

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. R.- I. Ernestus

**Therapeutische Hyperkapnie bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB)  
Evaluation der optimalen Hyperkapniedauer**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Franziska Weidner  
aus Würzburg

Würzburg im August 2020





Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. R.- I. Ernestus

**Therapeutische Hyperkapnie bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB)**  
**Evaluation der optimalen Hyperkapniedauer**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Franziska Weidner  
aus Würzburg

Würzburg im August 2020

Referent: apl. Prof. Dr. med. Thomas Westermaier

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Mirko Pham

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

*Für Jörg*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Definition und Ätiologie der Subarachnoidalblutung.....	1
1.1.1	Intrakranielle Aneurysmen .....	1
1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren der aneurysmatischen SAB .....	2
1.3	Pathophysiologie.....	2
1.4	Klinische Symptomatik.....	4
1.5	Diagnostik.....	7
1.6	Therapie der aneurysmatischen SAB.....	8
1.6.1	Die Aneurysmaversorgung .....	8
1.6.2	Intensivmedizinische Überwachung und Komplikationsmanagement .....	13
1.7	Cerebraler Vasospasmus .....	15
1.7.1	Sekundäre Ischämien.....	16
1.8	Outcome nach SAB.....	17
1.9	Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	18
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1	Studiendesign.....	21
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
2.2	Studiendurchführung.....	22
2.2.1	Zeitliche Abfolge und Versorgung der Patienten .....	22
2.2.2	Therapiekonzept vor und nach der Aneurysmaversorgung.....	24
2.2.3	Diagnostik und Vorgehen beim Auftreten von Vasospasmen.....	25
2.2.4	Monitoring .....	25
2.2.5	Studienprotokoll und Messzeitpunkte .....	26
2.2.6	Abbruchkriterien .....	28

2.3	Datenerhebung und statistische Analyse .....	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Studienpopulation .....	31
3.2	Aneurysmaversorgung – und Lokalisation.....	31
3.3	Beatmungsparameter .....	31
3.4	Arterielle Blutgasanalyse .....	32
3.5	Herz-Kreislauf-Parameter.....	34
3.6	Hirndurchblutung (CBF).....	37
3.7	Nicht invasive Messung der cerebralen Gewebeoxygenierung mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) .....	39
3.8	Intrakranieller Druck (ICP) .....	40
3.9	Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	41
3.10	Vasospasmus.....	43
3.11	GCS und GOS.....	43
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
4.1.	Rationale der Hyperkapniebehandlung nach SAB .....	46
4.2.	Limitationen der Studie.....	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>75</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition und Ätiologie der Subarachnoidalblutung**

Der Subarachnoidalraum ist der Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater, in dem sich der Liquor cerebrospinalis befindet und Gehirn und Rückenmark umgibt. Hier verlaufen die oberflächlichen Hirnvenen und die größeren Hirnarterien [1]. Eine Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine Einblutung in den Subarachnoidalraum. Ursächlich wird zwischen den traumatischen und den nicht traumatischen, spontanen Blutungen unterschieden [2]. Diese Arbeit widmet sich der Therapie der spontanen SAB, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. In etwa 85 % der spontanen SAB liegt eine Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas als Ursache vor. Weitere 10 % der spontanen SAB fallen den sogenannten perimesenzephalen Subarachnoidalblutungen zu. Dies ist ein Subtyp mit fehlendem angiografischem Nachweis einer Blutungsquelle, welcher durch ein charakteristisches Blutverteilungsmuster perimesenzephal, prämesenzephal oder präpontin definiert ist. Die genaue Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt [3]. Die Lokalisation, der mildere klinische Verlauf [3, 4] und die gehäufte Dokumentation über einen direkten venösen Abfluss in die Sinus [5] lassen eine venöse Blutung vermuten. Für die übrigen 5 % sind seltenere Ursachen wie u.a. arteriovenöse Malformationen, Tumoren oder Koagulopathien zu nennen [3].

### **1.1.1 Intrakranielle Aneurysmen**

Wie bereits erwähnt, sind aneurysmatische Subarachnoidalblutungen die häufigste Ursache einer spontanen SAB [3]. Die meisten Aneurysmen sind an den Bifurkationen des Circulus arteriosus Willisii lokalisiert [6]; vorzugsweise an der A. communicans anterior und A. cerebri anterior (40 %). Ferner liegen Aneurysmen häufig im Bereich der A. carotis interna (30 %) und der A. cerebri media (20 %) sowie vertebrobasilär (10 %). Zudem werden Aneurysmen nach ihrer Morphologie unterschieden. Die sakkuläre Form ist die häufigste vorzufindende Konfiguration. Die Genese der sakkulären Aneurysmen ist multifaktoriell [2, 7]. Sie stellt eine Kombination aus hämodynamisch bedingten und sowohl angeborenen als auch erworbenen Gefäßwandveränderungen dar [7]. Für das

Risiko einer Aneurysmaruptur werden verschiedene Faktoren wie Größe, Lokalisation, Konfiguration [8-10] und bildgebender Nachweis einer Größenzunahme im Verlauf diskutiert [11].

## **1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der aneurysmatischen SAB**

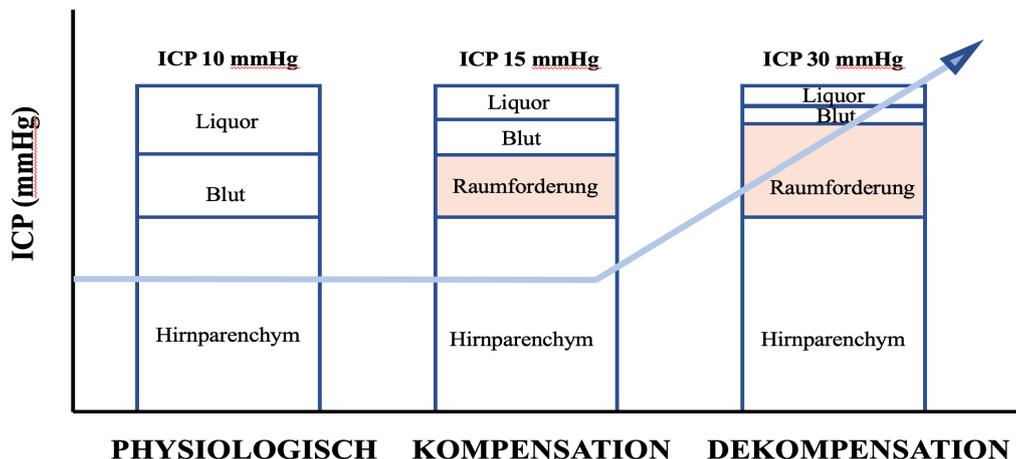
Die Inzidenz der Subarachnoidalblutung variiert zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen [6]. In Europa und Nordamerika beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen der Subarachnoidalblutung 9,1 / 100.000 Einwohner pro Jahr. In Finnland und Japan liegen die Zahlen höher bei 19,7 bzw. 22,7 / 100.000 Einwohner pro Jahr [6, 7, 12]. Das Durchschnittsalter bei Erkrankung liegt etwa bei 55 Jahren [7, 12]. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an [12]. Circa. 20 % der SAB ereignen sich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [13]. Frauen sind ab einem Lebensalter > 55 Jahren insgesamt häufiger betroffen als Männer [12].

Bei den Risikofaktoren für eine SAB wird zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren unterschieden. Zu den beiden wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren zählen vor allem das Rauchen und arterieller Hypertonus [14-17]. Eine Metaanalyse aus 24 klinischen Studien und/oder Autopsiestudien ergab, dass bei Aneurysmapatienten eine deutliche höhere Inzidenz von 43,5 % im Vergleich zur Normalbevölkerung von 24,4 % für den arteriellen Hypertonus zu finden ist [18]. Rauchen erhöht das Risiko für eine SAB. Laut einer Metaanalyse haben Raucher ein 2,2 bis 3,1-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern für die Ruptur eines Aneurysmas [19]. Weitere, jedoch nicht veränderbare Risikofaktoren sind neben dem Alter und Geschlecht eine familiäre Prädisposition [12, 20]. So haben Verwandte ersten Grades mit einer positiven Familienanamnese ein 3 bis 5-fach erhöhtes Risiko für eine SAB [21].

## **1.3 Pathophysiologie**

Bei der aneurysmatischen SAB kommt es zu einer Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas und infolge dessen zur Einblutung in den liquorgefüllten

Subarachnoidalraum. Durch die plötzliche Volumenzunahme kommt es initial zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP) [7]. Anhand der modifizierten Monroe-Kellie-Doktrin lässt sich der ansteigende ICP veranschaulichen (siehe Abbildung 1). Diese These besagt, dass die Summe aller drei intrakraniellen Kompartimente (Hirnparenchym, Blut und Liquor) konstant gehalten wird. Bei Volumenzunahme wie bei einer SAB müssen kompensatorisch andere Kompartimente, zunächst Liquor cerebrospinalis verdrängt werden. Durch den knöchernen Schädel ist der intrakranielle Reserveraum begrenzt und so steigt nach Erschöpfung dieser Reservekapazitäten der ICP [22-24].



**Abbildung 1:** Monroe-Kellie-Doktrin schematisch

(intracranial pressure, ICP). Die Summe der 3 intrakraniellen Volumenkomponenten (Hirngewebe, Liquor cerebrospinalis und Blut) muss stets gleich sein, um den Hirndruck konstant zu halten. Die Volumenzunahme einer Komponente führt zur Abnahme einer oder der beiden anderen Komponenten. Sind die Kompensationsmöglichkeiten erschöpft kommt es zum ICP-Anstieg [23, 25, 26].

Mit steigendem ICP kommt es zur Minderung oder gar Stillstand des zerebralen Perfusionsdrucks ( $CPP = MABP - ICP$ ) und des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF). Folglich resultiert eine frühe Hirnischämie. Zusätzlich ist eine direkte

mechanische Schädigung von Hirngewebe aufgrund des lokalen subarachnoidalen Hämatoms möglich. Neben der SAB kann es auch zu einer Einblutung in umgebende Hirnstrukturen oder den Subduralraum kommen. Dieser Masseneffekt verstärkt die direkt schädigende Wirkung [2, 27]. Ferner kann durch den Einbruch des subarachnoidalen Blutes in das Ventrikelsystem der Liquorabfluss verhindert werden und ein Hydrocephalus occlusus entstehen [26].

Die Hirnschädigung wird in eine frühe und in eine verzögerte Schädigung unterteilt. Der Begriff Early Brain Injury (EBI) fasst neben den beschriebenen Blutungsfolgen auch die aus diesen hervorgehenden molekularpathologischen Mechanismen in den ersten 72 Stunden nach SAB zusammen [27, 28]. Beispielhaft sind hierfür die Störung der Mikrozirkulation, die Schädigung der Bluthirnschranke und die Entstehung des Hirnödems zu nennen. Die Pathophysiologie der verzögerten Hirnschädigung wird ab dem 3. Tag nach SAB beschrieben. Als ein wesentlicher Faktor ist der cerebrale Vasospasmus und infolgedessen die sekundären Ischämien (delayed cerebral ischemia, DCI) zu nennen. Weitere Prozesse sind kortikale Depolarisationen (cortical spreading depression, CSD) und eine gestörte cerebrovaskuläre Autoregulation [29]. Insgesamt findet sich eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen, welche die Komplexität der Folgen und Veränderungen nach einer SAB aufzeigen [30].

#### **1.4 Klinische Symptomatik**

Das Charakteristikum einer SAB ist der plötzlich einsetzende sogenannte Vernichtungskopfschmerz, welcher sich holozephal ausbreitet und bis in Nacken und Rücken zieht. Anamnestisch wird ein akuter, stärkster und „so nie da“ gewesener Kopfschmerz angegeben. Weitere Leitsymptome können Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, Photophobie und eine Beeinträchtigung der Vigilanz bis hin zum tiefen Koma sein. Auch finden sich häufig fokale neurologische Defizite als Lokalphänomene oder bedingt durch eine begleitende intrazerebrale Blutung (ICB). Als typisches Zeichen hierfür ist eine ipsilaterale Mydriasis zu nennen, hervorgerufen durch eine druckbedingte Parese der parasympathischen Fasern des Nervus oculomotorius [7, 23]. Bei etwa einem Fünftel der Patienten tritt ein sogenanntes Terson-Syndrom, eine Glaskörpereinblutung

auf [8, 31, 32]. Prospektive Studien zeigen, dass dies mit einer höheren Mortalität und erhöhten Letalität von bis zu 90 % einhergeht [33] [34], [35]. Zusätzlich sind systemische Veränderungen nach einer SAB häufig. Exemplarisch hierfür ist die arterielle Hypertonie, Elektrolytstörungen in Form einer Hyponatriämie und elektrokardiographische Veränderungen (EKG) mit laborchemischen Erhöhungen der Herzenzyme, die wahrscheinlich Ausdruck einer subendokardialen Ischämie sind [30, 36-38].

Von einer Vielzahl von Skalen zur Graduierung der SAB haben sich die Skalen nach Hunt und Hess, die WFNS-Skala – beides klinische Klassifikationen der Schwere einer SAB – und die Fisher-Skala, eine radiologische, CT-basierte Einteilung, etabliert [26]. Die erste klinische Schweregradeinteilung nach Hunt und Hess erschien im Jahr 1968 und wurde ursprünglich zur Einschätzung des operativen Risikos entwickelt (siehe Tabelle 1). Sie umfasst fünf Stufen und ist bis heute eine gebräuchliche Skala aufgrund der einfachen Anwendbarkeit [39, 40].

Hunt & Hess-Grad	Kriterien
I	Asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie außer Hirnnervenstörungen
III	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Fokalneurologie
IV	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen
V	Tiefes Koma, Dezerebrationszeichen

**Tabelle 1:** Klassifikation der SAB nach Hunt und Hess [41].

Im Jahre 1988 wurde von der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) eine weitere Skala erarbeitet. Basierend auf der weltweit anerkannten Glasgow-Coma-Scale (GCS) und dem zusätzlichen Vorhandensein einer Hemiparese und/oder Aphasie wird hier ebenfalls in fünf Grade eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Grade 2 und 3 werden durch das Vorliegen eines fokal neurologischen Defizits unterschieden und sind damit weniger vom Untersucher abhängig [8, 40].

WFNS-Klassifikation	GCS-Score	Hemiparese und/oder Aphasie
I	15	nicht vorhanden
II	14 - 13	nicht vorhanden
III	14 - 13	vorhanden
IV	2 - 7	vorhanden oder nicht vorhanden
V	6 - 3	vorhanden oder nicht vorhanden

**Tabelle 2:** Klinische Graduierung der SAB nach (WFNS) der World Federation of Neurosurgical Societies und die Glasgow Coma Scale (GCS) [42].

Eine Schweregradeinteilung anhand der Blutmenge und des Verteilungsmusters im kraniellen Computertomogramm (CCT) wird nach Fisher vorgenommen (siehe Tabelle 3). Hierbei werden vier Schweregrade unterschieden, welche zudem eine Voraussage über das Auftreten von verzögerten Vasospasmen ermöglichen sollen. Bei der Entwicklung dieses Scoring-Systems im Jahr 1980 zeigte sich, dass der Fisher-Grad 3 mit dem höchsten Vasospasmusrisiko einhergeht [8, 40, 43]. Grad 4 kann eine reine Temporallappenblutung ohne SAB sein und geht mit einem sehr geringen Spasmusrisiko einher. Folglich handelt es sich nicht um eine Ordinalskala, bei welcher der höchste Fisher-Grad auch das höchste Vasospasmusrisiko bedeutet.

In den letzten Jahren wurden verschiedenste Modifizierungen der einzelnen Grade sowie neue Skalen diskutiert, um eine bessere Anwendbarkeit sowie Voraussage bezüglich Gefäßspasmen zu ermöglichen [44-46]. Das subarachnoidale Blut ist für das Vasospasmusrisiko verantwortlich und die Menge dessen mit der Entwicklung von Vasospasmen positiv korreliert [43].

	<b>CCT-Befund</b>	<b>Vasospasmusrisiko</b>
1	kein subarachnoidales Blut	gering
2	diffus oder vertikal mit Schichtdicke < 1 mm	gering-mittel
3	lokal und/oder vertikal mit Schichtdicke > 1 mm	hoch
4	Intrazerebral oder intraventrikulär mit diffuser oder fehlender SAB	von subarachnoidaler Blutmenge abhängig

**Tabelle 3:** Einteilung der Blutverteilung im CT nach Fisher (kraniale Computertomografie, CCT) [42, 43].

## 1.5 Diagnostik

### Blutungsnachweis

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung ist bei Verdacht auf eine SAB eine native CCT die diagnostische Methode erster Wahl. Sie ist ein schnell durchführbares und sehr sensitives und spezifisches Verfahren. Innerhalb der ersten 12 Stunden beträgt die Sensitivität des Blutungsnachweises 98 - 100 %, jedoch sinkt sie auf 80 % am 3. Tag und 50 % am 7. Tag [47-50]. Zudem lassen sich intraparenchymale, intraventrikuläre Blutungen und ein Liquoraufstau erkennen. Sofern die CCT nicht hinreichend beweisend ist und keine Zeichen der Hirndrucksteigerung vorliegen, erfolgt eine Lumbalpunktion. Ein xanthochromer Überstand nach Zentrifugation tritt etwa 6 bis 8 Stunden nach der Blutung auf, Siderophagen in der mikroskopischen Betrachtung treten mit einer Latenz von 36 bis 48 Stunden auf und bringen den Nachweis einer SAB [3, 23, 50, 51].

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Magnetresonanztomografie (MRT). Die Sensitivität des Blutnachweises ist in der Akutphase gleichgestellt und in der späteren Suche kleiner subarachnoidaler Residuen erfolgreicher als mit dem CCT [52, 53].

Die Untersuchungsdauer und die eingeschränkte Verfügbarkeit limitieren wiederum den Einsatz in der Notfalldiagnostik [3, 23].

### Aneurysmanachweis

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) gilt als Goldstandard in der Aneurysmadarstellung. Die Möglichkeit der dreidimensionalen Rotationsangiografie liefert Aussagen über die Aneurysmakonfiguration, abgehende Gefäße und den Blutfluss. Sie stellt somit eine wichtige Grundlage zur Therapieplanung dar.

Jedoch birgt das invasive Verfahren das Risiko einer erneuten Aneurysmaruptur und das Auftreten weiterer, neurologischer Defizite [3, 46, 54]. Darüber hinaus stehen auch nicht invasive Verfahren zur Verfügung. Die CT-Angiographie bietet in der Notfallsituation eine schnelle Diagnostik und lässt sich nach initialer Bildgebung mittels CT einfach anschließen. Die MR-Angiographie kommt vor allem in der Verlaufskontrolle nach endovaskulärer Therapie zum Einsatz. In der Akutdiagnostik hat sie jedoch keinen hohen Stellenwert [54, 55].

## **1.6 Therapie der aneurysmatischen SAB**

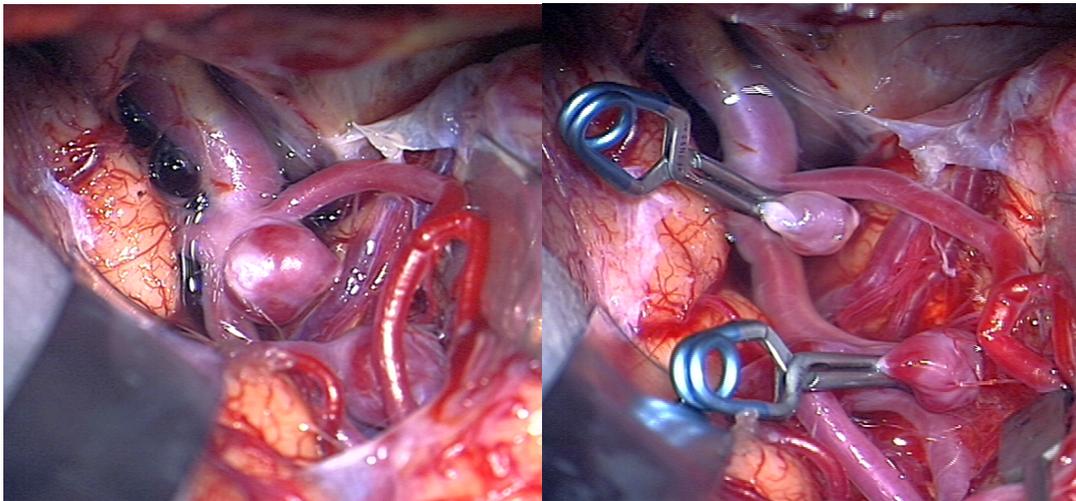
Das therapeutische Vorgehen bei einer SAB beinhaltet die intensivmedizinische Überwachung mit Komplikationsmanagement sowie die Aneurysmaversorgung selbst. Die Versorgung sollte in einem neurovaskulären Zentrum erfolgen, in welchem durch ein interdisziplinäres Team aus Neurochirurgen und Neuroradiologen die Anwendung der unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten gewährleistet ist [46].

### **1.6.1 Die Aneurysmaversorgung**

Die Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas kann mittels endovaskulärer Versorgung oder chirurgischen Clippings erfolgen. Ein frühzeitiger Verschluss innerhalb der ersten 48 Stunden nach Blutungsereignis ist anzustreben [8, 56].

### Das mikrochirurgische Clipping

Bei diesem operativen Verfahren wird mittels eines entsprechenden Clips das Aneurysma vom Trägergefäß ausgeschaltet (Abbildung 2). Hierzu wird der Clip auf die Basis des Aneurysmas gesetzt [8]. W. E. Dandy führte dies im Jahre 1937 erstmals durch [54]. Die verschiedensten Modifizierungen der Clips, die Einführung von Operationsmikroskopen seit 1953 sowie die immer besser angepassten Instrumente führten zu einer stetigen Weiterentwicklung und einer Etablierung dieser Therapieform [54].



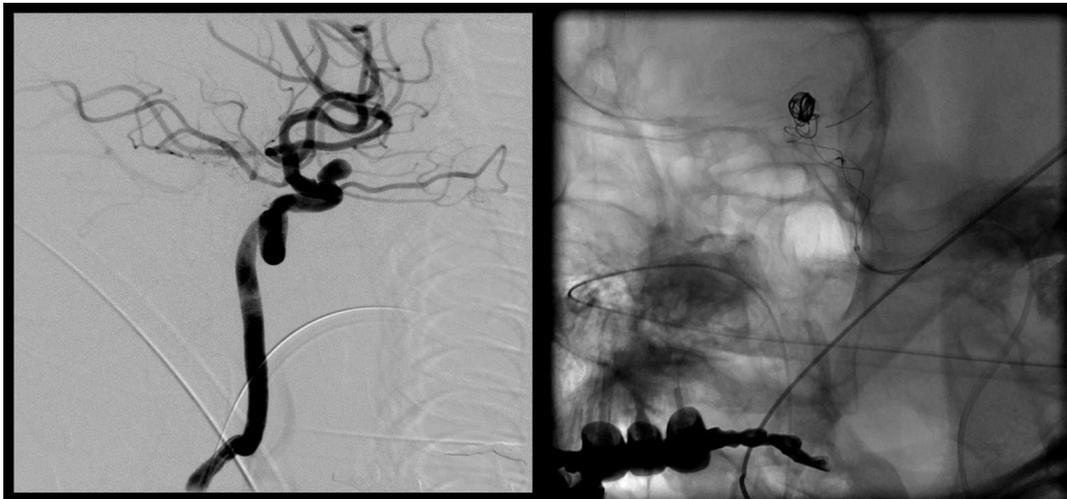
**Abbildung 2:** Intraoperativer Situs nach Subarachnoidalblutung vor und nach Clipping von Aneurysmen der A. carotis interna und der A. cerebri media. Mit freundlicher Erlaubnis der neurochirurgischen Klinik, Prof. Westermaier, Universitätsklinikum Würzburg.

Weitere operative Möglichkeiten sind das sogenannte Wrapping und Trapping. Beim Wrapping wird durch Umhüllung des Aneurysmas mittels Fremdmaterial oder autologem Gewebe versucht die Aneurysmawand zu stärken um so einer erneuten Ruptur vorzubeugen, eine definitive Ausschaltung des Aneurysmas erfolgt somit nicht. Da dies nicht das primäre Ziel einer Operation sein sollte, findet diese Behandlungsmöglichkeit nur sehr selten Anwendung [8, 23, 57, 58]. Selbiges trifft für das Trapping zu. Das aneurysmatragende Gefäß wird proximal und distal ligiert und somit verschlossen. Eine ausreichende Kollateralisierung ist hierbei notwendig, damit keine Ischämien infolge des

chirurgischen Eingriffs auftreten. Letzteres Verfahren kann auch endovaskulär durchgeführt werden. In der Regel erfolgt die Ausschaltung eines Aneurysmas heutzutage durch Clipping oder Coiling [8, 57].

#### Die endovaskuläre Versorgung

Die interventionelle Therapie erfuhr im Jahre 1991 mit der Einführung ablösbarer Platinspiralen (Coiling) durch G. Guglielmi einen Durchbruch. Der Aneurysmasack wird mit Platinspiralen befüllt, welche eine Thrombosierung bewirken (siehe Abbildung 3). In den letzten 25 Jahren erfuhr dieses Verfahren einen enormen technischen Fortschritt. Beispielhaft hierfür sind die Entwicklung von Spiralen mit unterschiedlichen Formgedächtnissen (helikal, dreidimensional, etc.), Weichheitsgraden, Zusatzmaterialien und auch die Möglichkeit eines stentgeführten Coilings. Diese neuroradiologische Therapieoption hat somit einen festen Platz in den Behandlungsmöglichkeiten eines rupturierten Aneurysmas [8, 46, 57, 59-62].



**Abbildung 3:** Stentunterstütztes Coiling eines paraophthalmischen ACI-Aneurysmas links.

Links ACI (Arteria carotis interna) Aneurysma unversorgt, Rechts: Stent und Coil. Die endovaskuläre Aneurysmaversorgung erfolgt über einen Zugang in der Arteria femoralis.

Beim Coiling werden Platinspiralen (Coils) in das Aneurysma platziert. Ggf. können bei Aneurysmen mit breiter Basis zusätzlich Stents notwendig sein, welche ein prolabieren der Coils in das Trägergefäß verhindern. Mit freundlicher Erlaubnis aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Prof. Pham, Universitätsklinikum Würzburg.

Als neue, innovative, flussmodulierende Verfahren sind ferner noch Flow-Diverter und WEB-Device (Flow-Disrupter) zu nennen. Flow-Diverter sind seit 2008 verfügbare Implantate, welche die Hämodynamik im aneurysmatragenden Gefäß umzustellen versuchen. Der Blutfluss innerhalb und aus dem Aneurysma selbst soll reduziert werden, wodurch es im Verlauf kleiner werden und thrombosieren kann. Ein dichtes Maschengeflecht soll den Blutfluss im Aneurysma reduzieren und gleichzeitig durch eine optimale Porendichte die abgehenden Seitenäste des Gefäßes offenhalten. Diese eignen sich insbesondere für komplex konfigurierte Aneurysmen. [57, 63-66].

Das WEB-Device (Woven Endobridge) ist ein Implantat, welches seit 2011 Anwendung findet. Es wird im Aneurysma selbst platziert und häufig bei Bifurkationsaneurysmen verwendet (siehe Abbildung 4). Auch hier dient ein enges Maschenwerk der Modifizierung und Verlangsamung des intraaneurysmatischen Blutflusses (Flow-Disruption) mit resultierender Thrombosierung. [63, 67].



**Abbildung 4:** Versorgung eines breitbasigen ACOM. (Arteria communicans anterior) - Aneurysmas mittels WEB (Woven Endobridge)-Device.

Hierbei wird ein Korb aus feinmaschigen Metallgeflecht im Aneurysma selbst positioniert und der Einstrom somit unterbunden (Disruption) [63, 68]. Mit freundlicher Erlaubnis aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Prof. Pham, Universitätsklinikum Würzburg.

Welches therapeutische Verfahren indiziert ist, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Die Morphologie, die Lage und die Größe des Aneurysmas sowie die Angioarchitektur selbst müssen unter anderem berücksichtigt werden [63]. Die beiden letztgenannten neuroradiologischen Verfahren sind aktuell Gegenstand vieler Studien, in denen die Sicherheit, die Effektivität und die Anwendbarkeit untersucht werden. Insgesamt ist eine kontinuierliche Forschung für eine optimale Aneurysmathherapie zu konstatieren. Beide Verfahren haben jedoch mittlerweile einen festen Platz als Behandlungsoption eingenommen [69-71]. Welches therapeutische Vorgehen auch gewählt wird, die Versorgung sollte aus Gründen der Risikoabwägung in einem neurovaskulären Kompetenzzentrum erfolgen, das alle genannten Methoden vorhalten kann [46].

Neben den genannten konventionellen Therapiemöglichkeiten zur Ausschaltung eines Aneurysmas besteht bei komplexen, fusiformen, besonders großen, nicht rupturierten Aneurysmen auch die sogenannte (extra- intrakranielle arterielle) EC/IC-

Bypasschirurgie oder, bei ausreichender Kollateralisierung, der Verschluss des Trägergefäßes als weitere Option zu Verfügung. Diese sind sehr selten indiziert risikobehaftet und soll nur der Vollständigkeit halber an dieser Stelle Erwähnung finden [46, 72].

## **1.6.2 Intensivmedizinische Überwachung und Komplikationsmanagement**

Die intensivmedizinische Behandlung der aneurysmatischen SAB beinhaltet zum einen das Management der intrakraniellen Komplikationen als auch der systemischen Folgeerscheinungen. Exemplarisch sind hierfür die Vermeidung von Rezidivblutungen, das Beherrschen von kardiopulmonalen Dysregulationen und Liquorzirkulationsstörungen zu nennen. [46, 73, 74].

### Rezidivblutungen

Durch die strategische Frühbehandlung mittels operativem oder endovaskulärem Aneurysmaverschluss konnte das Auftreten erneuter Blutungen in den letzten Jahren reduziert werden [26, 73]. Die Nachblutung gehört dennoch zu den gefürchteten Frühkomplikationen nach SAB, da diese mit einer Letalität von bis zu 80 % verbunden ist [73, 75]. Das Nachblutungsrisiko nach unversorgter Aneurysmaruptur ist in den ersten 24 Stunden am höchsten und wird mit 9 - 17 % angegeben [76].

Traditionell wurde unter „Frühversorgung“ des Aneurysmas eine chirurgische Versorgung innerhalb von 72 Stunden verstanden. Hier ist das Nachblutungsrisiko auf der einen Seite, die erschwerten operativen Bedingungen, insbesondere das nach der Blutung auftretende frühe Hirnödem, abzuwägen. Die Frühversorgung zeigte in einer großen internationalen Studie aus den späten 1980er Jahren keinen fulminanten jedoch einen statistischen Vorteil gegenüber einer späteren Versorgung [77]. Durch die Einführung endovaskulärer Methoden dürfte dieser Vorteil eindeutiger geworden sein, da die operativen Schwierigkeiten in der Frühphase nach SAB hier keine Rolle spielen [78-80].

Im Rahmen des Intensivmanagements sollte vor der Versorgung des ursächlichen Aneurysmas eine Blutdruckkontrolle und -therapie erfolgen, welche einen systolischen Blutdruck über 160 mmHg nicht überschreitet. Entsprechend ist auf eine adäquate Analgesie und Sedierung zu achten [46, 47, 73].

### Liquorzirkulationsstörungen

Bei etwa 20 % der Patienten mit einer SAB kommt es posthämorrhagisch zu einem Hydrozephalus. Ursächlich hierfür ist die beeinträchtigte Liquorresorption über die Pacchioni-Granulationen (Hydrocephalus malresorptivus) und/oder Blutkoageln, welche die Liquorzirkulation stören (Hydrocephalus occlusus). Klinisch fallen die Patienten mit Hirndruckzeichen in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und progredienter Vigilanzminderung auf. Ein Kontroll-CCT sichert die Diagnose und die Indikation für die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD). Über die temporäre Liquorableitung besteht gleichzeitig die Möglichkeit der Messung des intrakraniellen Druckes (ICP). Der Ziel-ICP sollte unter 15 - 20 mmHg liegen [26, 46, 73, 81, 82].

### Kardiopulmonale Dysregulationen

Kardiale Komplikationen nach stattgehabter SAB sind ebenfalls häufig und Ausdruck einer dysfunktionalen Herz-Hirn-Interaktion. Aufgrund einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems kommt es zur vermehrten Freisetzung von Katecholaminen, welche einerseits in einer Kalziumüberladung der Myokardzellen mit möglicher Schädigung der Myozyten münden, andererseits eine Kontraktion der Koronararterien oder -arteriolen verursachen. So sind vielfältige EKG-Veränderungen wie eine Verlängerung der QT-Strecke, Arrhythmien und ST-Senkungen im Sinne einer subendokardialen Ischämie zu erklären [46]. Die Erhöhung des Biomarkers Troponin ist bei 20 - 37 % festzustellen [83, 84]. Die Stresskardiomyopathie kann sich klinisch mit linksventrikulären Wandbewegungsstörungen bis hin zum kardiogenen Schock präsentieren [73, 85]. Durch die Reduktion der kardialen Auswurfleistung besteht die Gefahr einer Hypotonie mit nachfolgender cerebraler Minderperfusion [46].

Andere typische, systemische Begleiterscheinungen sind Elektrolytstörungen, Fieber und – vor allem bei langzeitintubierten Patienten nach schwerer SAB - pulmonale Komplikationen (nosokomiale Pneumonie, Aspirationspneumonie, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)).

Auch epileptische Anfälle, verzögerte zerebrale Ischämien, das Auftreten einer intrakraniellen Hypertension sowie Vasospasmen sind weitere Komplikationen der SAB, welche für die hohe Morbidität und Letalität der SAB verantwortlich sind [73, 85-87]. Der cerebrale Vasospasmus als ein maßgeblicher prognostischer Faktor wird nachfolgend gesondert Erwähnung finden [73, 86].

Zusammenfassend ist bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB ein multimodales, intensivmedizinisches Behandlungskonzept unabdingbar, um die schwerwiegenden, neurologischen und systemischen Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und behandeln zu können [73, 74], [85].

### **1.7 Cerebraler Vasospasmus**

Die Pathogenese des cerebralen Vasospasmus scheint multifaktoriell zu sein [88]. Bei etwa 75 % der Patienten findet sich ein angiographischer Nachweis von Vasospasmen, von denen etwa 20 - 30 % symptomatisch werden [73, 89, 90]. Das Auftreten von Gefäßspasmen ist mit einer 3-fach erhöhten Mortalitätsrate innerhalb der ersten zwei Wochen nach stattgehabter SAB assoziiert. Die Gefäßengstellung manifestiert sich typischerweise zwischen dem 4. und 14. Tag nach Blutungsereignis [91]. Als wesentlicher Faktor in der Entstehung des Vasospasmus gilt das freigesetzte Hämoglobin aus den extravasalen Erythrozyten, welches eine Reihe von strukturellen und funktionellen Veränderungen bewirkt, die schließlich eine Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskulatur bewirken. Nachfolgend werden einige wichtige vasokonstriktorische Mechanismen genannt [46].

Das Polypeptid Endothelin-1 besitzt eine sehr starke vasokonstriktorische Wirkung. Diese wird durch sogenannte Endothelin A-Rezeptoren ausgelöst, welche direkt nach der SAB vermehrt und auf glatten Muskelzellen exprimiert werden. Zudem steigt die Plasma-

und Liquorkonzentration von Endothelin-1 [46, 92, 93]. SAB-Tiermodellstudien zeigten, dass selektive Endothelinantagonisten wie z.B. Clazosentan eine spasmolytische Wirkung haben. Auch in klinischen Studien reduzierte Clazosentan den verzögerten Vasospasmus, jedoch konnte keine signifikante Verbesserung des neurologischen Outcomes festgestellt werden [94-96]. Die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen sind ein weiterer wichtiger Faktor bei der Vasospasmusentwicklung. Mögliche Ursachen der Freisetzung ist die Autooxidation von Hämoglobin. Sie bewirken eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver Störung der Vasodilatation. Zudem kommt Stickstoffmonoxid als einer der wichtigsten Vasodilatoren eine besondere Bedeutung zu. Durch den Endothelschaden nach SAB kommt es unter anderem zu einer Depletion der endothelialen NO-Produktion und dadurch zu einer Verringerung einer Vasodilatation. Auch inflammatorische Reaktionen mit resultierender Freisetzung spasmogener Mediatoren wie Endothelin und Thromboxan A2 sind für die Entwicklung des Vasospasmus mitverantwortlich [46, 88, 94].

Die genannten Mechanismen sind nur ein bisher bekannter Teil und zeigen die Komplexität der Entstehung von Vasospasmen auf. In den letzten vier Jahrzehnten waren daher die einzelnen ineinandergreifenden und aufeinander aufbauenden pathophysiologischen Vorgänge nach stattgehabter SAB (Früh - und Spätphase) Gegenstand intensiver Forschung, um neue Therapieoptionen zu entwickeln [88].

### **1.7.1 Sekundäre Ischämien**

Etwa 30 % der Patienten mit SAB entwickeln sekundär ischämische Hirninfarkte, obgleich wie bereits erwähnt sich bei 75 % ein angiographischer Nachweis von Vasospasmen findet [90, 97]. Diese Diskrepanz zeigt, dass neben dem Vasospasmus weitere Pathomechanismen für ein ischämisches Defizit vorhanden sein müssen. Der normale zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) beim Menschen beträgt 55 ml pro 100 g Gewebe pro Minute. Fällt dieser auf unter 23 ml/100g/min kommt es zu einem Erlöschen der Funktion des betroffenen Hirnareals, ohne dass ein struktureller Schaden entsteht. Der Vasospasmus als alleiniger Auslöser für eine sekundäre Ischämie ist somit nicht unbedingt ausreichend [98, 99].

Ein weiterer Auslösefaktor ist das Auftreten von Mikrothrombosen, welche mit der subarachnoidalen Blutmenge korreliert. Bereits wenige Minuten nach der SAB lässt sich eine Thrombozytenaktivierung nachweisen. Auch werden inflammatorische Mechanismen in Gang gesetzt, die zu einer weiteren Gerinnungssystemaktivierung führen und somit die sekundäre Hirnischämie begünstigen [88, 100].

Ein weiterer Faktor zur Entwicklung eines sekundären ischämischen Defizits sind die sogenannten „Streudepolarisationen“ (Cortical Spreading Depressions, CSD), die sich wellenförmig über die Gehirnoberfläche ausbreiten. CSD treten im Rahmen unterschiedlicher Pathologika auf. Hierzu zählen unter anderem fokale Ischämien, Hyperthermie, Migräne oder lokale Blutauflagerungen [98, 101-103]. Ferner wurde durch ein invasives kortikales Monitoring auch bei SAB-Patienten CSD nachgewiesen [98, 104]. Hier folgen den Depolarisationen keine Perfusionssteigerung, wie in gesundem Hirnparenchym, sondern eine Perfusionsminderung. Somit stellen sie für das betroffene Gehirnareal eine zusätzliche metabolische Belastung dar [88, 105]. Der erhöhte metabolische Bedarf kann bei gleichzeitig bestehender Durchblutungsstörung zum Unterschreiten der ischämischen Schwelle führen und somit in verzögerten Infarkten münden [98, 106, 107].

## **1.8 Outcome nach SAB**

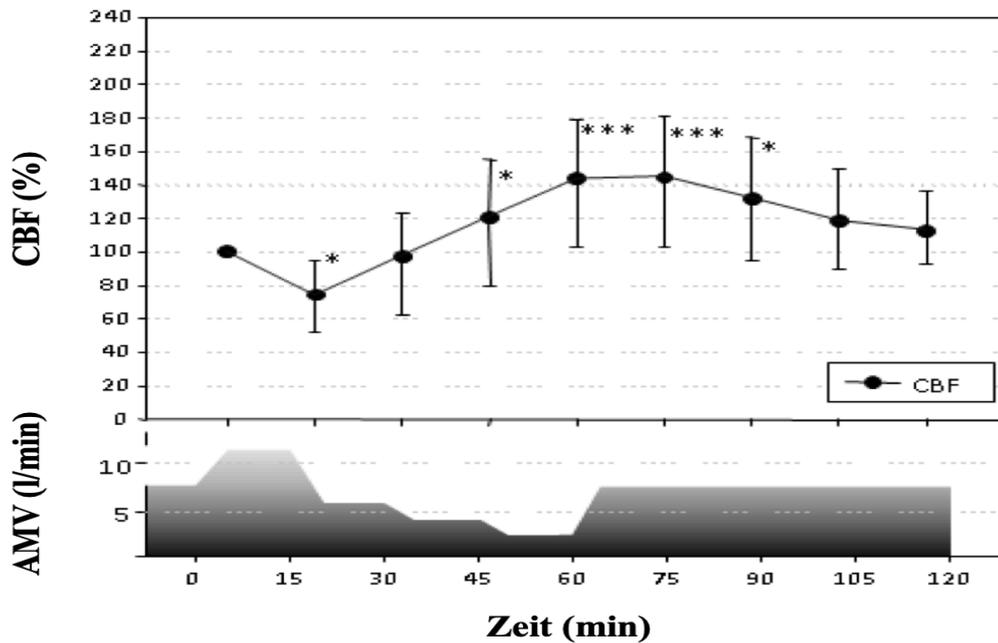
Trotz der stetigen Fortentwicklung der vorhandenen Therapie und neuer Therapieansätze bei aneurysmatischer SAB ist die Prognose nach einer stattgehabten SAB weiterhin schlecht. Diese ist unter anderem vom Alter, der initialen Bewusstseinslage und dem Blutungsausmaß abhängig [108, 109]. Das Letalitätsrisiko in den ersten 3 Monaten beträgt immer noch 40 %. Ferner zeigt mehr als ein Drittel der Patienten dauerhaft schwere neurologische Defizite mit resultierender Beeinträchtigung der Lebensqualität [73, 110].

## 1.9 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) ist ein wichtiger metabolischer Regulator in der Hirndurchblutung. Ein Anstieg der arteriellen  $\text{CO}_2$ -Konzentration bewirkt unter physiologischen Bedingungen eine Vasodilatation, eine Hyperventilation (Abfall der  $\text{CO}_2$ -Konzentration) hingegen eine Vasokonstriktion [111, 112]. Der genaue Mechanismus ist noch nicht im Detail bekannt. Es ist bekannt, dass dieser Mechanismus im Gegensatz zu den anderen beiden Regulationsmechanismen der Hirndurchblutung (druckgesteuerte Autoregulation von Hirngefäßen und Gleichgewicht von dilatatorischen und konstriktiven parakrinen Faktoren) auch nach einer SAB noch intakt ist [113-115].

Eine Fragestellung der neurovaskulären Arbeitsgruppe der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg ist, ob dieser Regelmechanismus nach stattgehabter aneurysmatischer SAB eine weitere Therapieoption bei Vasospasmen darstellen könnte. Bereits in einer vorangegangenen Studie bei Patienten mit schwerer SAB, die über mehrere Tage mechanisch ventiliert werden mussten, konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes ( $\text{PaCO}_2$ ) von 30 mmHg auf 60 mmHg bei konstantem Sauerstoffparitaldruck ( $\text{PaO}_2$ ) mit einer reproduzierbaren Steigerung des CBF und mit einer Erhöhung der cerebralen Sauerstoffsättigung ( $\text{StiO}_2$ ) einhergeht und sich somit in einer kritischen Situation positiv auf die Hirndurchblutung und die Versorgung des Hirngewebes auswirkt (siehe Abbildung 5). Auch zeigte sich in der vorhergehenden Studie, dass nach mehr als einer Stunde nach Beendigung der Hyperkapniephase die Hirndurchblutung erhöht blieb, also ein nachhaltiger Effekt ohne negativen Rebound-Effekt erreicht wurde, siehe Abbildung 4 [116, 117].

Ein Rebound-Effekt würde in einer Situation, in welcher der CBF möglicherweise nur knapp über der Ischämieschwelle des Hirngewebes ist, die Gefahr bergen, dass nach vorübergehender Verbesserung des CBF nach Beendigung der Therapie eine Ischämie auftreten könnte.



**Abbildung 5:** Zeigt aus der vorhergehenden Studie den cerebral blood flow (CBF) während und nach der Hyperkapnie.

Atemminutenvolumen (AMV). Der CBF blieb nach umstellen der Beatmungsmaschine auf die Baselineparameter zunächst erhöht, kehrte dann langsam und ohne negativen Rebound-Effekt auf die Ausgangswerte vor Hyperkapnieinduktion zurück; ( $p^* < 0,05$ ,  $p^{***} < 0,001$ ) [116].

Aus den Daten der Voruntersuchungen, insbesondere der Beobachtung, dass eine nur kurzfristige graduelle Hyperkapnie zu einem langfristigen, über die Hyperkapniedauer hinausgehenden, positiven Effekt führten, ließ sich vermuten, dass eine Verlängerung der Hyperkapniephase einen noch längeren Effekt haben könnte. Allerdings ist bekannt, dass längere Verschiebungen des  $\text{PaCO}_2$  und pH-Werts zu einer Adaptation führen. Sobald dies der Fall ist, kann vermutet werden, dass nach Beendigung der Therapie ein negativer Rebound-Effekt auftreten wird.

Ziel dieser Arbeit war es, die optimale therapeutische Hyperkapniedauer zu evaluieren, die Dauer der Vasodilatation und des erhöhten cerebralen Blutflusses zu überprüfen sowie mögliche Nebenwirkungen und Reboundphänomene zu dokumentieren.

Ferner sollte geklärt werden, nach welcher Zeit durch die Wirkung von Puffersystemen in Blut und Liquor ein sekundärer Abfall der Hirndurchblutung beginnt. Hierbei handelt es sich um einen neuen therapeutischen Ansatz, welcher eine effektive Prophylaxe sekundärer Ischämien darstellen und somit zu einer Besserung der Prognose dieser Erkrankung führen könnte.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Longitudinalstudie der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik, welche in Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wurde. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt (Projektnummer AZ 230/14). Im Zeitraum von November 2013 bis Februar 2016 erfolgte die Rekrutierung von Patienten mit aneurysmatischer SAB, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurde ein Logbuch auf der neurochirurgischen Intensivstation geführt, in dem alle Patienten, die mit der Diagnose Subarachnoidalblutung aufgenommen auch dokumentiert wurden.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	Alter unter 18 Jahren
Blutungsereignis vor weniger als 96 Stunden	Schwangerschaft
Klinischer Zustand von Hunt/Hess Grad 3 – 5	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Blutverteilung Fisher-Grad 2 – 4	Hirndruck über 20 mmHg
Patient analogsediert und kontrolliert beatmet	arterieller pH < 7,25
Vorhandensein einer externen Ventrikeldrainage (EVD)	

**Tabelle 4:** Einschluss-/Ausschlusskriterien.

Es handelt sich folglich um eine Studie, bei der definitionsgemäß laut Studienprotokoll Patienten eingeschlossen wurden, welche sich in einer Notsituation befanden und nach den oben genannten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewusstseinsgetrübt

(Hunt/Hess Grad 3 – 5), nicht aufklärungs- und einwilligungsfähig waren. Somit wurde eine Eilbetreuung beim Amtsgericht beantragt, sofern diese nicht vorhanden war. Nach Aufklärung und Zustimmung eines Betreuers wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

## **2.2. Studiendurchführung**

### **2.2.1 Zeitliche Abfolge und Versorgung der Patienten**

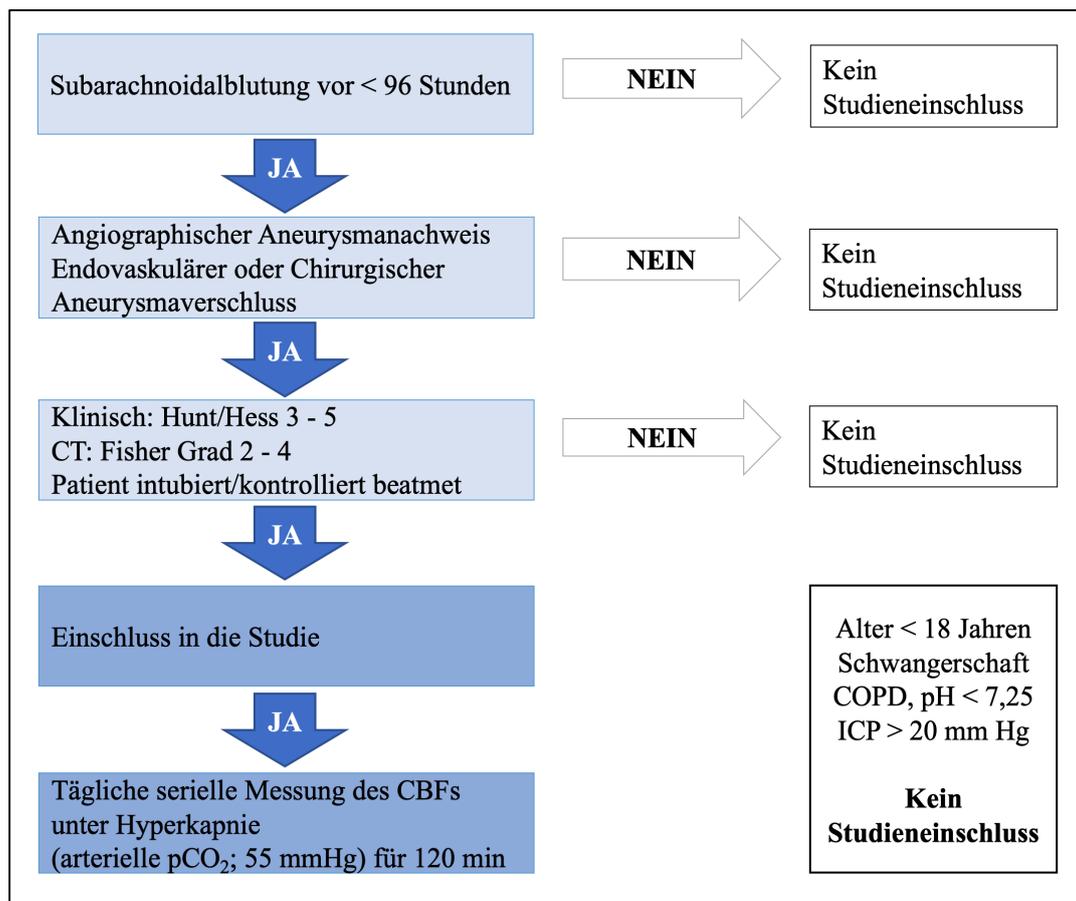
Die Zuweisung der Patienten erfolgte notfallmäßig entweder direkt in die Neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg oder sekundär, aus den primär behandelnden Kliniken. Auffällig wurden die Patienten entweder durch ein akutes Kopfschmerzereignis oder durch eine plötzlich, einsetzende Bewusstseinstörung beziehungsweise – Verlust.

Bei Aufnahme wurde ein neurologischer Status erhoben und es erfolgte die klinische Einschätzung nach der 5-gradigen Hunt/Hess-Klassifikation. Als erste diagnostische Maßnahme wurde eine CCT durchgeführt. Hier wurde die Blutverteilung im Subarachnoidalraum im initialen CT mittels Fisher-Skala bewertet. Bei nachgewiesener SAB erfolgte im nächsten diagnostischen Schritt eine Angiographie der Hirngefäße. Nach interdisziplinärer Diskussion des Angiographiebefundes wurde die Indikation entweder zur mikrochirurgischen oder zur endovaskulären Behandlung des Aneurysmas gestellt.

Nach der Behandlung erfolgte dann ein Aufwachversuch durchgeführt. Wurde der Patient nach Absetzen der Anästhetika nicht adäquat wach, wurde neben der bereits vorhandenen EVD zur dauerhaften Liquordrainage eine intraparenchymale Thermodiffusionssonde zur invasiven CBF-Messung und eine nicht-invasive transkutane Nah-Infrarot-Spektroskopie-Messung über beide Stirnhälften angelegt. Zwischen Tag 3 und 14 nach stattgehabter SAB erfolgte dann die Hyperkapnie-Intervention über eine Dauer von 120 Minuten (siehe Abbildung 6, Flowchart). Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4) waren unter anderem das Vorhandensein einer COPD, da diese Patienten aufgrund ohnehin schon chronisch erhöhter PaCO<sub>2</sub>-Werte (Adaption) insgesamt weniger empfänglich sind für eine Regulation mittels Hyperkapnie [118, 119]. Ein weiteres Ausschlusskriterium

war ein initialer ICP (intracranial pressure, Hirndruck) größer 20 mmHg, da eine weitere Erhöhung des ICPs durch die vorübergehende Hyperkapnie nicht auszuschließen war und die Kompensation mittels Liquordrainage limitiert ist.

Verlaufsschema Studienablauf



**Abbildung 6:** Flowchart Hyperkapnie bei SAB.

## **2.2.2 Therapiekonzept vor und nach der Aneurysmaversorgung**

### Präoperativ/- interventionell

Eine adäquate Blutdruckeinstellung und Behandlung einer arteriellen Hyper- oder Hypotension sind wichtig um Nachblutungen oder ein kritisches Absinken des cerebralen Perfusionsdrucks zu vermeiden. Der Richtwert des systolischen Blutdruckes war mit Werten zwischen 100 und 160 mmHg definiert. Zur Einhaltung und Erreichung dieser Grenze wurde ein medikamentöses Stufenschema verfolgt. Eine Blutdrucksenkung wurde mit Urapidil (Ebrantil) 0 – 50 mg pro Stunde angestrebt. Bei Ausbleiben der erwünschten Blutdrucksenkung kam dann in einer niedrigen Dosierung ein Clonidin-Perfusor zum Einsatz. Lag eine Hypotonieneigung vor, erfolgte zunächst eine Flüssigkeitssubstitution und bei akuter Kreislaufinstabilität eine Therapie mit Akrinor. Blieb auch hier der gewünschte Effekt aus, kamen Katecholamine zum Einsatz.

Weitere Basismaßnahmen waren die Thromboseprophylaxe mittels Antithrombosestrümpfen und eine Low-Dose Heparinsierung. Bei unauffälliger Gerinnung mit einer Partiellen Thromboplastinzeit (englisch Partial Thromboplastin Time, PTT) von < 40 sec, wurden 400 IE Heparin pro Stunde verabreicht. Zur optimalen zerebralen Durchblutung und Vasospasmusprophylaxe nach SAB erfolgte eine präoperative Einstellung des Hämatokrits auf 30 – 35 %. Diese Einstellung wurde mit kristallinen und kolloidalen Lösungen erreicht und fand unter strenger Beachtung der Blutdruckgrenzen statt. Sofern in der Anamnese ein Krampfleiden zu eruieren war oder im Rahmen des Blutungsereignisses ein Krampfereignis auftrat, wurde eine antikonvulsive Einstellung durchgeführt.

### Postoperativ/-interventionell

Auch nach der Ausschaltung des Aneurysmas wurde ein Hämatokritwert von 30 – 35 % angestrebt. Die Thromboseprophylaxe mit 400 IE/h unfraktioniertem Heparin wurde bei operativ versorgten Patienten fortgesetzt. Bei Patienten, deren Aneurysma endovaskulär versorgt wurde, kam zum Teil eine therapeutische Heparinisierung zum Einsatz. Als Richtwert für die Blutdruckgrenzen nach der Versorgung wurde der arterielle Mitteldruck (MABP) verwendet, da dieser Wert perfusionsrelevant ist. Er sollte postoperativ nicht unter 80 mmHg liegen. Um diesen Richtwert einzuhalten gab es ein Stufenschema. Dies

beinhaltete im ersten Schritt eine Volumenexpansion bis zu einem zentralen Venendruck (ZVD) von 10 - 12 mmHg. Bei unzureichender Wirkung wurde dann als 1. Wahl das Katecholamin Arterenol in einer Dosierung von 1 - 30 µg/min verwendet.

Bei Bradykardie oder der Notwendigkeit zusätzlicher Blutdruckerhöhung wurde das Betamimetikum Dobutamin eingesetzt. Die Behandlung eines erhöhten ICPs erfolgte durch Dauerablass mittels Ventrikeldrainage und medikamentöser Hirndrucktherapie. Bei raumfordernder, fokaler Schwellung wurde nach individueller Beurteilung eine dekompressive Kraniektomie durchgeführt.

### **2.2.3 Diagnostik und Vorgehen beim Auftreten von Vasospasmen**

Die Diagnose des Vasospasmus und einer daraus resultierenden Durchblutungsstörung basierte auf drei Untersuchungsbefunden. Zum einen der Verschlechterung des neurologischen Befundes, zum anderen einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten im transkranialen Doppler und zum dritten einem Defizit in der Perfusions-CT-Bildgebung. Lag der Verdacht auf einen Vasospasmus vor, wurde eine weitere Erhöhung des Blutdrucks im Sinne einer forcierten hyperdynamen Therapie vorgenommen und die Patienten wurden angiographiert.

Die DSA ist der Goldstandard in der Diagnostik des Vasospasmus. Gleichzeitig besteht hiermit die Gelegenheit eine medikamentösen Spasmolyse mittels Kalziumantagonist Nimotop oder einer Angioplastie durchzuführen, wenn sich der Spasmusverdacht bestätigt.

### **2.2.4 Monitoring**

Die intensivmedizinische Überwachung erfolgte nach den üblichen Standards für Patienten mit höhergradiger SAB. Über einen Überwachungsmonitor (Patientenmonitor IntelliVue MP60/70, Fa. Philips, Hamburg, Deutschland) wurden EKG, Herzfrequenz (HF), Partielle Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und invasive Messungen wie der arterielle Mitteldruck (mean arterial blood pressure, MABP), ZVD und ICP aufgezeichnet. Die

Messung des intrakraniellen Druckes erfolgte über eine intraventrikuläre Sonde (Präzisionsdruckkatheter Neurovent, Fa. RAUMEDIC AG, Helmbrechts, Deutschland), welche gleichzeitig zur therapeutischen Liquordrainage und Analyse des Liquors genutzt wurde. Das lokale Blutgasanalysegerät (RAPIDPoint® 405, Fa. Siemens AG, München, Deutschland) auf der neurochirurgischen Intensivstation diente der pH- und PaCO<sub>2</sub>-Wertmessung des Liquors. Zudem wurde zu festgesetzten Zeitpunkten sowohl ein transkranieller Doppler (TCD) (Nicolet/EME Companion Micro) als auch eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) vorgenommen und umgehend analysiert. Die Messung der Beatmungsparameter erfolgte über den Monitor des Beatmungsgerätes (SERVO-i®, Fa. Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland). Das Herzzeitvolumen (HZV) und Schlagvolumen (SV) wurde mittels eines weiteren Monitors (PulsioFlex™, Fa. Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) aufgezeichnet. Auch wurde die cerebrale, regionale Oxygenierung mittels NIRS -Nahinfrarotspektroskopie (INVOS™ 5100C cerebral/somatic oximeter, Fa. Medtronic, Dublin, Irland) gemessen. Hierzu wurden die Messsonden bilateral auf der Stirn angebracht. Ferner erfolgte die kontinuierliche Messung des cerebralen Blutflusses (CBF) durch die Einlage einer Thermodiffusionssonde (Bowmann Perfusion Monitor®, Fa. Hemedex, Massachusetts, USA).

### **2.2.5 Studienprotokoll und Messzeitpunkte**

Die Hyperkapnie-Intervention erfolgte täglich zwischen Tag 3 und 14 nach stattgehabter SAB. Es erfolgte zunächst eine endotracheale Absaugung, anschließend die Umstellung von druckkontrollierter zu volumenkontrollierter Beatmung, weiterhin jedoch mit lungenprotektiven Beatmungskauteleten mit niedrigen Tidalvolumina und in der Regel einem positive end-expiratory pressure (PEEP) von 5 – 10 mmHg sowie einer Inspirations-/Expirations-Ratio von 1 : 1,5.

Der Grund für die Umstellung war, dass während der Interventionsphase dann nahezu ausschließlich die Atemfrequenz moduliert werden musste, während das Atemzugvolumen konstant gehalten werden konnte. Nach der Umstellung auf den volumenkontrollierten Beatmungsmodus wurde zunächst eine mehrminütige

Adaptationsphase eingehalten, bevor die erste Blutgaskontrolle (Baseline) und der Beginn der Intervention erfolgte.

Das Atemminutenvolumen wurde reduziert, so dass ein arterieller PaCO<sub>2</sub>-Zielwert von 55 mmHg erreicht wurde. Nach Erreichen des Zielwertes wurden dann seriell in 15-minütigen Abständen Blutgasanalysen durchgeführt, die angezeigten Messwerte (CBF, NIRS und übriges Monitoring) protokolliert und eine transkranielle Dopplersonographie durchgeführt. Dieses Setting wurde für 120 Minuten durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte insgesamt an 10 Messzeitpunkten. Danach wurde der vorherige Beatmungsmodus wieder übernommen und der arterielle PaCO<sub>2</sub> wieder auf normokapnische Werte eingestellt. Neben der täglichen neurologischen Untersuchung im Intensivmedizinischen Setting gab es nach Abschluss der Therapieintervention eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Im Rahmen einer durchgeführten Abschlussuntersuchung erfolgte die Beurteilung nach der Glasgow-Outcome-Scale (siehe Tabelle 5).

GOS	Englisch	Klinische Bedeutung
1	death	Tod
2	vegetative state	Persistierender vegetativer Status
3	severe disability	<u>Schwere Behinderung</u> : Patient bei Bewusstsein, aber auf fremde Hilfe angewiesen
4	moderate disability	<u>Mäßige Behinderung</u> : keine fremde Hilfe notwendig
5	good recovery	<u>Gute Erholung</u> : normales Leben, minimale Behinderung möglich

**Tabelle 5:** Glasgow-Outcome-Skala (GOS), nach Jennett und Bond welche im Jahre 1975 für Patienten mit Kopfverletzung entwickelt wurde. Es handelt sich um eine 5 Punkte-Skala die den Gesundheitszustand nach einer Hirnverletzung beschreibt [26, 120, 121].

### **2.2.6 Abbruchkriterien**

Die Hyperkapnieintervention wurde in 24-Stunden-Intervallen ( $24 \pm 1$  Stunde) durchgeführt. Vor der täglichen Hyperkapnieinduktion wurden die kardiovaskulären Parameter, die Blutgase und der ICP bewertet. Betrug der Ruhe-ICP zum gewünschten Zeitpunkt über 20 mmHg, wurde die Studie nicht durchgeführt und der Patient 2 Stunden später erneut untersucht. Sofern der ICP weiterhin über 20 mmHg erhöht war, wurde die Studienintervention an diesem Tag nicht durchgeführt.

Abbruchkriterien waren unter anderem ein Anstieg des ICPs über 25 mmHg für mehr als zwei Minuten, eine Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg oder  $\text{SO}_2 < 90$  mmHg) und eine schwere arterielle Azidose mit einem arteriellen pH-Wert unter 7,25. Die Hyperkapnieintervention wurde am 14. Tag beendet. Ein Studienabbruch vor dem 14. Tag erfolgte nach Einschätzung des behandelnden Arztes.

Ein weiteres Abbruchkriterium war die mögliche Reduktion der Analgosedierung und Extubation des Patienten, womit folglich aufgrund von Spontanatmung die Studienintervention nicht mehr durchführbar war.

Weitere Kriterien waren eine notwendige Änderung des Beatmungsregimes oder eine insgesamt schlechte Prognose.

Patientennummer		Datum	Tag nach SAB		
		Baseline (Standardtherapie)	50 + 0 min	50 + 15 min	50 + 30 min
	Messzeitpunkt				
	Ereignismarker				
CBF	CBF				
	ICP				
Lunge	Beatmungsform				
	Insp Spitzendruck (mBar)				
	Insp Plateudruck (mBar)				
	Mittl. AWDdruck (mBar)				
	PEEP (mBar)				
	FiO <sub>2</sub>				
	AF (l/min)				
	I:E				
	TV (ml)				
	MV (l/min)				
	Sauerstoffsättigung (%)				
BCA Art	pH				
	paCO <sub>2</sub> (mmHg)				
	pO <sub>2</sub> (mmHg)				
	Standard HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)				
	Standard BE (mmol/l)				
	S02 (%)				
	Hb (g/dl)				
	Hct (%)				
	Natrium i.S.				
	Kalium i.S.				
Kreislauf	Noradrenalin (µg/min)				
	Dobutamin (µg/min)				
	MAP (mmHg)				
	HF (l/min)				
	ZVD (mmHg)				
	HZV (l/min)				
	SV (ml)				
	SVW				
NIRS	frontal li StiO <sub>2</sub> (%)				
	frontal re StiO <sub>2</sub> (%)				

**Tabelle 6:** Auszug aus dem Studienprotokoll in welchem die Daten (NIRS, CBF, ICP, Herz-Kreislaufparameter, Beatmungsparameter) in pseudonymisierter Form erfasst wurden.

### **2.3 Datenerhebung und statistische Analyse**

Sämtlich erhobene Daten wurden auf dem Studienprotokoll (siehe Tabelle 6) erfasst und im Anschluss in eine Excel-Datei (EXCEL ®, Microsoft, USA) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism Version 4.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA).

Sowohl der primäre Studienendpunkt [Veränderung des absoluten CBF-Werts unter Veränderungen des arteriellen PaCO<sub>2</sub>] als auch die sekundären Studienendpunkte [mittlere Flussgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie (cm/s), die Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung (%-Werte), der ICP (mmHg) und der pH-Wert im Blut] sind parametrische Variablen. Diese werden als wiederholte Messung am gleichen Individuum erhoben und verändert wurde lediglich stets eine Variable, der arterielle PaCO<sub>2</sub>.

Eine 1-way ANOVA for repeated measurements (Varianzanalyse mit Messwiederholung) dieser Parameter kam zur Anwendung. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung finden sich im folgenden Teil dargelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

Im Zeitraum vom November 2013 bis Februar 2016 wurden insgesamt 19 Patienten mit schwerer Subarachnoidalblutung gescreent, 12 wurden in die prospektive Single-Center-Studie eingeschlossen, darunter befanden sich 3 männlich und 9 weibliche.

Das mittlere Alter betrug  $48,3 \pm 8,0$  Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung entspricht den Angaben in der Literatur. Dies gilt sowohl für die Geschlechterverteilung als auch für die Tatsache, dass männliche Patienten im Mittel jünger sind als weibliche Patienten.

### **3.2 Aneurysmaversorgung – und Lokalisation**

Bei 5 Patienten wurde ein chirurgisches Clipping durchgeführt. Hierbei waren bei 3 Patienten die Aneurysmen an der Arteria cerebri media (2-mal rechtsseitig, 1-mal linksseitig) und bei 2 Patienten an der Arteria communicans anterior lokalisiert.

Die anderen 7 Patienten erhielten eine endovaskuläre Versorgung mittels Coiling, wobei 3 Patienten ein Aneurysma der Arteria communicans anterior hatten. Drei weitere Patienten ein Aneurysma an der Arteria carotis interna links sowie ein Patient ein Aneurysma an der Arteria cerebri media rechts aufwies.

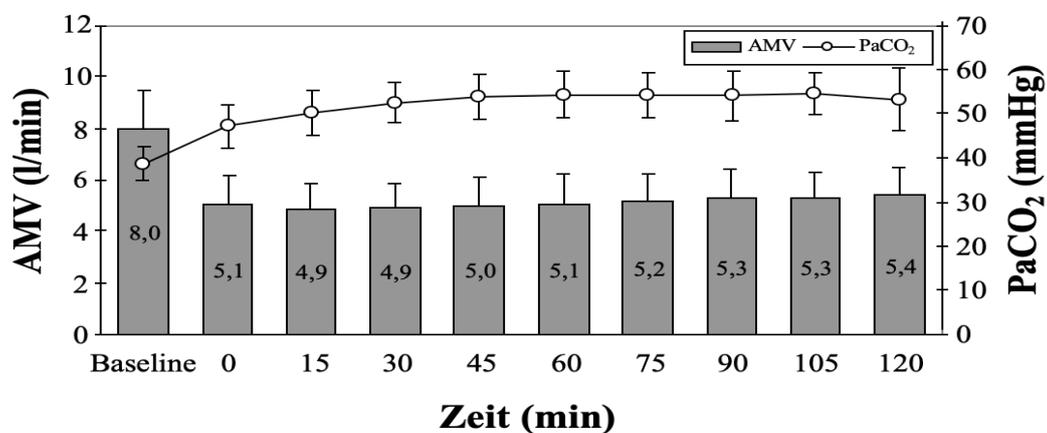
### **3.3 Beatmungsparameter**

Es erfolgte zunächst eine endotracheale Absaugung, anschließend die Umstellung von druckkontrollierter zu volumenkontrollierter Beatmung (siehe Methoden 2.2.5).

Atemfrequenz und Atemzugvolumen wurden in der Folge so eingestellt, dass eine Reduzierung des Atemminutenvolumens (AMV) und folglich eine Hyperkapnie resultierte. Die Abbildung 7 zeigt, dass das AMV vor Hyperkapnieinduktion im Mittel  $8,0 \pm 1,5$  l/min betrug. Um ein PaCO<sub>2</sub>-Ziel von 55 mmHg zu erreichen, wurde das Basis-AMV zunächst um 40 % reduziert. 15 Minuten später, zum Zeitpunkt des ersten

Messpunkts nach Induktion der Hyperkapnie zeigte sich im Mittelwert ein AMV von 5,0  $\pm$  1,0 l/min (siehe Abbildung 7).

Die FiO<sub>2</sub> (fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion) betrug im Mittelwert 42 %. Im weiteren Verlauf erfolgte die Feinjustierung der Beatmung nach den in 15-minütigen Abständen abgenommenen arteriellen Blutgasanalysen.

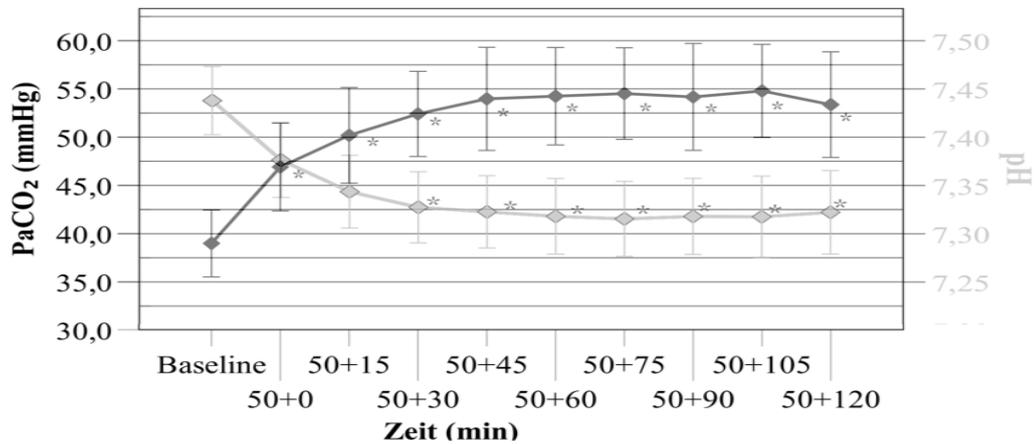


**Abbildung 7:** Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) in mmHg unter reduzierter Ventilation.

Das Atemminutenvolumen (AMV) in l/min musste zu Beginn (8,0 l/min) um 40 % (5,0 l/min) reduziert werden um den Ziel-PaCO<sub>2</sub>-Wert zu erreichen. Die Abbildung zeigt einen eindeutigen Trend, dass gegen Ende der Hyperkapnieintervention zur Aufrechterhaltung eines konstanten PaCO<sub>2</sub> von 55 mmHg immer höhere Atemminutenvolumina nötig waren (von 4,9 auf 5,4 l/min).

### 3.4 Arterielle Blutgasanalyse

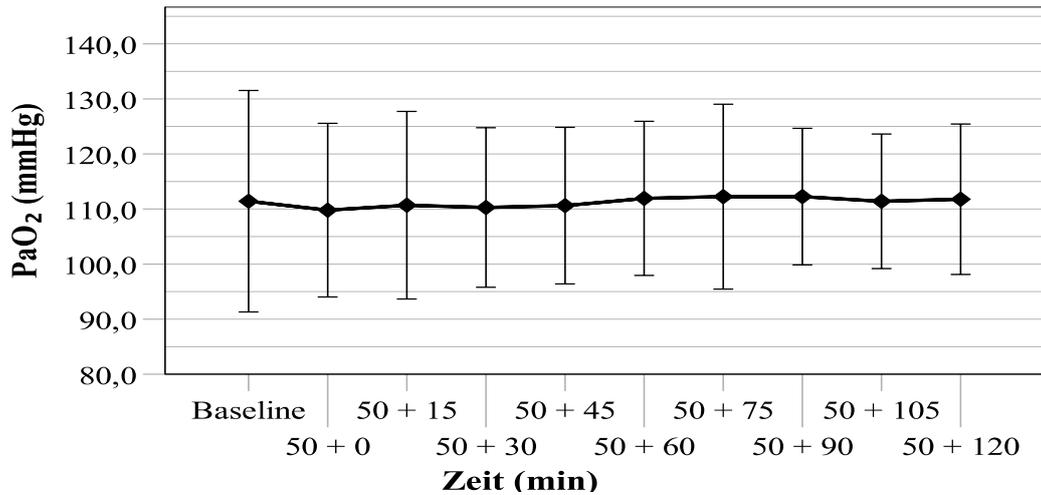
PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> und pH-Wert waren vor der induzierten Hyperkapnie im Normbereich. Für den Kohlendioxidpartialdruck wurden Werte von 36 bis 44 mmHg und den pH-Wert von 7,36 bis 7,44 toleriert (siehe Abbildung 8). Entsprechende Modifikationen der Beatmungsparameter wurden bei Abweichungen vorgenommen.



**Abbildung 8:** Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) in mmHg und pH-Wert.

Die Abbildung zeigt den signifikanten Anstieg des PaCO<sub>2</sub> nach Beginn der Hyperkapnie. Auch der pH-Wert zeigt sich ab dem Messzeitpunkt 50+30 mit einer signifikanten Änderung. Der pH-Wert zeigte sich korrelierend zum PaCO<sub>2</sub>-Anstieg abfallend und pendelte sich ab Messzeitpunkt 50+45 bei etwa  $7,32 \pm 0,04$  von Baseline  $7,44 \pm 0,04$  ein. Der Zielwert des PaCO<sub>2</sub> von 55 mmHg war analog approximiert nach 45 Minuten erreicht; ( $p^* < 0,05$ ).

Abbildung 9 zeigt, dass der Sauerstoffpartialdruck trotz der Veränderungen der Beatmungsparameter über die gesamte Messzeit nahezu konstant gehalten und eine Hypoxie somit verhindert wurde.

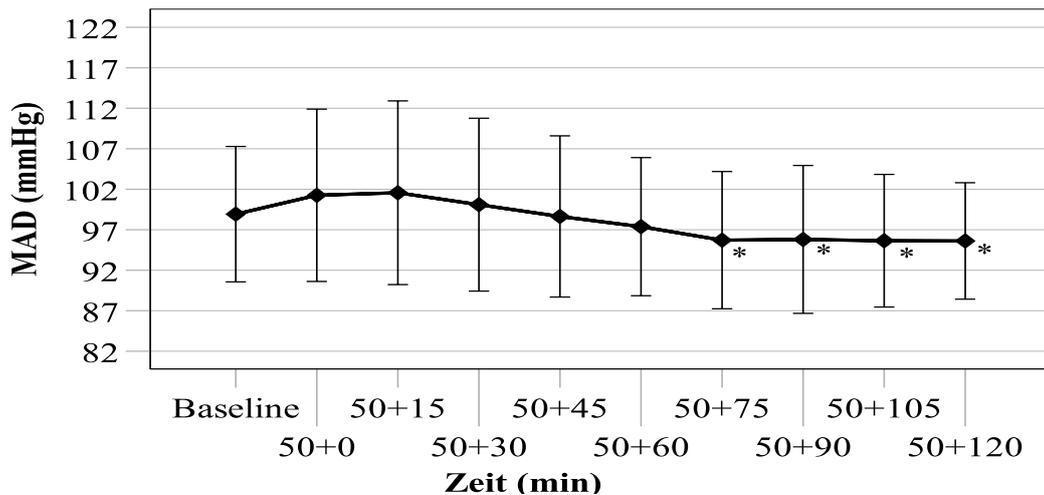


**Abbildung 9:** Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) in mmHg.

Trotz der Veränderungen der Beatmungsparameter und eine kontinuierliche Absenkung des Atemminutenvolumens über die gesamte Messzeit, blieb der Sauerstoffpartialdruck nahezu konstant, ohne signifikante Änderung und fortwährend im Normbereich.

### 3.5 Herz-Kreislauf-Parameter

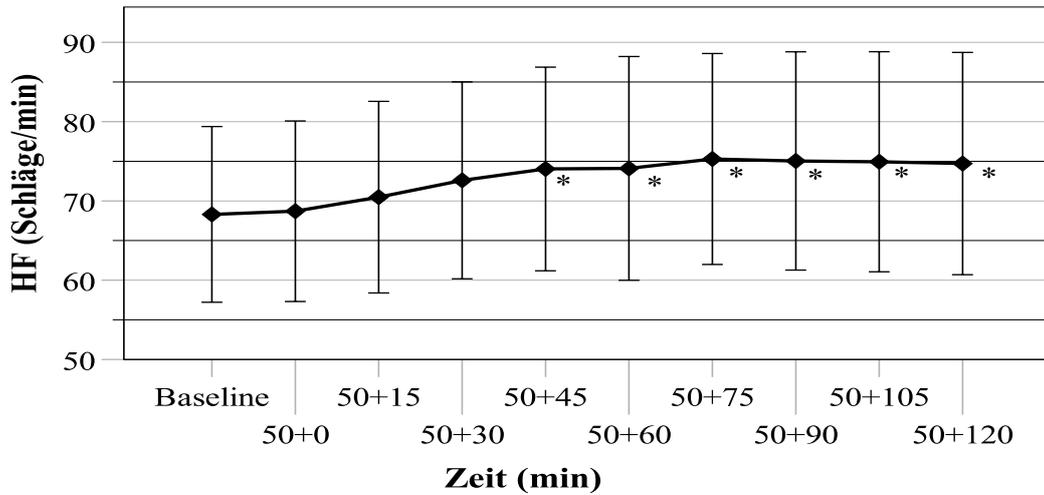
Während des kontinuierlichen Monitorings wurden der mittlere arterielle Druck (MAD, englisch: mean arterial pressure – MAP), die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen gemessen sowie der Verbrauch an Noradrenalin notiert. Im Durchschnitt lag der Mittelwert für den MAD (siehe Abbildung 10) vor Beginn der Hyperkapnie bei  $99,1 \pm 8,3$  mmHg. Nach 75 Minuten zeigte sich ein Abfall der MAD-Werte bis zum Ende auf  $95,9 \pm 7,1$  mmHg. Dieser Abfall war signifikant.



**Abbildung 10:** Arterieller Mitteldruck (MAD) in mmHg.

Die Abbildung zeigt nach dem Auslösen der Hyperkapnie einen kurzen, nicht signifikanten Anstieg zu den ersten beiden Messzeitpunkten mit darauffolgendem Abfall der MAD-Werte. Nach 75 Minuten war dann ein Abfall der MAD-Werte auf  $95,9 \pm 8,4$  mmHg zu konstatieren, welcher signifikant war und sich anschließend nahezu konstant auf diesen Wert einpendelte; (\* $p < 0,05$ ).

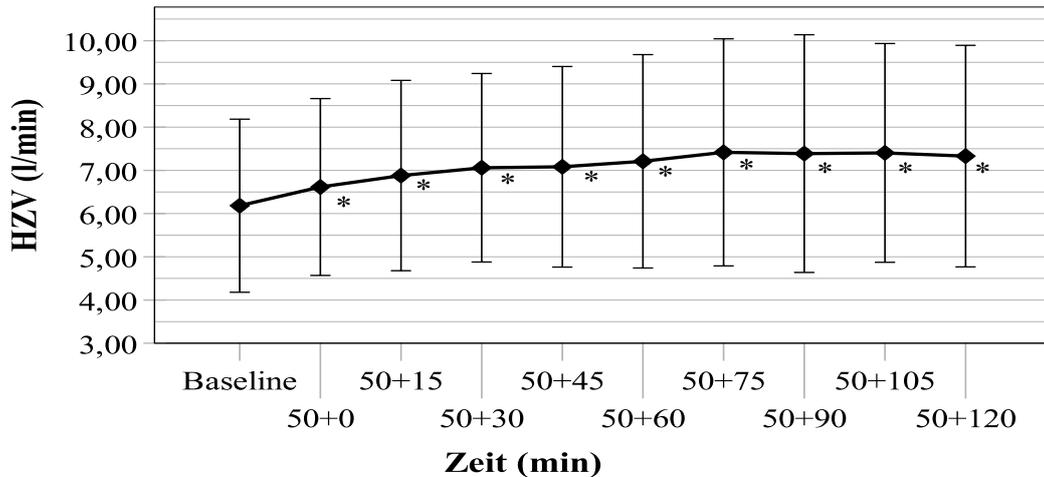
Die Herzfrequenz (siehe Abbildung 11) lag im Mittel zu Beginn bei  $68,3 \pm 11,1$  und stieg dann im weiteren Verlauf kontinuierlich an und erreichte ihren maximalen Anstieg in Minute 75 nach Beginn der Studienintervention mit  $75,3 \pm 13,3$  was einem signifikanten Anstieg von 10,2 % entspricht. Die nachfolgenden Messungen können hierzu als nahezu konstant angesehen werden, mit einem Mittelwert in Minute 120 von  $74,7 \pm 14,0$ .



**Abbildung 11:** Herzfrequenz (HF)

in Schläge pro Minute über den Verlauf der Studienintervention (\* $p < 0,05$ ). Es ist ein geringer Anstieg erkennbar, der ab 45 Minuten nach Beginn der Studienintervention statistisch signifikant ist.

Das durchschnittliche Herzzeitvolumen lag vor Hyperkapnieinduktion bei  $6,2 \pm 2,0$  l/min und stieg dann kontinuierlich an (siehe Abbildung 12), mit einem maximalen Anstieg in Minute 75 auf  $7,4 \pm 2,6$  l/min ( $\cong$  Anstieg von 19,4 % zur Baseline). Dieser Anstieg war signifikant nach Beginn der Studienintervention bis zum Ende der Hyperkapniephase.



**Abbildung 12:** Herzzeitvolumen (HZV) in l/min.

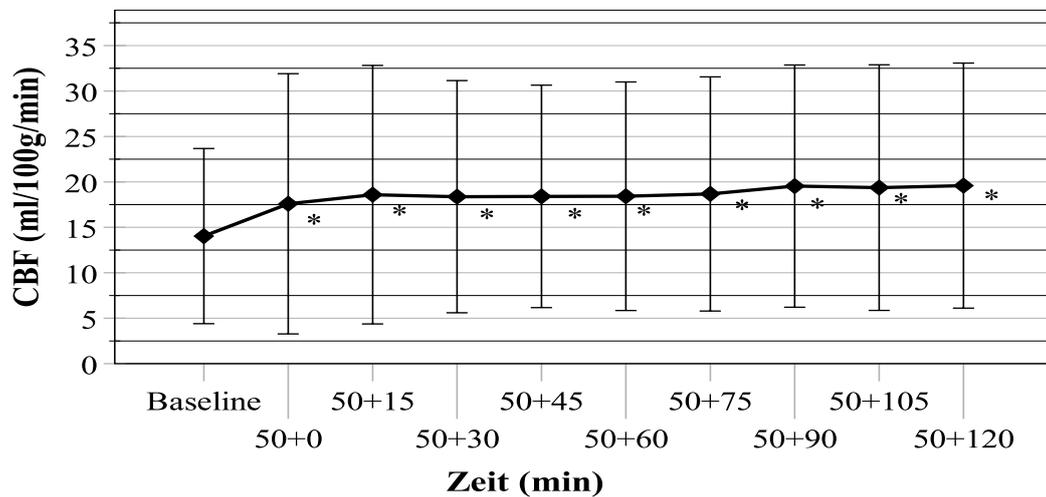
Obwohl der arterielle Mitteldruck im Verlauf der Intervention leicht abfiel, zeigt sich ein Anstieg des Herzzeitvolumens. Dieser war bereits ab dem Messzeitpunkt 50+0 nach Beginn der Hyperkapnie signifikant; \* $p < 0,05$ ).

Ferner war im intensivmedizinischen Setting zum Teil die Gabe von Katecholaminen notwendig. Hierfür wurde Noradrenalin (NA) genommen. Die durchschnittliche Rate von NA zum Ausgangszeitpunkt betrug etwa  $6,2 \pm 5,4 \mu\text{g}/\text{min}$ . Ab Minute 90 bis 120 war ein minimal höherer Verbrauch von Noradrenalin zu konstatieren mit einem Mittelwert in Minute 90 von  $6,9 \pm 6,0 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $\cong 11,3 \%$  zur Baseline). Allerdings war dieser signifikant.

### 3.6 Hirndurchblutung (CBF)

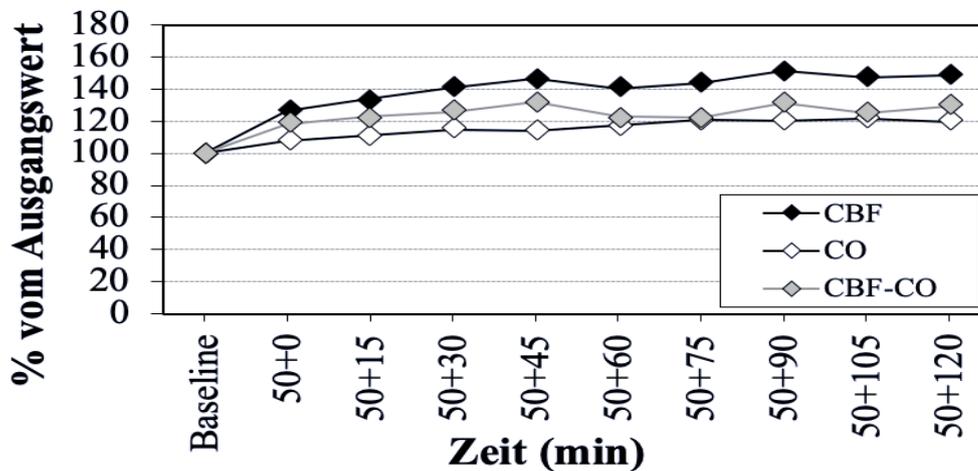
Die Messung der Hirndurchblutung erfolgte mittels Thermodilutionssonde im rechten Frontallappen und zeigte vor Induktion der Hyperkapnie im Mittel einen Wert von  $14,2 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ . Danach war (siehe Abbildung 13) ein signifikanter Anstieg über die gesamte Messzeit zu verzeichnen, mit der größten Zunahme bis zum Zeitpunkt 50+90. Hier betrug die durchschnittliche Hirndurchblutung  $19,8 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  was einer Steigerung von  $39,4 \%$  entspricht. In den nachfolgenden Messungen in Minute 105 und

120 war die Durchblutung nahezu konstant zum Zeitpunkt 50+90. In der letzten Messung nach 120 Minuten war ein Mittelwert von 19,6 ml/100g/min nachweislich.



**Abbildung 13:** Hirndurchblutung (cerebral blood flow, CBF) in ml/100g/min) in der rechten Hemisphäre.

Die Abbildung zeigt einen erheblichen Anstieg der Hirndurchblutung direkt nach Induktion der Hyperkapnie, mit einem prozentualen Anstieg von 31,7 % bis zum Messzeitpunkt 50+15 und einen weiteren kontinuierlichen Anstieg von 5,9 % bis Minute 90. Zusammenfassend ließ sich ein signifikanter Anstieg der Hirndurchblutung nach 120 Minuten Hyperkapniedauer feststellen;  $p^* < 0,05$ .



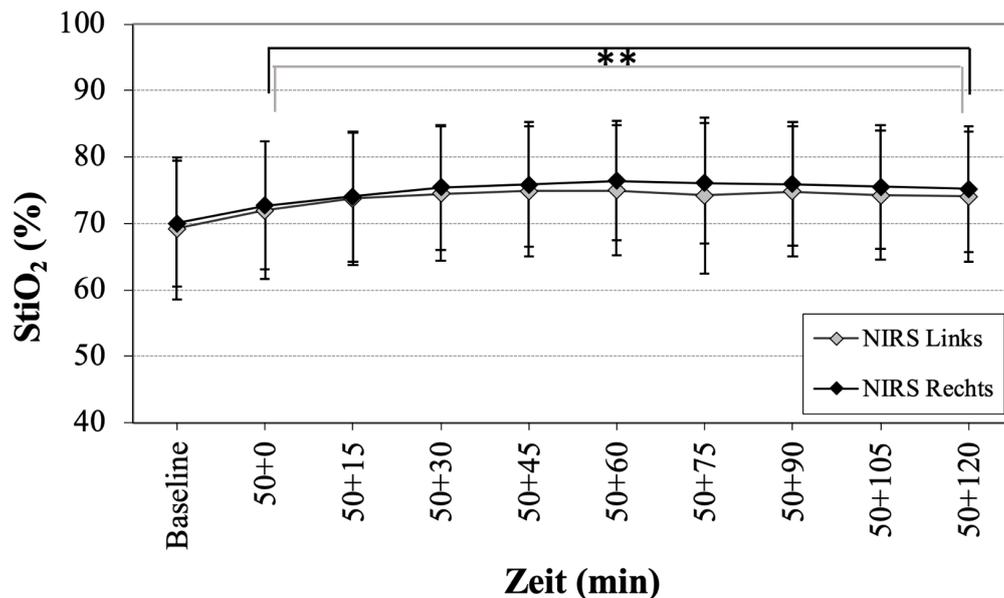
**Abbildung 14:** Anstieg des CBF nach Erhöhung des HZV korrigiert.

Um die direkte Wirkung der Hyperkapnieintervention auf das Gefäßsystem zu berechnen, wurde die Zunahme des CBF durch die gleichzeitige Zunahme des HZV korrigiert (korrigierter Anstieg des CBF =  $\Delta\text{CBF} - \Delta\text{HZV}$ ), was zu einer maximalen Nettozunahme des CBF nach 45 Minuten führte (132 % der Baseline). Danach folgte wieder eine geringe Abnahme mit einer Steigerung von 129 % am Ende des Messzeitraums (Minute 120). Aus Übersichtsgründen wurde auf eine Markierung der Signifikanz verzichtet.

### 3.7 Nicht invasive Messung der cerebralen Gewebeoxygenierung mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Der Ausgangswert der cerebralen Gewebeoxygenierung in Abbildung 15 betrug rechts 70,0 %. Hier zeigte sich nach Hyperkapnieinduktion ein kontinuierlicher Anstieg bis zum Messzeitpunkt 50+60 auf einen Mittelwert von 76,4 %, was einer Zunahme von 9,1 % entspricht. Danach war ein diskreter Abfall der Werte bis zum letzten Messpunkt 50+120 auf 75,2 % ( $\cong 107,4$  % zur Baseline) zu konstatieren. Für die linke Seite betrug der  $\text{StiO}_2$ -Ausgangswert 69,2 %. Auch hier zeigte sich, dass der maximale Anstieg nach 60 Minuten, mit einem Mittelwert von 75,0 % ( $\cong 108,4$  % zur Baseline), erreicht. Analog

zeichnete sich ein geringer Abfall der Werte bis zum Ende auf 74,0 % ( $\pm$  106,9 % zur Baseline) ab.

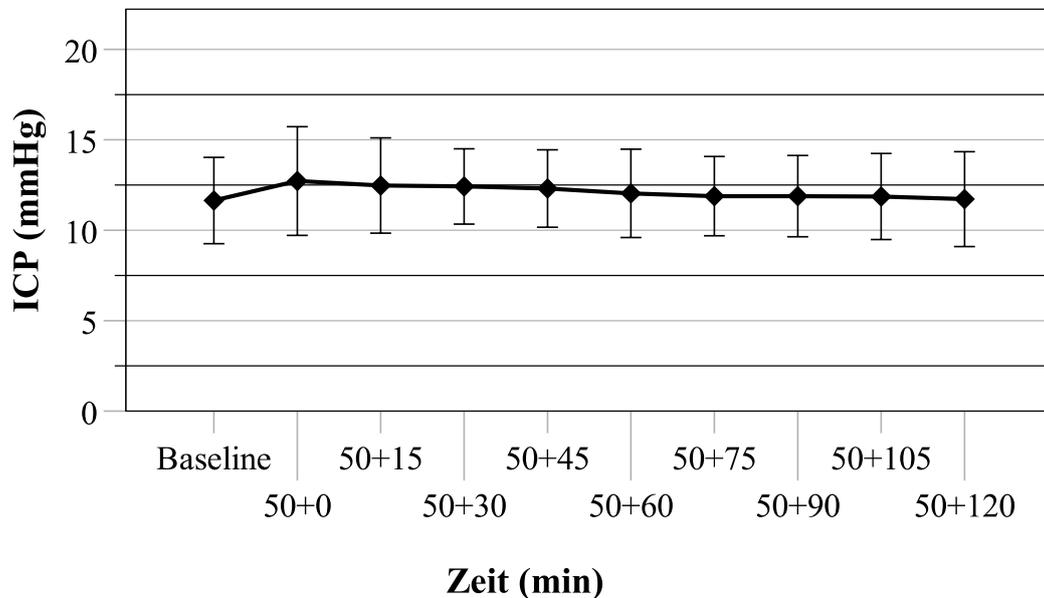


**Abbildung 15:** Cerebrale Gewebeoxygenierung (StiO<sub>2</sub>) mittels NIRS mit signifikanten Unterschieden nach Hyperkapnieinduktion (Vergleich mit Baseline-/Ausgangswert, \*p < 0,05, \*\*p < 0,01).

### 3.8 Intrakranieller Druck (ICP)

Die kontinuierliche intrakranielle Druckmessung ergab einen durchschnittlichen Ausgangs-ICP von  $11,6 \pm 2,4$  mmHg. Nach Induktion der Hyperkapnie stieg der ICP auf  $12,7 \pm 3,0$  mmHg (siehe Abbildung 16). Im Weiteren näherte sich der ICP dann wieder seinem Ausgangswert und lag am Ende nach 120 Minuten Hyperkapnie bei  $11,7 \pm 2,6$  mmHg. Ein kritisches Überschreiten des ICPs über 25 mmHg mit konsekutiven Studienabbruch war zu keinem Zeitpunkt gegeben, jedoch muss erwähnt werden, dass ein vermehrter Liquorablauf über die externe Ventrikeldrainage stattgefunden hat. Dieser

wurde allerdings in der aktuellen Studie nicht dezidiert quantifiziert und hat zu einer Kompensation der ICP-Anstiege geführt.



**Abbildung 16:** Intrakranieller Druck (ICP).

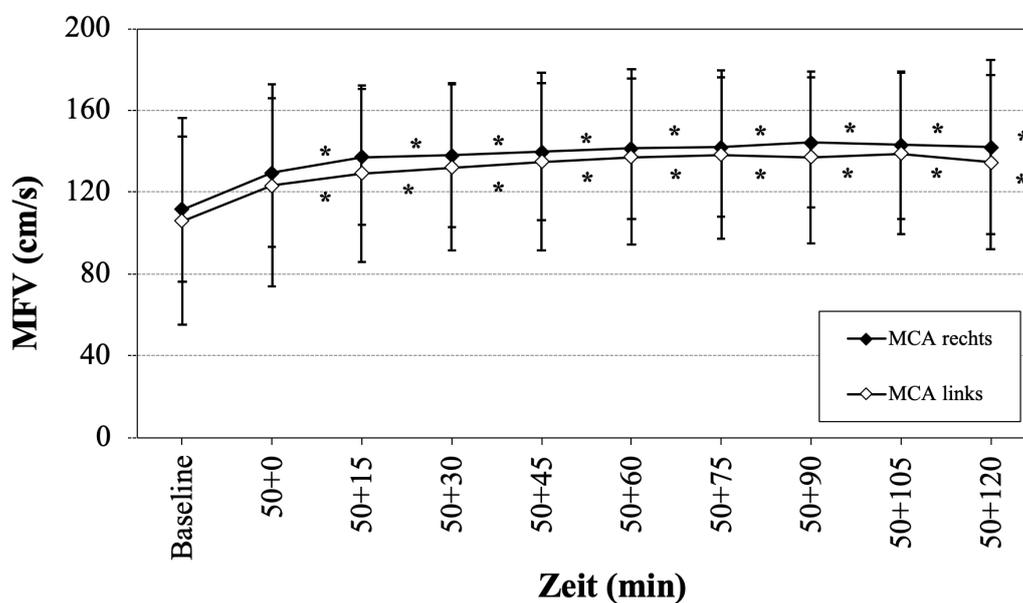
Die Abbildung zeigt den kurzfristigen, nicht signifikanten Anstieg des ICPs direkt nach Hyperkapnieinduktion und die anschließende, kontinuierliche Annäherung an den Ausgangswert.

### 3.9 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Zur Detektion von Vasospasmen erfolgte die Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten in den intrakraniellen Gefäßen (MCA - middle cerebral artery, ACA - Arteria cerebri anterior, ACI -Arteria carotis interna bds.) sowie der ACI extrakraniell bds. mittels Dopplersonographie. Zudem spricht eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten in der TCD indirekt für eine Erhöhung der Hirndurchblutung im Sinne der Deckung eines erhöhten Bedarfs, einen konstanten Gefäßdurchmesser vorausgesetzt. Da näherungsweise zugrunde gelegt werden kann, dass in den großen Gefäßstämmen wie in der A. carotis interna und dem Stamm der A. cerebri media durch die Induktion einer Hyperkapnie

keine Änderung auftritt, kann der Verlauf der TCD während der Studienintervention als zusätzliches Indiz für eine Veränderung der Hirndurchblutung gewertet werden.

Es wurden Systole, Diastole, Meanwert und der Pulsatilitätsindex notiert. Nachfolgend (Abbildung 17) sind exemplarisch die mittleren Flussgeschwindigkeiten der beiden Aa. cerebri mediae dargestellt.



**Abbildung 17:** Transkranielle Dopplersonografie (TCD) mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV = mean flow velocity) der MCA (= Arteria cerebri media) rechts und links in cm/s. Sowohl in der rechten als auch linken MCA war ein signifikanter Anstieg der Flussgeschwindigkeiten zu verzeichnen. In der rechten MCA zeigte sich ein signifikanter Anstieg nach 120 Minuten von 27,2 % zum Ausgangswert (von 111,6 cm/s auf 142,0 cm/s) und in der linken MCA ein signifikanter Anstieg nach 120 Minuten von 27,4 % zum Ausgangswert (105,8 cm/s auf 134,8 cm/s); \*p < 0,05.

Vor Hyperkapnieinduktion wurde eine durchschnittliche mittlere Flussgeschwindigkeit von  $111,6 \pm 35,5$  cm/s für die MCA rechts gemessen. Danach zeigte sich ein sukzessiver,

signifikanter Anstieg 90 Minuten nach Beginn der Studienintervention um 29,3 % auf  $144,4 \pm 31,7$  cm/s, mit geringem Abfall in der Minute 105 und 120 ( $143,1 \pm 36,2$  cm/s und  $141,9 \pm 42,6$ ).

Für die linke MCA wurde eine mittlere Ausgangs-Flussgeschwindigkeit von  $105,8 \pm 50,6$  cm/s ermittelt. Hier zeigte sich ebenso ein signifikanter Anstieg mit einem Maximum zum Zeitpunkt 50+105  $139,0 \pm 39,4$  cm/s ( $\cong$  einem signifikanten Anstieg von 31,4 % zum Ausgangswert) und ein nachfolgender nicht signifikanter Abfall der TCD-MW-Werte bis zum Ende auf  $134,7 \pm 42,7$  cm/s.

### **3.10 Vasospasmus**

Bei 10 Patienten (83,3 %) wurde aufgrund erhöhter Flusswerte im TCD eine diagnostische Nachangiographie im Verlauf durchgeführt, wobei sich bei 8 Patienten (66,7 %) ein Vasospasmus zeigte, welcher mit Spasmolyse (Nimodipinapplikation) behandelt wurde. Bei zwei Patienten ließen sich im späteren Verlauf leichte Sekundärfarkte (partiell linkes MCA – und rechtes ACA – Territorium) nachweisen; beide Patienten waren mittels Coil versorgt. Ein Patient mit primärem Infarkt im rechten, temporalen Medialstromgebiet entwickelte im Verlauf der Behandlung ausgedehnte, territoriale Infarkte in den MCA-Territorien beidseits.

### **3.11 GCS und GOS**

Im Durchschnitt lag der klinische Schweregrad nach Hunt/Hess bei 4 und einem initialen GCS von 9 (siehe Tabelle 7). Die mittlere intensivmedizinische stationäre Aufenthaltsdauer betrug  $24,6 \pm 6,0$  Tage. Elf Patienten wiesen einen primären Hydrocephalus auf, welcher entsprechend mit einer EVD versorgt wurde.

Eine dauerhafte Liquorableitung mittels Shunt-Anlage benötigten 33,3 % (4) der Patienten. Das Outcome nach der GOS betrug im Mittel  $3,6 \pm 1,4$ . Zwei Patienten starben, einer an Nachblutungen aus einem endovaskulär verschlossenen Aneurysma außerhalb

des Studienverfahrens und der andere an ausgedehnten Infarkten in beiden MCA-Territorien.

		Hunt/Hess	GCS Initial	Aufenthalt (Tage)	Prim. Hydrocephalus	EVD	Shunt	GOS (6 Monate)
Pat-ID	1	4	9	16	1	1	0	1
	2	5	3	24	1	1	0	3
	3	5	3	13	1	1	0	1
	4	3	5	23	1	1	0	4
	5	5	3	23	1	1	0	4
	6	3	3	26	1	1	1	3
	7	4	14	25	1	1	1	5
	8	3	14	27	1	1	0	4
	9	4	15	30	1	1	1	5
	10	4	15	35	1	1	0	5
	11	5	6	23	0	1	1	3
	12	3	13	30	1	1	0	5

**Tabelle 7:** Klinische Schweregradeinteilung nach Hunt und Hess, Glasgow Coma Scale (GCS), externe Ventrikeldrainage (EVD). Das Outcome nach 6 Monaten erfolgte nach Glasgow Outcome Scale (GOS).

## 4 Diskussion

Der Verlauf der aneurysmatischen SAB ist gekennzeichnet von einer Abfolge unterschiedlicher ischämischer Episoden, wie in der Einleitung (1.3 Pathophysiologie, 1.7 Vasospasmus und 1.7.1 sekundäre Ischämien) bereits beschrieben. Das Projekt bezieht sich auf das Phänomen der sekundären Ischämie, die typischerweise einige Tage nach der Aneurysmaruptur auftritt. Die sekundäre Ischämie ist ein negativer Einflussfaktor für den klinischen Verlauf und – anders als Einflussfaktoren in der Frühphase der Erkrankung – potenziell therapeutisch beeinflussbar. Ihre Genese ist unklar und höchstwahrscheinlich multifaktoriell [102, 106]. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum medikamentöse Therapieversuche gegen einzelne pathophysiologische Einflussfaktoren in den vergangenen Jahrzehnten nicht erfolgreich waren.

Als prominentestes Beispiel kann hier der Endothelin-A Antagonist Clazosentan genannt werden, der obwohl sehr vielversprechend in vorbereitenden Studien, in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien nicht zu einer klinischen Besserung der klinischen Erholung führte und die Inzidenz von sekundären Infarkten nicht reduzieren konnte [95, 96, 122, 123]. Es kann sogar mit einer gewissen Berechtigung gesagt werden, dass die Prognose trotz erheblichen Forschungsaufwands in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich gebessert werden konnte. Sogar die Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung des Calcium-Antagonisten Nimodipin beruht auf einer einzigen britischen klinischen Studie aus den 1980er Jahren, einer Zeit, in der es noch keine Intensivmedizin und intensivmedizinische Betreuung von SAB-Patienten gab, die annähernd heutigen Standards entsprach [124, 125]. Auch endovaskuläre Verfahren der Aneurysmabehandlung sowie die Behandlung verzögerter Vasospasmen waren damals noch nicht verfügbar, so dass zumindest Zweifel angebracht werden können, dass dieses Medikament heute noch einen signifikanten Benefit in einer klinischen Studie erreichen könnte.

#### **4.1. Rationale der Hyperkapniebehandlung nach SAB**

Wie aus den vorangehenden Ausführungen ersichtlich wird, existiert im Moment kein allgemein akzeptiertes und unumstrittenes Verfahren zur Behandlung und Prophylaxe der sekundären Ischämien nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.

Das Gesamtprojekt zielt darauf ab, in dieser Phase der kritisch reduzierten Hirndurchblutung diese zumindest temporär zu erhöhen. Nachdem in den vergangenen Jahrzehnten vielfache Versuche gescheitert sind, durch Beeinflussung einzelner pathophysiologischer Aspekte eine Verbesserung des Outcomes dieses vulnerablen Patientenkollektivs zu erreichen und erkennbar geworden ist, dass es sich bei der sekundären Ischämie nach SAB um ein multifaktorielles Geschehen handelt, zielt dieses Projekt auf eine Beeinflussung der gemeinsamen Endstrecke ab. Diese besteht aus der kritisch reduzierten Hirndurchblutung und der daraus resultierenden Energiedepression, die letztlich zu einem Zusammenbruch der Zellfunktionen sowie des Membranpotenzials und in einer Überladung der Nerven- und Gliazellen mit Calciumionen mit folgendem ischämischen Zelltod führt [126].

Es ist seit langem bekannt, dass die Reaktivität der Hirndurchblutung auf Änderungen des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruck – ein basaler und evolutionär hoch konservierter physiologischer Regelmechanismus – auch nach schwerer SAB erhalten ist [115]. In einer vorangegangenen Hyperkapnie-Phase-1-Studie konnte gezeigt werden, dass der CBF bei Patienten mit aneurysmatischer, hochgradiger SAB durch intermittierende, kontrollierte Hyperkapnie erhöht werden kann. In dieser vorangehenden Phase-1-Studie wurde eine Erhöhung des CBF während der sequenziellen Erhöhung des arteriellen CO<sub>2</sub>-Wertes beobachtet. Nach dem Zurücksetzen des Beatmungsgerätes auf die Ausgangsparameter, konnte eine langsame Rückkehr auf die CBF-Werte vor der Hyperkapnieinduktion ohne negativen Rebound-Effekt festgestellt werden. Diese Daten legen nahe, dass der therapeutische Ansatz durch eine längere Hyperkapniedauer verlängert und somit noch besser genutzt werden kann [116, 117].

Diese Studie wurde deshalb als Dosisoptimierungsstudie konzipiert, um den Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem der CBF ein Maximum erreicht. Dies geschah mit dem Wissen, dass längerfristige Veränderungen des PaCO<sub>2</sub>, z.B. bei Aufhalten in größeren Höhen oder

bei Patienten mit Erkrankungen des Gasaustauschs zu einer Adaptation führen und unter der Annahme, dass auch bereits nach kurzen Intervallen nach einer maximalen Erhöhung des CBF Puffermechanismen in Blut und Liquor zu Anpassungsmechanismen führen können, die nach Beendigung der temporären Hyperkapnie einen negativen Rebound-Effekt bewirken können [127-129]. Das bestätigte sich in der aktuellen Studie. Dies ergab sich sowohl in Bezug auf den direkt im Hirngewebe per Thermodilution gemessenen CBF als auch durch die bilateral per NIRS gemessene Sauerstoffsättigung im Hirngewebe, die nach einem Maximum wieder einen leichten aber reproduzierbaren Rückgang erkennen lassen.

Die optimale Hyperkapniedauer scheint bei 45 Minuten zu liegen. Nach längerer, therapeutisch induzierter Hyperkapnie besteht die Gefahr, dass eine Rückführung der Beatmung auf Werte vor der Hyperkapnie einen negativen Rebound-Effekt verursacht, der dann zum umgekehrten Phänomen, nämlich einer Reduktion des CBF führt, welcher in dieser Situation der kritischen Hirndurchblutung unter die ischämische Schwelle rutschen könnte.

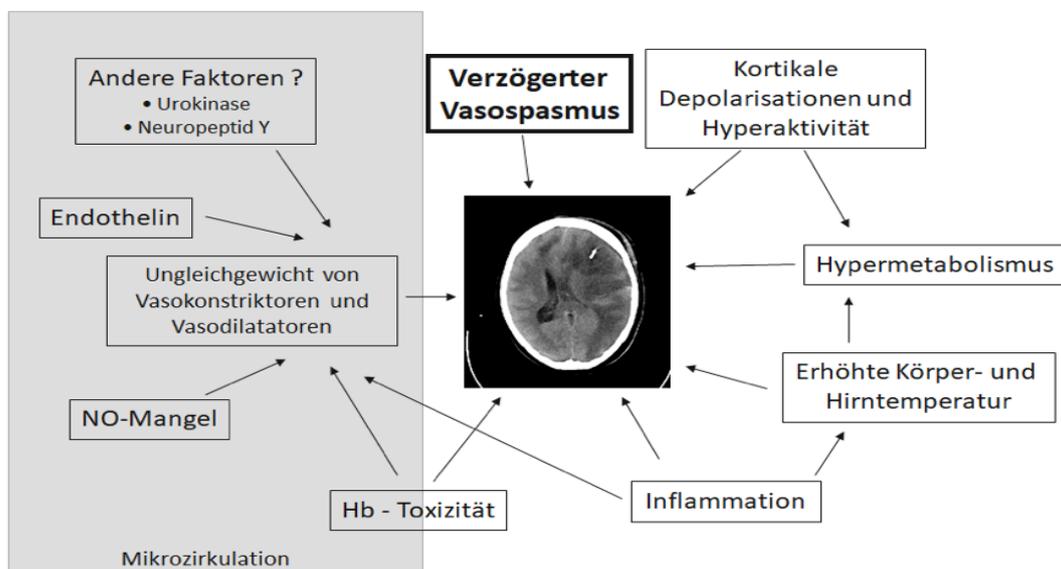
Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer insgesamt schlechten Prognose. Ihr Verlauf ist durch seriell auftretende, ischämische Ereignisse gekennzeichnet. Unmittelbar nach dem Zerreißen des Aneurysmas nimmt der zerebrale Perfusionsdruck (CPP, cerebral perfusion pressure) aufgrund eines plötzlichen Anstiegs des ICP ab, was zu einer Verringerung des CBF und einer globalen Malperfusion führt. Gleichzeitig oder kurz danach wurde eine diffuse frühe arterielle Vasokonstriktion beobachtet, die zum anhaltenden Perfusionsdefizit im Frühstadium der SAB beiträgt [130-132]. Nach einem Intervall von einigen Tagen (typischerweise 4 bis 10 Tag nach Aneurysmaruptur) tritt bei bis zu 70 % aller Patienten ein verzögerter zerebraler Vasospasmus auf, eine Engstellung von proximalen Gefäßstämmen, möglicherweise kombiniert mit zusätzlichen distalen Gefäßspasmen [91, 133]. Insbesondere Patienten mit einem initial schlechten klinischen Zustand und großen Blutmengen im Subarachnoidalraum neigen dazu, derartige Vasospasmen und verzögerte zerebrale Ischämien zu entwickeln [43, 134, 135]. Letztere entwickeln sich bei etwa 30 % aller SAB-Patienten [97].

Bis heute hat sich kein einzelnes Medikament oder anderweitige Therapie als zweifellos wirksam erwiesen, um das Risiko für DCI zu verhindern oder zu behandeln. Lediglich die orale Gabe von Nimodipin (Kalziumantagonist) erwies eine signifikante Risikoreduktion für verzögerter Hirninfarkte als auch eine Verbesserung des Outcomes [136-139]. Jedoch ist eine orale Gabe häufig nicht möglich bei klinisch schwerst betroffenen Patienten. Die intraarterielle Gabe von Nimodipin sowie die Möglichkeit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) stellen weitere Therapieversuche gegen den cerebralen Vasospasmus (CVS) dar, welche jedoch ebenso keine durchgreifenden Therapieoptionen gegen das Auftreten der DCI darstellen. Sie stehen somit eher als zusätzliche, individuelle Therapieansätze ohne eindeutige medizinische Evidenz hinsichtlich der Verhinderung von Infarkten oder der positiven Beeinflussung des neurologischen Outcomes zur Verfügung [140-143]. Die einmalige intraventrikuläre oder intrazisternale Gabe von Nimodipinpartikeln in Retardform (EG-1962) war vor kurzem Gegenstand einer multinationalen multizentrischen Studie [144-146]. Die neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg hat sich an dieser Studie beteiligt. Diese wurde aber aufgrund der fehlenden Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen (persönliche Korrespondenz und Einsicht in die vorläufigen Daten).

Der verzögerte Vasospasmus wird durch eine Vielzahl an Pathomechanismen, unter anderem durch eine endotheliale Dysfunktion, strukturelle Veränderungen an der Gefäßwand sowie entzündliche Prozesse, verursacht [147-153]. Verschiedene klinische und experimentelle Studien haben verschiedene Ansätze zur Verhinderung von Vasospasmus untersucht [154-157]. Aber auch anfangs vielversprechende Versuche mit Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten, die schließlich durchaus erfolgreich bei der Behandlung von Vasospasmus waren, verhinderten DCI nicht und verbesserten das klinische Ergebnis nicht [122, 123].

Auch die verzögerte Ischämie (DCI) ist ein multifaktorielles Phänomen, bei welcher der verzögerte zerebrale Vasospasmus einer von mehreren Faktoren in der Entstehung sein dürfte. Kortikale elektrische Hyperaktivität mit erhöhtem Energieaufwand, ein gestörtes Gleichgewicht lokaler vasodilatatorischer und vasokonstriktiver parakriner Faktoren und eine mögliche primäre Stoffwechselstörung tragen zu einer ischämischen Schädigung bei (siehe Abbildung 18). Letztendlich führen diese Faktoren zu einer Fehlanpassung der

Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffbedarfs im Gehirngewebe, was zu einem Abbau des aeroben Stoffwechsels, einem Abbau der Energiespeicher und einer terminalen Depolarisation von Neuronen und Gliazellen führt [153, 158]. Aus pathophysiologischer Sicht handelt es sich bei einer verzögerten Ischämie nach SAB eher um eine langsam auftretende Malperfusion als um eine plötzliche und vollständige Ischämie. Der Energieverbrauch dürfte daher ebenfalls allmählich steigen [159-161].



**Abbildung 18:** Pathophysiologie der DCI (Delayed cerebral ischaemia), schematische Darstellung einiger, unterschiedlicher Einflussfaktoren, welche im Zusammenhang mit der Entstehung DCI stehen (erstellt von Herr Professor T. Westermaier).

Das Grundprinzip der intermittierenden kontrollierten Hyperkapnie besteht darin, einen kritisch reduzierten CBF vorübergehend zu erhöhen, damit sich die Energiespeicher erholen können. Es ist seit langem gezeigt worden, dass die zerebrale Autoregulation des arteriellen Blutdrucks nach schwerer aneurysmatischer SAB gestört ist. Die Reaktivität auf Änderungen des arteriellen Partialdrucks von Kohlendioxid ( $\text{PaCO}_2$ ) bleibt jedoch erhalten [113, 115, 162, 163]. Ein erhöhter  $\text{PaCO}_2$  hat möglicherweise keine Auswirkung

auf den CBF und Gefäßdurchmesser im Frühstadium nach SAB, wie 2014 von Friedrich und Mitarbeitern veröffentlicht [164]. Für die chronische Phase wurde jedoch in der vorangegangenen Studie ein in hohem Maße reproduzierbarer Anstieg der Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes ( $\text{StiO}_2$ ) und des CBF bei gestufter Hyperkapnie nachgewiesen. Dieser Effekt war während eines angiographisch nachgewiesenen Vasospasmus noch reproduzierbar, was darauf hindeutet, dass das Konzept der maximalen peripheren Gefäßerweiterung stromabwärts des Vasospasmus in Hirngefäßstämmen möglicherweise überdacht werden muss und gleichzeitig Raum für eine therapeutische Intervention bietet.

Die frühere Phase-1-Studie hat nicht nur den Nachweis des Prinzips ohne nennenswerte negative Nebenwirkungen gezeigt, sondern auch eine überraschende Verringerung der Inzidenz von DCI sowie einen relativ günstigen Outcome [116, 117].

Aufgrund dieser bisherigen Ergebnisse erscheint es absolut sinnvoll, dieses Verfahren hinsichtlich seiner therapeutischen Wirkung zu bewerten. Bisher liegen jedoch keine Daten zur idealen Dauer von Hyperkapnie zur CBF-Steigerung und Sauerstoffanreicherung des Gehirngewebes vor. Aus physiologischer Sicht müssen diese positiven Effekte nur vorübergehender Natur sein, da Puffermechanismen in Blut und Liquor, die über das Enzym Carboanhydrase verbunden sind, eine Anpassung an langfristige Veränderungen von  $\text{CO}_2$  auslösen [165, 166].

Aus der Höhenforschung ist bekannt, dass Bergsteiger während des Aufstiegs anfangen zu hyperventilieren, was zu einer Abnahme des CBF führt. Akklimatisierungsprozesse führen je nach Höhe, nach mehreren Stunden oder Tagen zu einer Normalisierung der Atmung und physiologischen Parameter [127]. Dies ist jedoch nicht der Zeitrahmen, der für die besonderen Bedürfnisse unseres Patientenkollektivs von Interesse ist. Im Gegensatz zu unserem Studienprotokoll treten die Auswirkungen in großer Höhe und deren Auswirkungen auf den CBF nicht in Sekunden oder Minuten, sondern innerhalb von Stunden und Tagen während des Aufstiegs auf.

Ein zusätzlicher Faktor ist der niedrigere Sauerstoffpartialdruck in großer Höhe, der zu Hypoxie führt. Daher sind die Daten nicht mit normoxischen Bedingungen auf einer Intensivstation vergleichbar. Anpassungsmechanismen an langfristige Hyperkapnie, z.B.

Puffer im Liquor cerebrospinalis oder im Blut über das Enzym Carboanhydrase sind bisher im Menschen noch nicht in Studien untersucht wurden. Änderungen vom pH-Wert im extrazellulären Raums des Gehirns als Regulator der zerebrovaskulären Reaktion auf CO<sub>2</sub> wurden bereits ab den 1970-er Jahren diskutiert [167]. Studienergebnisse einer mehrstündigen Hyperventilation auf den CBF bei gesunden Freiwilligen zeigten zunächst eine deutliche Reduzierung des CBF um 40 %. Nach 4 Stunden Hypokapnie stieg jedoch der CBF-Wert allmählich wieder auf 90 % des Ausgangswertes an [168, 169].

Die vorherigen Ergebnisse einer abgestuften Hyperkapnie nach aneurysmatischer SAB [116, 117] zeigten nach 15 Minuten eine anhaltende Wirkung auf CBF und St*i*O<sub>2</sub> ohne negativen Rebound-Effekte oder unerwünschte Ereignisse.

Die Ergebnisse dieser Hyperkapnieintervention nach SAB zeigen, dass die Baselinewerte der aufgenommenen Parameter im Normbereich lagen. In dieser Studie erreichten CBF und St*i*O<sub>2</sub> bei kontinuierlicher Hyperkapnie von 50 bis 55 PaCO<sub>2</sub> über 120 Minuten Spitzenwerte nach 75 Minuten bzw. 60 Minuten. Daher scheinen auf den ersten Blick 60 bis 75 Minuten die ideale Dauer für den höchsten Behandlungsnutzen zu sein. Ferner fanden wir, wie bereits in der ersten Phase der Hyperkapniestudie, einen nicht signifikanten Unterschied zwischen der rechten und linken Hemisphäre. Ursächlich hierfür ist die subarachnoidale Blutverteilung, insbesondere in den beiden Frontallappen, da die NIRS die Anwesenheit von Hämoglobin misst. Jedoch verringert die länger durchgeführte und kontinuierliche Hyperkapnieperiode über den Zeitraum von zwei Stunden die Anfälligkeit für falsch negative Messungen deutlich [116].

Das HZV, welches zu 15 % für die Gehirnversorgung beansprucht wird, nimmt ebenso wie der CBF zu und führt zu einer besseren Versorgung des Gehirns. In Bezug auf die Erhöhung des Herzzeitvolumens bei längerer Hyperkapnie müssen die Ergebnisse korrigiert werden, um die höchste intrinsische Wirkung auf Gehirngefäße zu berechnen. Infolge einer gestörten zerebralen Autoregulation nach SAB, kann eine systematische Erhöhung des Herzzeitvolumens allein, z.B. über die Anwendung von Katecholaminen, zu einer Erhöhung des CBF führen. Bei Anpassung der CBF-Ergebnisse an Herzzeitvolumenmessungen war der durch Hyperkapnie verursachte Nettoanstieg des CBF bereits 45 Minuten nach Beginn des Interventionszeitraums am höchsten. Angesichts der statistisch signifikanten Erhöhung des Herzzeitvolumens nach 60

Minuten, bei anhaltender Hyperkapnie erscheint eine anhaltende therapeutische Hyperkapnie nach Erreichen ihrer maximalen Wirkung auf den CBF nicht ratsam. Anpassungsmechanismen und negative kardiale Effekte bergen die Gefahr eines negativen Rebound-Effekts mit einem sekundären Abfall des CBF unter das Ausgangsniveau.

Bei 66,7 % der Patienten war ein angiographischer Vasospasmus nachweislich, dennoch trat erfreulicherweise nur bei einem Patienten eine DCI auf, welcher nach 6 Monaten mit einem GOS von 4 untersucht wurde. Leider verstarben zwei Patienten noch während der Behandlung auf der Intensivstation. Darüber hinaus war das Outcome nach 6 Monaten bei 33,3 % der Patienten mit einem positivem GOS von 5 ermittelt. Unter Berücksichtigung des kleinen Patientenkollektivs ist dies jedoch kritisch zu bewerten.

Eine suffiziente Analyse des Liquors war aufgrund des geringen Datenpools nicht möglich. Ursächlich hierfür war, dass die Abnahme des Liquors während der Intervention häufig nicht möglich war.

#### **4.2. Limitationen der Studie**

Neben den kleinen Patientenkollektiv sind weitere Limitationen der Studie die angewendeten messtechnischen Verfahren. Die regionale Messung des CBF erfolgte mittels Thermodilutionssonde. Dieses invasive Prinzip basiert darauf, dass die Wärmeableitung im Hirngewebe gemessen und als Indikator für den Blutfluss genutzt wird [170]. Es handelt sich hierbei um ein gut validiertes und sehr genaues Messverfahren, das sogar absolute Werte der Hirndurchblutung liefert. Allerdings unterliegen die Basiswerte einer nicht geringen Varianz, was sich durch die genaue Lage der Sondenspitze, die unterschiedliche Durchblutung von Kortex und subkortikalem Marklager und durch die interindividuelle Varianz der Hirndurchblutung bei den einzelnen Patienten am jeweiligen Tag nach SAB erklärt. Der allgemein bekannte und meist zitierte Wert von 55 ml Blut pro 100 g Hirngewebe pro Minute ist ein Durchschnittswert bei gesunden Patienten [8]. Neben individuellen unterschieden ist der Wert bei Sondenlage im Marklager niedriger, genauso im Falle eine zerebralen Vasospasmus, wenn dieser jenseits der Kompensationsgrenze ist. Zudem ist dieser Wert

angesichts der herabgesetzten oder sogar fehlenden Autoregulation nach schwerer SAB abhängig vom arteriellen Blutdruck. Ferner ist die Thermodilutionsmessung methodenbedingt lediglich eine punktuelle Messung mit einem beschränkten, relativ kleinen Messvolumen (in unserem Fall rechts frontal im Grenzstromgebiet der A. cerebri media und der A. cerebri anterior) von nur 0,3 ml [171]. Es wäre also denkbar, dass eine Erhöhung des CBF in diesem Messbereich auf Kosten anderer Hirnareale erfolgt.

Dieser als „Steal-Phänomen“ bezeichnete Mechanismus ist insbesondere relevant, wenn andernorts Gefäßstenosen vorliegen [172-174]. Genau dies kann nach einer SAB der Fall sein. Nach allgemeiner Ansicht ist das Gefäßsystem distal von segmentalen Vasospasmen der großen Gefäße maximal dilatiert und durchblutungsfördernden Maßnahmen nicht zugänglich. Eine Erhöhung der Durchblutung in einem nicht-spastischen Gefäßbezirk könnte also zur Folge haben, dass in einem anderen, kritischen, Stromgebiet die Durchblutung durch eine temporäre Hyperkapnie unter die Ischämieschwelle gerät und sich ein Infarkt entwickelt. Um dies auszuschließen war es notwendig, weitere Messverfahren zu implementieren. Ideal wäre eine intrazerebrale Messung in allen 6 supratentoriellen Gefäßterritorien.

Die bekannten bildgebenden Verfahren zur CBF-Messung (u.a. Xenon-Ct, PET und SPECT) ermöglichen hingegen keine kontinuierliche Messung und stellen eine Momentaufnahme dar und sind mit einem zusätzlichen Transport des Patienten zur Untersuchung verbunden [2]. Alle diese Maßnahmen sind bei dem kritischen Patientengut ethisch nicht vertretbar. Deshalb wurde auf indirekte Methoden zurückgegriffen. Dies waren die transkutane Messung der  $\text{StiO}_2$  mittels NIRS und die transkraniale Dopplersonographie. Beide Messmethoden haben den Vorteil, dass sie komplett nicht-invasiv sind. Die NIRS-Messung ist eine kontinuierliche Messung direkt am Patientenbett und zeigt bei konstanter Sauerstoffzufuhr wie es in dieser Studie der Fall war, kontinuierlich relative Veränderungen des CBF auf.

Die transkraniale Dopplersonographie ist ein diskontinuierliches Verfahren, das im Rahmen der Intervention alle 15 Minuten durchgeführt wurde. Hierbei können alle Gefäßstämme abgegriffen werden (A. carotis interna, A. cerebri media und A. cerebri anterior sowie A. basilaris). Somit ist ein Rückschluss auf alle Gefäßterritorien möglich. Was diese Methode nicht leisten kann, ist die Messung in kleinen Gefäßen oder die

Durchblutung im Gewebe. Das bedeutet, dass ein Anstieg des CBF in der direkten Thermodilutionsmessung bei konstanten TCD-Werten ein Steal-Phänomen bedeuten würde. Genau das Gegenteil wurde aber beobachtet. In allen Gefäßterritorien stieg der Fluss in der transkraniellen Dopplersonographie ungefähr proportional zum Anstieg des intraparenchymal gemessenen CBF an. Das bedeutet zunächst, dass es durch die temporäre Hyperkapnie zu einem Anstieg des CBF kommt, der nicht im Sinne eines Steal-Phänomens auf Kosten anderer Hirnareale geht.

Die aus ethischen Gründen notwendige Co-Implementation nicht-invasiver, indirekter Messmethoden gibt sekundär jedoch die Möglichkeit zu weiteren Aussagen über die Hyperkapnie als therapeutische Maßnahme, bis hin zu basalen physiologischen Erkenntnissen.

1. Die temporäre Hyperkapnie resultiert in einer globalen Erhöhung des CBF in allen Territorien.
2. Auch in spastischen Gefäßabschnitten – diese wurden durch die TCD-Messungen bestimmt – ist eine Erhöhung des CBF zu verzeichnen.
3. Die Erhöhung des CBF führt auch zu einer hoch reproduzierbaren Erhöhung der zerebralen Sauerstoffversorgung, nicht-invasiv gemessen über bifrontal platzierte NIRS-Sonden.
4. Die allgemeine Annahme, dass distal von segmentalen Vasospasmen eine maximale Dilatation kleiner Gefäße besteht, die therapeutisch nicht zu beeinflussen ist, muss anhand der Beobachtungen in dieser Studie sehr stark angezweifelt werden.

## **5 Zusammenfassung**

Als Ergebnis dieser Dosisoptimierungsstudie kann eine am besten geeignete Dauer einer kontrollierten Hyperkapnie von 45 Minuten, hinsichtlich der CBF-erhöhenden Wirkung und der Sicherheit der Patienten, festgehalten werden. In Anbetracht der Tatsache, dass eine vollständige Normalisierung der kardialen und physiologischen Parameter einige Stunden nach Rückkehr zu den Beatmungsgrundparametern erreicht wird, ist es möglicherweise noch vorteilhafter, die CO<sub>2</sub>-Intervention mit höherer Frequenz zu wiederholen, obgleich dies in der aktuellen und der vorangegangenen Studie nicht explizit getestet wurde.

Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einer kontrollierten Hyperkapnie von 45 Minuten im Abstand von 12 Stunden und einem größeren Patientenkollektiv wäre deshalb der nächste Schritt, um die therapeutische Wirksamkeit dieser Methode bei Patienten mit aneurysmatischer SAB weiter zu bewerten.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Drenckhahn, D., Waschke, J., , *Taschenbuch Anatomie* Vol. 1. Auflage. 2008: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
2. Schwab, S., Schellinger P., Werner C., Unterberg A., Hacke W., , *Neurointensiv.* Vol. 2. Auflage. 2012: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
3. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage.* Lancet, 2007. **369**(9558): p. 306-18.
4. Rinkel, G.J., et al., *Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography.* Lancet, 1991. **338**(8773): p. 964-8.
5. van der Schaaf, I.C., et al., *Venous drainage in perimesencephalic hemorrhage.* Stroke, 2004. **35**(7): p. 1614-8.
6. Siewert J.R., S.H.j., *Chirurgie.* Vol. 9. Auflage. 2012: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
7. Spendel, M., *Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen.* Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2008. **9**(2): p. 20-30.
8. Moskopp D., W.H., *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk.* Vol. 2. Auflage. 2014: Schattauer, Stuttgart.
9. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.* Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
10. Raabe A, S.V., Schmiedek P et al. , *Empfehlungen zum Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen.* Zentralbl. Neurochir 2005. **66**: 79–91.

11. Bederson, J.B., 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**(11): p. 2742-50.
12. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
13. Biller, J., et al., *Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Young-Adults*. Neurosurgery, 1987. **21**(5): p. 664-667.
14. Juvela, S., *Risk factors for multiple intracranial aneurysms*. Stroke, 2000. **31**(2): p. 392-7.
15. Qureshi, A.I., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2001. **49**(3): p. 607-12; discussion 612-3.
16. Isaksen, J., et al., *Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(2): p. 185-7.
17. Ohkuma, H., et al., *Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Aomori, Japan*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 96-100.
18. Inci, S. and R.F. Spetzler, *Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis*. Surg Neurol, 2000. **53**(6): p. 530-40; discussion 540-2.
19. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke, 2005. **36**(12): p. 2773-80.
20. Wermer, M.J., et al., *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis*. Stroke, 2007. **38**(4): p. 1404-10.
21. Gaist, D., et al., *Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark*. BMJ, 2000. **320**(7228): p. 141-5.

22. Mokri, B., *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion*. Neurology, 2001. **56**(12): p. 1746-8.
23. Greenberg, M.S., *Handbook of neurosurgery*. Vol. 8. Auflage. 2016: Thieme Medical Publishers, New York.
24. Exo, J., et al., *Emergency treatment options for pediatric traumatic brain injury*. Ped Health, 2009. **3**(6): p. 533-541.
25. Pschyrembel. *Monroe-Kellie-Doktrin*. pschyrembel.de; Available from: <https://www.pschyrembel.de/Monro-Kellie-Doktrin/KOPQB/doc/>.
26. Piek, J., *Neurochirurgische Intensivmedizin: Basiswissen für Medizin und Pflege*. Vol. 4. Auflage. 2017, W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, Germering/München.
27. Fujii, M., et al., *Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research*. Transl Stroke Res, 2013. **4**(4): p. 432-46.
28. Yuksel, S., et al., *Early brain injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: emphasis on cellular apoptosis*. Turk Neurosurg, 2012. **22**(5): p. 529-33.
29. Macdonald, R.L., *Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(1): p. 44-58.
30. Macdonald, R.L. and T.A. Schweizer, *Spontaneous subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 2016.
31. Czorlich, P., et al., *Terson syndrome in subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and traumatic brain injury*. Neurosurg Rev, 2015. **38**(1): p. 129-36; discussion 136.
32. Seif, G.I., et al., *Incidence, morbidity, and mortality of Terson syndrome in Hamilton, Ontario*. Can J Neurol Sci, 2014. **41**(5): p. 572-6.
33. Sung, W., et al., *Terson's syndrome as a prognostic factor for mortality of spontaneous subarachnoid haemorrhage*. Acta Ophthalmol, 2011. **89**(6): p. 544-7.

34. Stienen, M.N., et al., *Terson haemorrhage in patients suffering aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective analysis of 60 consecutive patients*. Clin Neurol Neurosurg, 2012. **114**(6): p. 535-8.
35. Fountas, K.N., et al., *Terson hemorrhage in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predisposing factors and prognostic significance*. J Neurosurg, 2008. **109**(3): p. 439-44.
36. Murthy, S.B., et al., *Neurogenic Stunned Myocardium Following Acute Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Practical Considerations*. J Intensive Care Med, 2015. **30**(6): p. 318-25.
37. Garg, R. and B. Bar, *Systemic Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. **17**(1): p. 7.
38. D'Souza, S., *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. J Neurosurg Anesthesiol, 2015. **27**(3): p. 222-40.
39. Degen, L.A., et al., *Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2011. **42**(6): p. 1546-9.
40. Rosen, D.S. and R.L. Macdonald, *Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review*. Neurocrit Care, 2005. **2**(2): p. 110-8.
41. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.
42. Teasdale, G.M., et al., *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(11): p. 1457.
43. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.

44. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, 2006. **59**(1): p. 21-7; discussion 21-7.
45. Wilson, D.A., et al., *A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale*. Neurosurgery, 2012. **71**(4): p. 869-75.
46. Raabe, A., Rhode, V. , *Vaskuläre Neurochirurgie, Funktionelle Neurochirurgie*. 2011: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
47. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 2009. **40**(3): p. 994-1025.
48. Boesiger, B.M. and J.R. Shiber, *Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage?* J Emerg Med, 2005. **29**(1): p. 23-7.
49. van Gijn, J. and K.J. van Dongen, *The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms*. Neuroradiology, 1982. **23**(3): p. 153-6.
50. Hölper B., E.M., *Kompendium Neuro-und Wirbelsäulen Chirurgie*. Vol. 3. Auflage. 2012: proINN\_Verlag, Rosenheim.
51. Tumani, H., et al., *[Cerebrospinal fluid-based diagnostics of CT-negative subarachnoid haemorrhage]*. Nervenarzt, 2010. **81**(8): p. 973-9.
52. da Rocha, A.J., et al., *Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence*. J Comput Assist Tomogr, 2006. **30**(2): p. 295-303.
53. Wiesmann, M. and H. Bruckmann, *[Magnetic resonance imaging of subarachnoid hemorrhage]*. Rofo, 2004. **176**(4): p. 500-5.

54. Petridis AK, K.M., Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage—diagnosis and treatment*. Dtsch Arztebl. Int 2017; , 2017. **114**: p. 226–36.
55. Roth, C., [*Value of CT and MR angiography for diagnostics of intracranial aneurysms*]. Radiologe, 2011. **51**(2): p. 106-12.
56. Mahaney, K.B., et al., *Variation of patient characteristics, management, and outcome with timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2011. **114**(4): p. 1045-53.
57. Hacke, W., *Neurologie*. Vol. 14. Auflage. 2015: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
58. Cossu, M., et al., *Subsequent bleeding from ruptured intracranial aneurysms treated by wrapping or coating: a review of the long-term results in 47 cases*. Neurosurgery, 1993. **32**(3): p. 344-6; discussion 347.
59. Bendszus, M., A.J. Bartsch, and L. Solymosi, *Endovascular occlusion of aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils*. Stroke, 2007. **38**(10): p. 2855-7.
60. Weber, W., et al., *A new self-expanding nitinol stent (Enterprise) for the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial clinical and angiographic results in 31 aneurysms*. Neuroradiology, 2007. **49**(7): p. 555-61.
61. Molyneux, A., et al., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1267-74.
62. Gobin, Y.P., et al., *Treatment of large and giant fusiform intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils*. J Neurosurg, 1996. **84**(1): p. 55-62.
63. Pierot, L. and A.K. Wakhloo, *Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2046-54.

64. Information, D.I.f.M.D.u. *Änderungsvorschlag für den OPS 2011*. 2011; Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2011/056-flow-diverter-vorwerk.pdf>.
65. Kallmes, D.F., et al., *A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2346-52.
66. Murthy, S.B., et al., *Treatment of Intracranial Aneurysms With Pipeline Embolization Device: Newer Applications and Technical Advances*. Curr Treat Options Neurol, 2016. **18**(4): p. 16.
67. Cognard, C. and A.C. Januel, *Remnants and recurrences after the use of the WEB intrasaccular device in large-neck bifurcation aneurysms*. Neurosurgery, 2015. **76**(5): p. 522-30;discussion 530.
68. Dorn, F., et al., *The effect of stents on intra-aneurysmal hemodynamics: in vitro evaluation of a pulsatile sidewall aneurysm using laser Doppler anemometry*. Neuroradiology, 2011. **53**(4): p. 267-72.
69. Shin, D.S., et al., *The Evolution of Flow-Diverting Stents for Cerebral Aneurysms; Historical Review, Modern Application, Complications, and Future Direction*. J Korean Neurosurg Soc, 2020. **63**(2): p. 137-152.
70. Chalouhi, N., et al., *Safety and efficacy of the Pipeline Embolization Device in 100 small intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 2015. **122**(6): p. 1498-502.
71. Keskin, F., et al., *Endovascular treatment of complex intracranial aneurysms by pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience*. Neurol Res, 2015. **37**(4): p. 359-65.
72. Bavinzski G., W.W., Schnürer C., Standhardt H., Gruber A., Ferraz-Leite H., Knosp E. , *Die Bedeutung cerebraler Bypassverfahren in der endovaskulären Behandlungsära kranialer Aneurysmen: Ein Update*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2011. **12**(3): p. 284-293.

73. Schmutzhard, E., Beer, R. & Vajkoczy, P. , *Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2010. **47**.
74. Jaschinski, U., [*Intensive care treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*]. *Anaesthesist*, 2016. **65**(12): p. 951-970.
75. Rosenorn, J., et al., *The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*, 1987. **67**(3): p. 329-32.
76. Kienzler, J., et al., *Outcome after In-Hospital Rebleeding of Rupture of Intracranial Aneurysms*. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2016. **77**(3): p. 207-21.
77. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. *J Neurosurg*, 1990. **73**(1): p. 18-36.
78. Ross, N., et al., *Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **72**(4): p. 480-4.
79. Roos, Y.B., et al., *Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. **63**(4): p. 490-3.
80. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. *Lancet*, 2005. **366**(9488): p. 809-17.
81. Suarez-Rivera, O., *Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol*, 1998. **49**(5): p. 563-5.
82. Dorai, Z., et al., *Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, 2003. **52**(4): p. 763-9; discussion 769-71.

83. Tung, P., et al., *Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 548-51.
84. Van der Bilt IA, H.D., van den Brink RB et al. , *Time course and risk factors for myocardial dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2015. **76**: p. 700-706.
85. Seule M. A., S.M.N., Cadosch D., Fournier, J-Y., Lussmann R., Hildebrandt G., Gautschi O.P., *Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Diagnostik und Therapie zerebraler und systemischer Komplikationen*. AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie, Jan 1, 2010.
86. Orakcioglu B., B.J., *Aktuelle Intensivtherapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung*. Intensivmedizin up2date, Jan 1, 2013.
87. Qureshi, A.I., et al., *Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2002. **50**(4): p. 749-55; discussion 755-6.
88. Sturm, D., Biesalski , A-S., Höffken, O. , *Neurologische Pathophysiologie, Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen*. 2019: Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019.
89. Lin C-L, D.A., Zhang J et al. , *Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: mechanism and therapies*. BioMed Research Int 2014: 679014, 2014.
90. Frontera, J.A., et al., *Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?* Stroke, 2009. **40**(6): p. 1963-8.
91. Vergouwen, M.D., *Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies*. Neurocrit Care, 2011. **15**(2): p. 308-11.
92. Thampatty, B.P., et al., *Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia*. Neurocrit Care, 2011. **15**(1): p. 19-27.

93. Fassbender, K., et al., *Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes*. Stroke, 2000. **31**(12): p. 2971-5.
94. Cossu, G., et al., *To Look Beyond Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 14.
95. Vajkoczy, P., et al., *Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study*. J Neurosurg, 2005. **103**(1): p. 9-17.
96. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial*. Stroke, 2008. **39**(11): p. 3015-21.
97. Wolf, S. and K.E. Wartenberg, „*Delayed cerebral ischemia*“ nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Der Nervenarzt, 2012. **83**(12): p. 1542-1550.
98. Westermaier, T., *Pathophysiologie und Therapie von Sekundärschäden nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung*. 2011, Universität Würzburg, Habilitationsschrift.
99. Jones, T.H., et al., *Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys*. J Neurosurg, 1981. **54**(6): p. 773-82.
100. Muñoz-Guillén, N.M., et al., *From vasospasm to early brain injury: new frontiers in subarachnoid haemorrhage research*. Neurologia, 2013. **28**(5): p. 309-16.
101. Lauritzen, M., et al., *Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(1): p. 17-35.

102. Geraghty, J.R. and F.D. Testai, *Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology*. Curr Atheroscler Rep, 2017. **19**(12): p. 50.
103. Dalkara, T., A. Nozari, and M.A. Moskowitz, *Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation*. Lancet Neurol, 2010. **9**(3): p. 309-17.
104. Dreier, J.P., et al., *Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations*. Brain, 2006. **129**(Pt 12): p. 3224-37.
105. Dreier, J.P., et al., *Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Brain, 2009. **132**(Pt 7): p. 1866-81.
106. Müller, T., *Subarachnoidalblutung — was steckt hinter dem Sekundärfarkt?* DNP - Der Neurologe und Psychiater, 2016. **17**(3): p. 12-13.
107. Dreier, J.P., et al., *Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 125-9.
108. Lanzino, G., et al., *Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse?* J Neurosurg, 1996. **85**(3): p. 410-8.
109. Deruty, R., et al., *Level of consciousness and age as prognostic factors in aneurysmal SAH*. Acta Neurochir (Wien), 1995. **132**(1-3): p. 1-8.
110. Josephson, S.A., et al., *Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist co-management*. J Neurosurg, 2010. **112**(3): p. 626-30.
111. Silbernagl S., L.F., *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Vol. 4. 2013: Thieme.
112. Komori, M., et al., *Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits*. Crit Care Med, 2007. **35**(9): p. 2171-5.

113. Diringer, M.N., et al., *Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during delayed vasospasm in a canine model of subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1991. **22**(3): p. 367-72.
114. Diringer, M.N., et al., *Altered cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity following subarachnoid hemorrhage in cats*. J Neurosurg, 1993. **78**(6): p. 915-21.
115. Schmieder, K., et al., *CO<sub>2</sub> reactivity in patients after subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 1997. **139**(11): p. 1038-41.
116. Westermaier, T., et al., *Controlled transient hypercapnia: a novel approach for the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage?* J Neurosurg, 2014. **121**(5): p. 1056-62.
117. Westermaier, T., et al., *Controlled Hypercapnia Enhances Cerebral Blood Flow and Brain Tissue Oxygenation After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Results of a Phase I Study*. Neurocrit Care, 2016. **25**(2): p. 205-14.
118. Oczenski, W.W., A. ; Andel, H., *Atem - Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. Vol. 5., aktualisierte Auflage. 2001, Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag
119. Larsen, R.Z., Th., *Beatmung - Indikation, Techniken, Krankheitsbilder*. 2013, Springer: Berlin [u.a.].
120. Jennett, B. and M. Bond, *Assessment of outcome after severe brain damage*. Lancet, 1975. **1**(7905): p. 480-4.
121. Wilson, J.T., L.E. Pettigrew, and G.M. Teasdale, *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use*. J Neurotrauma, 1998. **15**(8): p. 573-85.
122. Macdonald, R.L., et al., *Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2)*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 27-31.

123. Macdonald, R.L., et al., *Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1463-9.
124. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. Bmj, 1989. **298**(6674): p. 636-42.
125. Rinkel, G.J.E., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005(1).
126. Siesjö, B.K., *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology*. J Neurosurg, 1992. **77**(2): p. 169-84.
127. Ainslie, P.N. and A.W. Subudhi, *Cerebral blood flow at high altitude*. High Alt Med Biol, 2014. **15**(2): p. 133-40.
128. Ainslie, P.N. and S. Ogoh, *Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance*. Exp Physiol, 2010. **95**(2): p. 251-62.
129. Lucas, S.J., et al., *Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m*. J Physiol, 2011. **589**(Pt 3): p. 741-53.
130. Westermaier, T., et al., *Acute vasoconstriction: decrease and recovery of cerebral blood flow after various intensities of experimental subarachnoid hemorrhage in rats*. J Neurosurg, 2009. **110**(5): p. 996-1002.
131. Uhl, E., et al., *Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging*. Neurosurgery, 2003. **52**(6): p. 1307-15; discussion 1315-7.
132. Westermaier, T., et al., *Acute reaction of arterial blood vessels after experimental subarachnoid hemorrhage - An in vivo microscopic study*. J Neurol Sci, 2019. **396**: p. 172-177.

133. Keyrouz, S.G. and M.N. Diringer, *Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage*. Critical Care, 2007. **11**(4): p. 220.
134. Heros, R.C., N.T. Zervas, and V. Varsos, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update*. Ann Neurol, 1983. **14**(6): p. 599-608.
135. Schutz, H., et al., *Outcome of patients with aneurysmal and presumed aneurysmal bleeding. A hospital study based on 100 consecutive cases in a neurological clinic*. Neurosurg Rev, 1993. **16**(1): p. 15-25.
136. Soppi, V., et al., *A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. World Neurosurg, 2012. **78**(1-2): p. 101-9.
137. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. Cd000277.
138. Dehdashti, A.R., et al., *Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study*. Neurol India, 2011. **59**(6): p. 810-6.
139. Ohman, J., A. Servo, and O. Heiskanen, *Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery*. J Neurosurg, 1991. **74**(1): p. 8-13.
140. Murai, Y., et al., *The long-term effects of transluminal balloon angioplasty for vasospasms after subarachnoid hemorrhage: analyses of cerebral blood flow and reactivity*. Surg Neurol, 2005. **64**(2): p. 122-6; discussion 127.
141. Mortimer, A.M., et al., *The detrimental clinical impact of severe angiographic vasospasm may be diminished by maximal medical therapy and intensive endovascular treatment*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(12): p. 881-7.
142. Jestaedt, L., et al., *The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2008. **62**(3): p. 610-7; discussion 610-7.

143. Veldeman, M., et al., *Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. Br J Anaesth, 2016. **117**(1): p. 17-40.
144. Hanggi, D., et al., *Randomized, Open-Label, Phase 1/2a Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Intraventricular Sustained Release Nimodipine for Subarachnoid Hemorrhage (NEWTON [Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage])*. Stroke, 2017. **48**(1): p. 145-151.
145. Hanggi, D., et al., *Clinical Trial Protocol: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study Comparing EG-1962 to Standard of Care Oral Nimodipine in Adults with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [NEWTON-2 (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing TOxicity After SubarachNoid Hemorrhage)]*. Neurocrit Care, 2019. **30**(1): p. 88-97.
146. Macdonald, R.L., et al., *Nimodipine pharmacokinetics after intraventricular injection of sustained-release nimodipine for subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2019: p. 1-7.
147. Aaron S. Dumont, et al., *Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation*. Neurosurgery, July **53**(1): p. 123-135.
148. Chaichana, K.L., et al., *Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. World Neurosurg, 2010. **73**(1): p. 22-41.
149. Iuliano, B.A., et al., *Endothelial dysfunction in a primate model of cerebral vasospasm*. 2004. **100**(2): p. 287.
150. Macdonald, R.L. and B.K. Weir, *A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 971-82.
151. Mayberg, M.R., *Editorial: Just say NO to vasospasm*. 2011. **115**(6): p. 1210.

152. Vergouwen, M.D., et al., *Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(11): p. 1761-70.
153. Pluta, R.M., et al., *Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought*. Neurol Res, 2009. **31**(2): p. 151-8.
154. Westermaier, T., et al., *Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study*. Crit Care Med, 2010. **38**(5): p. 1284-90.
155. Diringer, M.N. and A.R. Zazulia, *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit*. Semin Respir Crit Care Med, 2017. **38**(6): p. 760-767.
156. Hanggi, D., et al., *The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial*. J Neurosurg, 2008. **108**(6): p. 1192-9.
157. Rinkel, G.J., et al., *Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. Cd000483.
158. Zheng, Z., et al., *Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: from vascular spasm to cortical spreading depolarizations*. Curr Neurovasc Res, 2012. **9**(4): p. 310-9.
159. Rostami, E., et al., *Early low cerebral blood flow and high cerebral lactate: prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2018. **128**(6): p. 1762-1770.
160. Cesarini, K.G., et al., *Early cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome*. Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(11): p. 1121-31.
161. Oddo, M., et al., *Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2012. **43**(5): p. 1418-21.

162. Diringer, M.N., J.R. Kirsch, and R.J. Traystman, *Reduced cerebral blood flow but intact reactivity to hypercarbia and hypoxia following subarachnoid hemorrhage in rabbits*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(1): p. 59-63.
163. Hassler, W. and F. Chioffi, *CO<sub>2</sub> reactivity of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochirurgica, 1989. **98**(3): p. 167-175.
164. Friedrich, B., et al., *CO<sub>2</sub> has no therapeutic effect on early microvasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2014. **34**(8): p. e1-6.
165. Greene, N.H. and L.A. Lee, *Modern and Evolving Understanding of Cerebral Perfusion and Autoregulation*. Adv Anesth, 2012. **30**(1): p. 97-129.
166. Wilhelm, W., *Praxis der Anästhesiologie konkret-kompakt-leitlinienorientiert*. 2018, Berlin; Heidelberg: Springer.
167. Lassen, N.A., *Brain extracellular pH: the main factor controlling cerebral blood flow*. Scand J Clin Lab Invest, 1968. **22**(4): p. 247-51.
168. Brian, J.E., Jr., *Carbon dioxide and the cerebral circulation*. Anesthesiology, 1998. **88**(5): p. 1365-86.
169. Raichle, M.E., J.B. Posner, and F. Plum, *Cerebral blood flow during and after hyperventilation*. Arch Neurol, 1970. **23**(5): p. 394-403.
170. Perfusion, H.B. *Cerebrale Perfusionsmessung. Hemedex Bowman Perfusionsmonitor*. Available from: [https://www.promedics.de/assets/hemedex\\_katalog\\_2012.pdf](https://www.promedics.de/assets/hemedex_katalog_2012.pdf).
171. *Bowman Perfusion Monitor*. Available from: <https://hemedex.com/wp-content/uploads/2017/06/H44000017-H-1.pdf>.
172. Lassen, N.A., *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. Physiol Rev, 1959. **39**(2): p. 183-238.

173. Betz, E., *Cerebral blood flow: its measurement and regulation*. *Physiol Rev*, 1972. **52**(3): p. 595-630.

174. Waltz, A.G., *Effect of Pa CO<sub>2</sub> on blood flow and microvasculature of ischemic and nonischemic cerebral cortex*. *Stroke*, 1970. **1**(1): p. 27-37.

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1:</b>	MONROE-KELLIE-DOKTRIN SCHEMATISCH .....	3
<b>ABBILDUNG 2:</b>	INTRAOPERATIVER SITUS NACH SUBARACHNOIDALBLUTUNG VOR UND NACH CLIPPING .....	9
<b>ABBILDUNG 3:</b>	STENTUNTERSTÜTZTES COILING EINES PARAOPHTHALMISCHEN ACI-ANEURYSMAS LINKS.....	10
<b>ABBILDUNG 4:</b>	VERSORGUNG EINES BREITBASIGEN ACOM. (ARTERIA COMMUNICANS ANTERIOR) -ANEURYSMAS MITTELS WEB (WOVEN ENDOBRIDGE)-DEVICE. ....	12
<b>ABBILDUNG 5:</b>	ZEIGT AUS DER VORHERGEHENDEN STUDIE DEN CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) WÄHREND UND NACH DER HYPERKAPNIE.....	19
<b>ABBILDUNG 6:</b>	FLOWCHART HYPERKAPNIE BEI SAB. ....	23
<b>ABBILDUNG 7:</b>	KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK (PACO <sub>2</sub> ) IN MMHG UNTER REDUZIERTER VENTILATION.....	32
<b>ABBILDUNG 8:</b>	KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK (PACO <sub>2</sub> ) IN MMHG UND PH-WERT. ....	33
<b>ABBILDUNG 9:</b>	SAUERSTOFFPARTIALDRUCK (PAO <sub>2</sub> ) IN MMHG.....	34
<b>ABBILDUNG 10:</b>	ARTERIELLER MITTELDRUCK (MAD) IN MMHG. ....	35
<b>ABBILDUNG 11:</b>	HERZFREQUENZ (HF).....	36
<b>ABBILDUNG 12:</b>	HERZZEITVOLUMEN (HZV) IN L/MIN.....	37
<b>ABBILDUNG 13:</b>	HIRNDURCHBLUTUNG (CEREBRAL BLOOD FLOW, CBF) IN ML/100G/MIN) IN DER RECHTEN HEMISPHERE. ....	38
<b>ABBILDUNG 14:</b>	ANSTIEG DES CBF NACH ERHÖHUNG DES HZV KORRIGIERT. ....	39
<b>ABBILDUNG 15:</b>	CEREBRALE GEWEBEOXYGENIERUNG (STiO <sub>2</sub> ) MITTELS NIRS.....	40
<b>ABBILDUNG 16:</b>	INTRAKRANIELLER DRUCK (ICP).....	41
<b>ABBILDUNG 17:</b>	TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAFIE (TCD).....	42
<b>ABBILDUNG 18:</b>	PATHOPHYSIOLOGIE DER DCI (DELAYED CEREBRAL ISCHAEMIA), .....	49
<b>TABELLE 1:</b>	KLASSIFIKATION DER SAB NACH HUNT UND HESS [41].....	5
<b>TABELLE 2:</b>	KLINISCHE GRADUIERUNG DER SAB NACH (WFNS) .....	6
<b>TABELLE 3:</b>	EINTEILUNG DER BLUTVERTEILUNG IM CT NACH FISHER.....	7
<b>TABELLE 4:</b>	EINSCHLUSS-/AUSSCHLUSSKRITERIEN. ....	21
<b>TABELLE 5:</b>	GLASGOW-OUTCOME-SKALA (GOS), NACH JENNETT UND BOND.....	27
<b>TABELLE 6:</b>	AUSZUG AUS DEM STUDIENPROTOKOLL .....	29
<b>TABELLE 7:</b>	KLINISCHE SCHWEREGRADEINTEILUNG .....	44

## 8 Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACOM	Arteria communicans anterior
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Analysis of Variance
ARDS	Adult Respiratory Distrees Syndrom
BGA	Blutgasanalyse
CBF	Cerebral Blood Flow; dt. Zerebraler Blutfluss
CCT	Cranielle Computertomografie
COPD	Chronic Obstructive Pulmo Disease; Lungenerkrankung
CPP	cerebral perfusion pressure; dt. zerebrale Perfusionsdruck
CSD	Cortical Spreading Depression
CVS	cerebral vasospasm; dt.: zerebraler Vasospasmus
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EBI	Early Brain Injury
EKG	Elektrokardiographie
EVD	Externen Ventrikeldrainage
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion

GCS	Glasgow-Coma-Scale
GOS	Glasgow-Outcome-Scale
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICB	Intrakranielle Blutung
ICP	Intracranial Pressure
MABP/MAP	Mean Arterial (Blood) Pressure
MCA	Middle cerebral artery; Arteria cerebri media
MFV	Mean Flow Velocity
MRT	Magnetresonanztomografie
NA	Noradrenalin
NIRS	Near-Infrared Spectroscopy
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positive End-Expiratory Eressure
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTT	Partial Thromboplastin Time
SAB	Subarachnoidalblutung
SpO <sub>2</sub>	Partielle Sauerstoffsättigung
StiO <sub>2</sub>	Cerebrale Sauerstoffsättigung, bestimmt über transkutane NIRS
SV	Schlagvolumen
TCD	Transcranieller Doppler

WFNS

World Federation of Neurosurgical Societies

ZVD

Zentrale Venendruck

## **Danksagung**

Vor allem danke ich Herrn Prof. Dr. med T. Westermaier, für die Überlassung des Themas sowie die stets freundliche Unterstützung mit konstruktiven und hilfreichen Anregungen während der Anfertigungszeit dieser Dissertation.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Dr.med. C. Stetter, meinem Betreuer, während der Studiendurchführung auf der Intensivstation.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. E. Kunze (Oberarzt der neurochirurgischen Intensivstation), Frau E. Barcsay (MTA) sowie insbesondere bei dem gesamten Pflgeteam der neurochirurgischen Intensivstation, ohne die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.