine größere Patientenzahl – möglicherweise multizentrisch – eine Untergruppenanalyse möglich.

Die Patienten wurden initial nach Schweregrad der Blutung und initialem GCS gematched. In der Lokalisation der Aneurysmen blieben allerdings signifikante Unterschiede bestehen. Die Unterschiede in den Aneurysmalokalisationen in den drei Gruppen könnten zu Unterschieden in der Vasospasmusinzidenz und dem klinischen Outcome unabhängig von NPRI's geführt haben. Hirashima et. al. berichten von einer geringeren Vasospasmusinzidenz bei Aneurysmarupturen im hinteren Stromgebiet [Hirashima 2005]. Gegenteilig würden sich aber Untersuchungen auswirken, die besagen, dass Rupturen des hinteren Stromgebiets mit einem schlechteren Outcome im Vergleich zu Aneurysmen der vorderen Zirkulation assoziiert sind.

Ob sich diese Vor- und Nachteile ausgleichen, oder tatsächlich zu Unterschieden im klinischen Outcome führten, wäre durch eine Untergruppenanalyse mit Aneurysmen der vorderen Zirkulation festzustellen, in welcher die beiden Behandlungsmodalitäten verglichen werden könnten. Unglücklicherweise ist unsere Studie für eine Untergruppen-Analyse nicht groß genug. Anzumerken bleibt außerdem, dass für die Entscheidung ob geclippt oder gecoint werden sollte, nicht nur die Aneurysmalokalisation ausschlaggebend ist, sondern auch unter anderem, die Aneurysmagröße und -konfiguration eine Rolle spielen.

Die relativ geringe Anzahl von Patienten ist besonders durch den „Compassionate Use“ der NPRI's bedingt. Bis heute ist die intrazisternale Implantation der Nicardipin-Pellets, trotz günstiger Studienlage, von den Behörden noch nicht genehmigt. Aktuell wurde das Implantat von der Firma Abbot zur Marktreife gebracht und hat eine Zulassung unter Studienbedingungen erhalten.

4.4 Schlussfolgerung

In dieser Fall-Kontroll-Studie profitierten die SAB-Patienten eindeutig von der intrazisternalen Implantation der NPRI's nach neurochirurgischem Clipping. Die Patientengruppe nach NPRI-Implantation entwickelte signifikant weniger Vasospasmen, signifikant weniger Infarkte und zeigte ein besseres klinisches Outcome. Es sei hier nochmals verdeutlicht, dass es sich in dieser Arbeit um ein Patientenkollektiv mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Vasospasmus handelte. Im Vergleich zur internationalen Literatur konnten angiographische Vasospasmen mittels NPRI von 70% auf 11% drastisch reduziert werden. Es konnten keinerlei Nebenwirkungen durch die NPRI's verzeichnet werden.

So erweist sich also die NPRI-Implantation im Vergleich zu Clipping ohne NPRI's und auch im Vergleich zur endovaskulären Behandlung als die überlegene Methode für die Therapie rupturierter intrakranieller Aneurysmen.

Auch im Vergleich zur internationalen Literatur scheint die mikrochirurgische Implantation der Nicardipin-Pellets in unmittelbarer Gefäßnähe, derzeit die effektivste Methode zur Prävention von zerebralen Vasospasmen und dessen Folgen zu sein.

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und Untersuchungen verschiedener Untergruppen sind notwendig um die NPRI-Wirkung weiter zu bestätigen. Dazu ist die Unterstützung von Partnern aus der Industrie für die Herstellung und Zulassung dieser vielversprechenden Implantate nötig.

5 Literaturverzeichnis

Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983; 308:619- 624

Amenta F, Tomassoni D, Traini E, Mignini F, Veglio F. Nicardipine: a hypotensive dihydropyridine-type calcium antagonist with a peculiar cerebrovascular profile. *Clin Exp Hypertens, Centro Recherche Cliniche* 2008, 30, 808-826

Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993; 95:205–214

Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. “Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage,” *Neurosurgery*, 2006.vol. 59, no. 5, pp. 1102–1108

Barth A. Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Schweizerische Ärztezeitung* 81, 2000;23,1249-1257

Barth M, Capelle HH, Weidauer S, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke* 2007; 38:330–6

Barth M, Thome C, Schmiedek P, Weiss C, Kasuya H, Vajkoczy P. Characterization of functional and quality of life in patients following SAH with and without nicardipine prolonged release pellets. *J. Neurosurg.*, 2009, 110, 955-960

Barth M, Pena P, Seiz M, et al. Feasibility of intraventricular nicardipine prolonged release implants in patients following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2011; 25: 677–83

Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2000; 31:2742-50

Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986; 18:12–16

Britz GW. ISAT trial: Coiling or clipping for intracranial aneurysms? *Lancet* 2005; 366:783-785

Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al. Retreatment of Ruptured Cerebral Aneurysms in Patients Randomized by Coiling or Clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT); *Stroke.* 2007 May; 38(5):1538-44

Chiang V L, Claus E B, Awad I A: Toward more rational prediction of outcome in patients with highgrade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2000; 45: 28-35

Chow M, Dumont AS, Kassell NF. et al., “Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update,” *Neurosurgery*, 2002 vol. 51, no. 6, pp. 1333–1342

Claassen J, Bernardini G L, Kreiter K, et al.: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage, The Fisher scale revisited. *Stroke* 2001; 32: 2012-2020

Clatterbuck RE, Gailloud P, Tierney T, Clatterbuck VM, Murphy KJ, Tamargo RJ; “Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral

vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates,”
Journal of Neurosurgery, 2005.vol. 103, no. 4, pp. 745–751

Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, et al: Guidelines for the
management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2012;43: 1711-37

Cross DT, 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ et
al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital
case volume in 18 states. J Neurosurg 2003; 99: 810–817

Da Costa LB Jr, de Morais JV, de Andrade A, Vilela MD, Pontes RP, Braga BP:
Surgical treatment of intracranial aneurysms: six-year experience in Belo Horizonte;
MG, Brazil. 2004, *Aquivos de neuro-psiquiatria* 62: 245-249

Diener H-C, Putzki N (eds.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie,
3rd. ed. 2005, Stuttgart; Georg Thieme Verlag

Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm.
Neurosurgery 2000, 46:517–530

Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after
aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52:763–769

Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid
haemorrhage Part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci* 1994, 1:19–26

Drake CG, Hunt WE, Sano K, et al. Report of World Federation of Neurological
Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J
Neurosurg* 1988; 68:985–986

Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003, 53, 123-33; discussion 133-5

Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000; 342:29–36

Feigin V, Rinkel GJ, Lawes CMM et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773–2780

Feigin V, Lawes CMM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8:355–369

Ferguson S, MacDonald RL: Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2007; 60: 658-667

Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 1980 Jan; 6(1):1-9

Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr. et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 2006; 59: 21–27

Frontera JA, Parra A, Shimbo D, et al. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis*, 2008:26,71-78

Gautschi OP, Seule M, Cadosch D, Land M, Fournier JY, Hildebrandt G. Cerebral microdialysis. Options and limits. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44: 268–274

van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001; 124 (pt 2):249–278

van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306-318

Gokce C, Gulsen S, Yilmaz C, Guven G, Caner H, Altinors N. “The effect of the sildenafil citrate on cerebral vasospasm and apoptosis following experimental subarachnoid hemorrhage in rats,” *Journal of Neurosurgical Sciences*, 2010.vol. 54, no. 1, pp. 29–37

Greenberg, *Handbook of Neurosurgery* 5th ed. Thieme Medical Publishers, New York 2001:754-803.

Gruber A, Ungersböck K, Reinprecht A, Czech T, Gross C, Bednar M, Richling B. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, Department of Neurosurgery, University of Vienna Medical School, Austria., 1998, 42, 258-67; discussion 267-8

Gruber A, Killer M, Bavinski G, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7 year, single center experience. *Neurosurg* 45: 793-803, 1999

Hacke W, *Neurologie*, 13. Aufl. 2010, Springer Verlag, ISBN-10: 3642123813

Harmsen P, Tsipogianni A, Wilhelmsen L: Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971–1987 in Göteborg, Sweden. *Stroke* 1992;23:1410–1415

Hirashima Y, Kurimoto M, Hori E, Origasa H, Endo S. Lower incidence of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage owing to ruptured vertebrobasilar aneurysms. *Neurosurgery* 2005, 57:1110–1116

Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, et al.: Effect of clipping craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* 2004, 55:779-789

Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997, 28: 660-4

Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28; 14-20

Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade. *J Neurosurg* 2001, Feb; 94(2):241-51

Inagawa T, Takahashi M, Aoki H, Ishikawa S, Yoshimoto H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City and Shimane Prefecture of Japan. Outcome. *Stroke* 1988; 19:176–180

Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 1997;47:47-53

Inagawa T, Takechi A, Yahara K, Saito J, Moritake K, Kobayashi S, et al. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part I: incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg* 2000;93:958–966

Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHOMONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-1061

Javadpour, M., Jain, H., Wallace, M., et al. Analysis of Cost related to clinical and angiographic outcomes of aneurysm patients enrolled in the ISAT in a North American setting. *Neurosurgery* 2005, V.56 (5), S.886-894.

Jennett B, Bond M.: Assessment of outcome after severe brain damage. In: *Lancet*. Band 1, Nummer 7905, März 1975, S. 480–484

Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001; 32:485–91

Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 82:27–30

Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73, 18-36

Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg*. 1996; 84:221–228

Kasuya H, Kawashima A, Sasahara A, Onda H, Hori T. Development of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm. *Acta. Neurochir. Suppl.*, 2001, 77, 217-220

Kasuya H. Onda H. Takeshita M. Okada Y. Hori, T. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke*, 2002, 33, 1011-1015

Kasuya H, Onda H, Sasahara A, et al. Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; 56: 895–902

Kasuya, H. Development of nicardipine prolonged-release implants after clipping for preventing cerebral vasospasm: from laboratory to clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2013;115,41-44

Kawashima A, Kasuya H, Sashara A, Miyajima M, Izawa M, Hori T. Prevention of cerebral vasospasm by nicardipine prolonged-release implants in dogs. *Neurol Res.* 2000; 22:634–641

Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 2012;26, 517-524

Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002, 33:200-208

Krischek B, Kasuya H, Onda H, Hori H. Clinical trial of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm: Analysis of 100 consecutive patients. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 2007, 47, 389-396

Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortés M, Cardoso M, Angle M. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: the Montreal Neurological Hospital protocol. *Neurocrit Care*, 2012, 16, 354-362

Laufs U, La Fata V, Liao JK, “Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase,” *The Journal of Biological Chemistry*, 1997; vol. 272, no. 50, pp. 31725-31729

Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Meyers PM, Dowd CF, Higashida RT.: Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms. Clinical and angiographic outcomes. *Stroke* 2000,31:100–110

Liu GJ, Wang ZJ, Wang YF, et al., “Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage,” *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012, vol. 68, no. 2, pp. 131–139

Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al., “Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial,” *Stroke*, 2008, vol. 39, no. 11, pp. 3015–3021

Macdonald RL, Higashida RT, Keller E. 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),” *The Lancet Neurology* 2011, vol. 10, no. 7, pp. 618–625

Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al., “Randomised trial of clazosentan an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-3),” *Stroke* 2012, vol. 43, pp. 1463–1469

Matsuda M, Watanabe K, Saito A, et al. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007; 16:25-29

McLaughlin N, Bojanowski MB: Early surgery-related complications after aneurysm clip placement: an analysis of causes and patient outcome. *J Neurosurg* 2004, 101: 600-606

Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006; 59: 529–538

Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J., International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1267–1274

Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA; I. S. A. T. (I. C. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366,809-817

Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J et al.; ISAT Investigators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 427–433

Muroi C, Seule M, Mishima K, Keller E; “Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage,” *Current Opinion in Critical Care* 2012, vol. 18, no. 2, pp. 119–126

Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 583–587

Noguchi K, Ogawa T, Seto H, et al. Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated Inversion-Recovery MR imaging. *Radiology* 1997; 203:257-62

Osawa M, Hongo K, Tanaka Y, Nakamura Y, Kitazawa K, Kobayashi S: Results of direct surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Outcome of 2005 patients who underwent direct aneurysm surgery and profile of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir* 2001,143: 655-664

Page KB, Howell SJ, Smith CM, et al. Bilirubin, ferritin, D-dimers and erythropoiesis in the cerebrospinal fluid of patients with suspected subarachnoid haemorrhage but negative computed tomography scans. *J Clin Pathol*,1994;47, 986-9

Pandey AS, Koebe C, Rosenwasser RH, Veznedaroglu E.: Endovascular coil embolization of ruptured and unruptured posterior circulation aneurysms: review of a 10-year experience. *Neurosurgery*. 2007 Apr;60(4):626-36

Parnham M, Sies H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9, 607-619

Poeck K., Hacke W. In: *Neurologie*. 12th ed. In: Heidelberg: Springer Verlag, 2006:267

Raaymakers T.: Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS study group. Magnetic resonance angiography in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1999; 53:982-988

Raja PV, Huang J, Germanwala AV, Gailloud P, Murphy KP, Tamargo RJ: Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. *Neurosurgery*. 2008 Jun; 62(6):1187-202

Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D: Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003, 34:1398-1403

Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*, Department of Neurosurgery, 2005;27,418-422

Rosen DS, Macdonald RL: Grading of subarachnoid hemorrhage: Modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurg* 2004; 54: 566-576

Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001, 32, 1998-2004

Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K; "Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm," *Circulation Research* 2000, vol.87, no. 3, pp. 195–200

Satoh SI, Utsunomiya T, Tsurui K. et al., "Pharmacological profile of hydroxy fasudil as a selective rho-kinase inhibitor on ischemic brain damage," *Life Sciences* 2001, vol. 69, no. 12, pp. 1441–1453

Satoh SI, Hitomi A, Ikegaki I., et al., "Amelioration of endothelial damage/ dysfunction is a possible mechanism for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors against ischemic brain damage," *Brain Research Bulletin* 2010, vol. 81, no. 1, pp. 191–195

Schievink WI, Karemaker JM, Hageman LM, van der Werf DJM. Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1989; 32:266-72

Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke* 1994; 25:2028–37

Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* Jan 1997;336(1):28-40

Seifert V, Stolke D, Zimmermann M, Feldges A. Prevention of delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intrathecal bolus injection of tissue plasminogen activator (rTPA). A prospective study. *Acta neurochir (Wien)* 1994;128:137–143

Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review ... 2007 Jan; 30 (1):22-30; discussion 30-1

Sharma N, Cho DH, Kim SY, Bhattarai JP, Hwang PH, Han SK; “Magnesium sulfate suppresses L-type calcium currents on the basilar artery smooth muscle cells in rabbits,” *Neurological Research* 2012, vol. 34, no. 3, pp. 291–296

Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999; 45:1120–1127

Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994, 25:2187-2197

Spendel, Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2008; 9(2), 20-30

Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*. 2004; 35:2059–2063

Stehbens WE. Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery*. 1998; 43:1258–1259

Suarez JI, Tarr RW, Selman WR: Aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354: 387-396

Suarez JI. "Magnesium sulfate administration in subarachnoid hemorrhage," *Neurocritical Care* 2011, vol.15, no.2, pp.302–307

Suzuki H, Taki W; Effect of aneurysm treatment modalities on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013; 115:99-105. doi: 10.1007/978-3-7091-1192-5_22

Takanashi Y, Ishida T, Meguro T, Kirchmeier MJ, Allen TM, Zhang JH. Intrathecal application with liposome-entrapped Fasudil for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats. *J Clin Neurosci* 2001, 8:557–561

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*; 1974;2:81-84

Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Nov;51(11):1457

Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V, on behalf of the Davie Cooper Scottish Aneurysm Study G: The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2005; 128:1677-1685

Thome C, Seiz M, Schubert GA, et al. Nicardipine pellets for the prevention of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 110:209–211

Toshima M, Kassell NF, Tanaka Y, Dougherty DA. Effect of intracisternal and intravenous calcitonin gene-related peptide on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Acta Neurochir (Wien)* 1992, 119:134–138

Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001; 48: 249–61

Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981–1983 and 1991–1993. *Stroke* 1998; 29:2298–2303

Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, et al., “Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial: clinical article,” *Journal of Neurosurgery* 2009, vol. 111, no. 1, pp. 171–180

Tseng M.Y., “Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Summary of evidence on immediate statins therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Neurocritical Care* 2011, vol. 15, no. 2, pp. 298–301

Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ; “Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review,” *World Neurosurgery* 2010, vol. 73, no. 5, pp. 500–507

Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S *et al.* Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase IIa study. *Journal of Neurosurgery* July 2005. 103, 9-17

van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J *et al.* Endovascular coilin versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003085

van den Bergh WM, for the MASH Study Group. Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. *Stroke*. 2006;37:2326–2330

Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable Coil embolisation of acute intracranial aneurys: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997, 86: 475-482

Wardlaw JM, White PM: The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000;123: 205-221

Washington CW, Zipfel GJ. “Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature,” *Neurocritical Care*, 2011;vol. 15, no. 2,pp. 312–317

Weaver JP, Fisher M. Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management. *J Neurol Sci* 1994; 125,119-131

Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*, 1978; 48,173-178

White PM, Lewis SC, Gholkar A et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trail. *Lancet* 2011; 377: 1655–1662

Whitfield PC, Kirkpatrick P. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001697

Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structures interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of Neurotrauma* 1998; 15: 573-85

Winn HR, Jane JA, Taylor J, Kaiser D, Britz GW: Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg* 2002, 96: 43-49

Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwohrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106:97–103

Yalamanchili K., Rosenwasser R.H., Thomas J.E., Liebman K., McMorrow C., Gannon P.: Frequency of cerebral vasospasm in patients treated with endovascular occlusion of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Mar;19(3):553-8

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Dreher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nicardipin Prolonged Release Implants (NPRI) zur Behandlung des zerebralen Vasospasmus nach akuter Subarachnoidalblutung - Überlegenheit der mikrochirurgischen Technik gegenüber endovaskulärer Behandlung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

Publikationsliste

Schneider UC, Dreher S, Hoffmann KT, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P. The use of nicardipine prolonged release implants (NPRI) in microsurgical clipping after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: comparison with endovascular treatment
Acta Neurochir 2011, DOI 10.1007/s00701-011-1129-8

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei folgenden Personen bedanken:

Herrn Prof Dr. med. Peter Vajkoczy (Klinik für Neurochirurgie, Charite Berlin), für die Möglichkeit zur Promotion.

Herrn Dr. med. Ulf Schneider (Klinik für Neurochirurgie, Charite Berlin) für das Überlassen des Themas, für Rückhalt, Korrekturen und die unermüdliche Betreuung über den gesamten Zeitraum.

Bei meinem Partner Clément Gueiroard, meiner Mutter Dr. med. Astrid Engelbrecht und Freundin Dr. med Julia Sulistyó, die mir diese Arbeit durch ihre mentale Unterstützung, ständige Aufmunterung und Motivierung ermöglicht haben.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.