

**Troponin I als Prädiktor für das Auftreten von dopplersonographisch definierten
Vasospasmen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Shahin Tajmiri-Gondai
aus Berlin-Wedding

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Neurochirurgie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Hecker

Tag der Disputation: 09.07.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie und Definition der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	3
1.2	Symptomatik und Diagnosestellung der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	5
1.2.1	Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik	5
1.2.2	Körperliche Untersuchung und klinische Schweregradeinteilung.....	6
1.2.3	Radiologische und laborchemische Diagnostik	9
1.2.4	Erweiterte radiologische Diagnostik.....	11
1.3	Radiologische Schweregradeinteilung der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	13
1.3.1	Fisher-Score	14
1.4	Komplikationen der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	15
1.4.1	Nachblutung.....	15
1.4.2	Hydrozephalus.....	16
1.4.3	Zerebraler Vasospasmus.....	16
1.4.4	Verzögerte Hirnschädigung und vasospastischer Infarkt	18
1.4.5	Extrazerebrale Komplikationen.....	19
1.5	Therapie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung	20
1.5.1	Aneurysmabehandlung.....	20
1.5.2	Intensivmedizinische Sofortmaßnahmen.....	23
1.5.3	Grundlagen der intensivmedizinischen Therapie.....	24
1.5.4	Spezielle Aspekte der intensivmedizinischen Therapie.....	30
1.6	Serum-Biomarker in der Neurointensivmedizin	36
1.6.1	Definition und Anforderungen	36
1.6.2	Der Nutzen von Serum-Biomarkern in der Neurointensivmedizin	37
1.6.3	Troponin I als Serum-Biomarker in der Neurointensivmedizin	38
1.7	Fragestellung der Dissertation	42
2	Material und Methoden	43
2.1	Studiendesign und Patienten	43
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
2.3	Datenerhebung	44
2.4	Studienparameter	44
2.4.1	Primäre Studienparameter.....	44
2.4.2	Sekundäre Studienparameter.....	45
2.5	Statistische Auswertung.....	51

3	Ergebnisse	53
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	53
3.2	Komorbiditäten und Vormedikation	54
3.3	GCS und WFNS-Score bei Aufnahme	55
3.4	Fisher-Grad bei Aufnahme	56
3.5	Troponin I	57
3.6	Aneurysmalokalisation und Aneurysmathherapie	57
3.7	TCD-definierter Vasospasmus	59
3.8	Klinisches Outcome	61
3.9	Univariate Analyse	62
3.9.1	Demographische Daten und Troponin I	62
3.9.2	Outcome und Troponin I	63
3.9.3	Komorbiditäten und Troponin I	64
3.9.4	Vormedikation und Troponin I	65
3.9.5	Bildgebung und Troponin I	65
3.9.6	Serum-Biomarker	67
3.9.7	TCD-definierter Vasospasmus und Troponin I	69
3.10	Multivariate Analyse für das Auftreten TCD-definierter Vasospasmen	70
3.10.1	Allgemeine Vasospasmen	71
3.10.2	Schwere Vasospasmen	72
4	Diskussion	74
4.1	Beschreibung der Studienpopulation	74
4.2	Zusammenhang klinischer und laborchemischer Parameter	77
4.3	Troponin I	79
4.4	TCD-definierter Vasospasmus	82
4.5	Klinische und radiologische Schweregradeinteilungen als Prädiktoren für das Auftreten dopplersonographischer Vasospasmen	83
4.6	Zusammenhang zwischen Troponin I und TCD-definierten Vasospasmen	84
4.7	Klinische Relevanz und Anwendbarkeit	87
4.8	Limitationen und Stärken der Studie	89
4.9	Ausblick	90
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	91
6	Abstract	93
7	Abkürzungsverzeichnis	95
8	Tabellenverzeichnis	97
9	Abbildungsverzeichnis	98
10	Literaturverzeichnis	100

11	Publikationsverzeichnis.....	120
11.1	Originalarbeiten	120
11.2	Vorträge und Poster	121
12	Erklärung zur Dissertation.....	122
13	Danksagung	123

1 Einleitung

Die spontane bzw. nicht-traumatische Subarachnoidalblutung ist der dritthäufigste Subtyp des Schlaganfalls (Claassen & Park, 2022a). Sie macht ca. 5 % aller Schlaganfälle aus und führt aufgrund des niedrigeren durchschnittlichen Erkrankungsalters sowie der hohen Morbidität und Mortalität zu einem erheblichen Verlust an qualitativer Lebenszeit (Macdonald & Schweizer, 2017).

Trotz des stetigen Fortschritts der medizinischen Therapie beträgt die 30-Tages-Mortalität 18 bis 40 % (Chang et al., 2015; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2019). Vor Ankunft in der Klinik versterben ca. 20 bis 25 % der betroffenen Patienten (Lindbohm et al., 2017; Müller & Müller, 2018). Zudem leiden bis zu 30 % der überlebenden Patienten persistierend an schweren neurologischen Defiziten (Zhou et al., 2023). Die Hirnschädigung kann in verschiedenen Phasen auftreten, wobei nach dem initialen Blutungsereignis hauptsächlich zwischen einer frühen Hirnschädigung (engl. Early brain injury, EBI) sowie einer verzögerten Hirnschädigung (engl. Delayed cerebral injury, DCI) differenziert wird (Geraghty et al., 2017).

Während das initiale Blutungsereignis zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks führt – sowohl durch das ausgetretene Blut selbst als auch durch die mögliche Entstehung eines Hydrozephalus infolge einer Okklusion oder einer gestörten Liquorresorption durch Blutabbauprodukte –, kann die daraus resultierende Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) zu einer verringerten zerebralen Perfusion führen und somit eine Verschlechterung des Bewusstseinszustands oder eine ischämische Schädigung begünstigen (Geraghty et al., 2017). Folglich stellen das Auftreten eines Hydrozephalus sowie eine mögliche Nachblutung entscheidende Faktoren für das neurologische Outcome dar (De Oliveira et al., 2006; Endo et al., 2022; Kumar et al., 2016).

Des Weiteren werden die innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Blutungsereignis einsetzenden biochemischen, zellulären und mikrovaskulären inflammatorischen Kaskaden, die potenziell eine zerebrale Ischämie begünstigen, im Rahmen der EBI beschrieben (Foreman, 2016; Fujii et al., 2013; Geraghty et al., 2017). Neben der EBI spielt auch die DCI eine entscheidende Rolle für die Prognose nach einer Subarachnoidalblutung, da sie eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität darstellt (Geraghty et al., 2017). Eine DCI äußert sich durch eine im zeitlichen Intervall nach dem initialen Blutungsereignis auftretende neurologische Verschlechterung und fokale neurologische Defizite, die in einer zerebralen Infarzierung resultieren können (Geraghty et al., 2017; Suarez et al., 2006).

In diesem Kontext stellt das Auftreten von zerebralen Vasospasmen einen entscheidenden Faktor für den intensivmedizinischen Verlauf sowie die Morbidität und die Mortalität dar (De Oliveira et al., 2006; Endo et al., 2022; Kumar et al., 2016). Diese Gefäßengstellungen können eine Minderperfusion von Hirnarealen mit einer konsekutiven Sauerstoffminderversorgung verursachen, was eine zerebrale Ischämie zur Folge haben kann (Kumar et al., 2016; Toi et al., 2013). In 20 bis 40 % der Fälle resultiert hieraus ein neues neurologisches Defizit oder ein ischämischer Schlaganfall (Endo et al., 2022; Toi et al., 2013). Während lange Zeit primär die DCI mit dem zerebralen Vasospasmus in Verbindung gebracht wurde, sprechen aktuelle Studien für eine multifaktorielle pathophysiologische Genese (Geraghty et al., 2017; Macdonald et al., 2008, 2012). Zu den aktuell diskutierten pathophysiologischen Mechanismen zählen unter anderem Mikrozirkulationsstörungen, Mikrothrombosen, eine gestörte zerebrale Autoregulation, Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke sowie neuroinflammatorische Prozesse (Suzuki et al., 2021; Kusaka et al., 2004; Xiao et al., 2017). Diese Mechanismen können auch bei fehlendem radiologischen Nachweis eines Vasospasmus eine kritische Minderung der zerebralen Perfusion verursachen und somit zur Entstehung einer DCI beitragen (Woitzik et al., 2012).

Zur Detektion zerebraler Vasospasmen haben sich in der klinischen Routine der neurochirurgischen Intensivmedizin verschiedene invasive und nicht-invasive Verfahren etabliert, zu denen die digitale zerebrale Panangiographie, die Computertomographie-Angiographie (CT-A) sowie die Perfusions-Computertomographie (Perfusions-CT) gehören (Kumar et al., 2016; Toi et al., 2013). Häufig birgt in diesem Kontext der intrahospitale Transport insbesondere bei invasiv beatmeten Patienten ein hohes Risiko für einen Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), für einen Abfall des CPP sowie für hämodynamische und pulmonale Komplikationen (Bender et al., 2021). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass bildgebende Verfahren wie eine CT-A oder eine Perfusions-CT eine relevante Strahlenexposition verursachen, die gerade bei mehrfacher Anwendung kumulativ ins Gewicht fällt (Gelfand et al., 2011).

Alternativ hat sich in der klinischen Routine die nicht-invasive und bettseitig anwendbare transkranielle Dopplersonographie (TCD) zur Feststellung von zerebralen Vasospasmen etabliert (Kumar et al., 2016; Toi et al., 2013). Toi et. al konnten zeigen, dass die TCD-Untersuchung eine Sensitivität und Spezifität von 80 % für den Nachweis eines gleichfalls angiographisch gesicherten Vasospasmus bei gemessenen Flussgeschwindigkeiten von über 120 cm/s über der proximalen Arteria cerebri media aufweist (Toi et al., 2013). Nachteilig zeigen sich jedoch eine hohe interpersonelle Variabilität der gemessenen TCD-Werte sowie eine unzureichende Validität zur

Detektion von Mikrozirkulationsstörungen oder erhöhten zerebralen Flussgeschwindigkeiten in distalen peripheren Gefäßabschnitten (Fontanella et al., 2008; Lysakowski et al., 2001).

Alternativ zu den radiologischen Verfahren sowie der TCD-Untersuchung stellt die Anwendung eines multimodalen Neuromonitorings inklusive Durchführung einer zerebralen Mikrodialyse und Messungen des regionalen Sauerstoffpartialdrucks sowie des zerebralen Blutflusses eine vielversprechende Option dar, wenngleich sich aufgrund des hohen Personalbedarfs, der erheblichen Kostenintensivität, der fehlenden Definition von Therapiestandards sowie der ausgeprägten Störanfälligkeit noch kein weitreichender Einsatz in der neurochirurgischen Intensivmedizin etabliert hat (Dengler et al., 2011; Sarrafzadeh et al., 2002; Spencer et al., 2020).

Obwohl die Prädiktion und die Detektion zerebraler Vasospasmen maßgeblich zur Festlegung des Therapiekonzeptes sowie zur Risikoabwägung im Hinblick auf eine invasive Diagnostik beitragen, gibt es neben der TCD-Untersuchung kein weiteres bettseitiges, nicht-invasives und vergleichbar kosteneffizientes Diagnostikverfahren zur Detektion zerebraler Vasospasmen, sodass sie weiterhin den Goldstandard in der klinischen Routine darstellt (Bonow et al., 2019a; Park et al., 2022).

1.1 Epidemiologie und Definition der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung ist eine Form des hämorrhagischen Schlaganfalls, bei der es zu einer Einblutung zwischen die Arachnoidea mater und die Pia mater kommt (Sweeney et al., 2016). Diese leptomeningealen Schichten bilden gemeinsam mit der Dura mater die drei Schichten der Hirnhaut (Adeeb et al., 2012). Die traumatische Subarachnoidalblutung nach äußerer Gewalteinwirkung beim Schädel-Hirn-Trauma wird von der spontanen bzw. nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung unterschieden (Ziu et al., 2025). Spontane bzw. nicht-traumatische Subarachnoidalblutungen sind in mehr als 80 % der Fälle auf eine Aneurysmaruptur zurückzuführen, die übrigen Blutungen sind zumeist Folge venöser perimesenzephaler Hämorrhagien ohne Nachweis eines Aneurysmas oder anderer Ätiologien (Neifert et al., 2021). Bekannte Ursachen für nicht-aneurysmatische spontane Subarachnoidalblutungen sind beispielsweise eine Hirnvenenthrombose, ein Hypophysen-Apoplex, arteriovenöse Malformationen, Tumore (z. B. Ependymome) sowie eine Pseudosubarachnoidalblutung infolge von erhöhtem intrakraniell Druck bei ausgeprägter Hirnschwellung und Kompression der basalen Zisternen (Macdonald & Schweizer, 2017). Bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung liegen bis zu 85 % der rupturierten Aneurysmen im vorderen

Stromkreislauf, definiert durch das Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna und ihrer Äste, während nur etwa 15 % im vertebrobasilären Kreislauf lokalisiert sind (Sweeney et al., 2016). Die nachfolgende Tabelle stellt die häufigsten Lokalisationen bei nicht-rupturierten und rupturierten Aneurysmen gegenüber:

Lokalisation	Häufigkeit nicht-rupturierter Aneurysmen (%) (Steinmetz, 2024)	Anteil rupturierter Aneurysmen (%) (Wermer et al., 2007a)
A. communicans anterior	25	39
A. cerebri media	20	22
A. carotis interna	42	15
A. basilaris	7	9
Andere Lokalisationen	6	15

Tabelle 1: Prozentuale Häufigkeit nicht-rupturierter Aneurysmen sowie rupturierter Aneurysmen

Die Inzidenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist weltweit heterogen und beträgt in Mitteleuropa 7 bis 10 Fälle auf 100 000 Einwohner, wenngleich in Analysen epidemiologischer Daten deutliche regionale Unterschiede aufgezeigt werden konnten (Rieg et al., 2017). Diese sind nicht eindeutig auf eine höhere Prävalenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zurückzuführen, sondern basieren zumeist auf einer höheren Rupturrate von intrakraniellen Aneurysmen, auch wenn die Ursache hierfür noch nicht hinreichend geklärt ist (Wermer et al., 2007b). Die durchschnittliche Prävalenz intrakranieller Aneurysmen wird mit 2,3 % angegeben (Rinkel et al., 2008). Als Risikofaktoren für das Auftreten einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung werden das weibliche Geschlecht, Nikotinabusus, exzessiver Alkoholkonsum, arterielle Hypertonie sowie eine familiäre Disposition nach stattgehabter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung direkter Verwandter beschrieben (Nasr & Brown, 2016). Hereditäre Ursachen für die Entstehung von Aneurysmen sind häufig assoziiert mit anderen Krankheitsbildern wie der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung, der fibromuskulären Dysplasie, dem Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, dem primären Hyperadlosteronismus sowie der Moyamoya-Erkrankung (Nasr & Brown, 2016).

Das Risiko für die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas beträgt durchschnittlich 0,95 % pro Jahr, wenngleich die Lokalisation, die Größe und die spezifische Konfiguration hierbei eine maßgebliche Rolle spielen (Morita et al., 2012). Über 60 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses ein Alter zwischen 40 und

60 Jahren auf (Kundra et al., 2014). Statistisch tritt die nicht-traumatische Subarachnoidalblutung mit einem Faktor von 1,6 häufiger beim weiblichen Geschlecht auf, obgleich dieser Unterschied erst ab der fünften Lebensdekade deutlich wird (De Rooij et al., 2007). Als Ursache hierfür wurde bei postmenopausalen Frauen die Reduktion der weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron angenommen. In einer Metaanalyse von Algra et al. von 2012 konnte ein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Hormonspiegel und dem Risiko für das Auftreten einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung festgestellt werden, jedoch war kein eindeutiger Rückschluss auf pathophysiologische Mechanismen möglich, der die unterschiedliche Inzidenz zwischen beiden Geschlechtern hinreichend erklären würde (Algra et al., 2012).

In den zurückliegenden Dekaden zeigte sich ein Rückgang der Mortalität infolge einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung, was auf eine schnellere Diagnosestellung, verbesserte Therapieoptionen zur Aneurysmaversorgung, einen Rückgang des Nikotinkonsums sowie eine bessere Vorsorge und Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung zurückgeführt werden kann (Etminan et al., 2019). Dennoch wird die 30-TagesLetalität weiterhin in verschiedenen Studien mit bis zu 40 % angegeben (Chang et al., 2015; Etminan et al., 2019; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2019). Mehr als 50 % der Patienten, die eine Aneurysmaruptur überleben, leiden unter körperlichen Behinderungen und kehren nicht wieder in ihr ursprüngliches Leben zurück (Osgood, 2021). Von den betroffenen Patienten sind 25 % dauerhaft auf Pflege angewiesen, 35 % aller Patienten beschreiben Gedächtnisverlust, Depressionen, Angstzustände und posttraumatische Belastungsstörungen (Osgood, 2021).

1.2 Symptomatik und Diagnosestellung der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

Aufgrund der hohen Morbidität und Letalität stellt die nicht-traumatische Subarachnoidalblutung einen lebensbedrohlichen Notfall dar, sodass die frühzeitige Erkennung der klinischen Symptomatik sowie die sofortige Einleitung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen essenziell für die Verbesserung des neurologischen Outcomes sind (Claassen & Park, 2022a).

1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik

Das Leitsymptom der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung ist der plötzlich einsetzende Vernichtungskopfschmerz (Claassen & Park, 2022b). Dieser präsentiert

sich zumeist holozephal und kann über den Nacken in den Rücken ausstrahlen (Claassen & Park, 2022a). Ein charakteristisches Begleitsymptom ist der Meningismus infolge einer meningealen Reizung (Claassen & Park, 2022b). Zusätzlich können vegetative Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrosis und Kreislaufstörungen sowie fokale-neurologische Ausfälle – darunter Hirnnervendefizite, Paresen, Sprach- und Sprechstörungen, Neglect oder epileptische Anfälle – auftreten, die auf subarachnoidale und/oder intrazerebrale Blutungsanteile zurückzuführen sind (Claassen & Park, 2022b). Durch die akute Subarachnoidalblutung kommt es zu einem massiven Anstieg des intrakraniellen Druckes, der eine Vigilanzminderung bis zum Koma verursachen kann. Bewusstseinsstörungen infolge einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung weisen bis zu 53 % der Patienten auf (Claassen & Park, 2022b; Fontanarosa, 1989; Suwatcharangkoon et al., 2016).

1.2.2 Körperliche Untersuchung und klinische Schweregradeinteilung

Bereits der anamnestische Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung bedarf einer notfallmäßigen diagnostischen Abklärung (Steinmetz, 2012). Bei der ärztlichen Ersteinschätzung ist auf die Angabe der Kopfschmerzintensität und -lokalisation sowie auf die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Schmerzintensität zu achten (Edlow et al., 2008; Perry et al., 2010; Steinmetz, 2012). Zusätzlich muss die vegetative Begleitsymptomatik wie Übelkeit oder Erbrechen in die Beurteilung einbezogen werden (Edlow et al., 2008; Perry et al., 2010; Steinmetz, 2012). Weiterführend bedarf es einer dezidierten neurologischen Untersuchung (Edlow et al., 2008; Perry et al., 2010; Steinmetz, 2012). Im Falle einer transienten oder persistierenden Vigilanzstörung kann eine Fremdanamnese einen klinischen Nutzen bieten (Steinmetz, 2012).

Zur objektivierbaren Beurteilung der Vigilanz sowie der Ausprägung der neurologischen Ausfallserscheinungen im Rahmen der Subarachnoidalblutung haben sich in der klinischen Praxis diverse Scores etabliert, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden.

1.2.2.1 Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale (GCS) dient in der Intensiv- und Notfallmedizin zur Quantifizierung einer Bewusstseins- oder Hirnfunktionsstörung bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma, aber auch bei Bewusstseinsstörungen anderer Ursache (Teasdale & Jennett, 1974; Teasdale et al., 1988). Die Bewusstseinslage des Patienten wird an drei Parametern gemessen, was eine objektivierbare Beurteilung der Vigilanz

ermöglichen soll (Teasdale & Jennett, 1974). Die Variablen umfassen das Augen-Öffnen, die verbale Kommunikation sowie die motorische Reaktion, wobei nur die beste Antwort gewertet wird (Teasdale & Jennett, 1974).

Glasgow Coma Scale		Punkte
Augen öffnen	• Spontan	4
	• Auf Aufforderung	3
	• Auf Schmerzreiz	2
	• Keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
Beste verbale Kommunikation	• Konversationsfähig, orientiert	5
	• Konversationsfähig, desorientiert	4
	• Einzelworte/inadäquate Äußerungen	3
	• Unverständliche Laute	2
	• Keine Reaktion auf Ansprache	1
Beste motorische Reaktion	• Auf Aufforderung	6
	• Auf Schmerzreiz, gezielt	5
	• Auf Schmerzreiz, ungezielt	4
	• Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	• Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	• Keine Reaktion	1

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale

1.2.2.2 Hunt and Hess-Score

Im Jahr 1968 publizierten William E. Hunt und Robert M. Hess eine Arbeit, in der sie operative Risiken von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung infolge eines rupturierten Aneurysmas in Abhängigkeit vom neurologischen Zustand bei Aufnahme bewerteten und in einem klinischen Score darstellten (Hunt & Hess, 1968). Hierbei wurden die Intensität der meningealen Reizung, der Schweregrad des neurologischen Defizits und das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein signifikanter Begleiterkrankungen als die besten Kriterien für die Einschätzung des perioperativen Risikos untersucht (Hunt & Hess, 1968). Die ursprüngliche Arbeit umfasste fünf Schweregradeinteilungen, die in einer thematisch darauf aufbauenden Publikation von 1974 durch William E. Hunt und Edward J. Kosnik um den Grad 0 für Patienten mit einem unrupturierten Aneurysma sowie den Grad 1a für Patienten mit neurologischem Defizit,

jedoch ohne meningeale Reizung nach abgelaufener Akutphase einer Subarachnoidalblutung, erweitert wurden (Hunt & Kosnik, 1974).

Hunt and Hess-Score	
Grad	Klinische Symptomatik
0	Unrupturiertes Aneurysma
1	Leichte Kopfschmerzen, leichte Nackensteifigkeit, keine neurologischen Defizite
1a	Kein akutes meningeales oder zerebrales Reaktionsmuster, jedoch mit manifestem neurologischem Defizit
2	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, gegebenenfalls Hirnnervenausfälle, keine weiteren neurologischen Defizite
3	Somnolenz, Verwirrtheit, ggf. mildes fokal-neurologisches Defizit
4	Stupor, milde bis schwere Hemiparese
5	Tiefes Koma

Tabelle 3: Hunt and Hess-Score

Die Skala nach Hunt und Hess war lange Zeit eine bedeutsame Graduierungsskala zur Beurteilung der Schwere einer Subarachnoidalblutung (Rosen & Macdonald, 2005). Jedoch besteht aufgrund der fehlenden Objektivierbarkeit sowie möglichen unterschiedlichen Ausprägungen einzelner Gesichtspunkte wie der Intensität der Kopfschmerzen und des Meningismus eine Inkonsistenz zwischen verschiedenen Untersuchern (Rosen & Macdonald, 2005).

1.2.2.3 World Federation of Neurosurgical Societies-Score

Um ein möglichst genaues Graduierungssystem zur präziseren Klassifizierung nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung auszuarbeiten, entwickelte die World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) 1988 den WFNS-Score (Tabelle 4). Sie beschreibt den Bewusstseinszustand gemessen an der GCS in Kombination mit fokal-neurologischen Defiziten zur Determinierung des Schweregrades der Subarachnoidalblutung (Teasdale et al., 1988). Diese Skala hat sich neben ihrer im Vergleich zum Hunt and Hess-Score mehrdimensionalen Bewertungsmöglichkeit neurologischer Defizite als nützlicher Prognoseparameter für das Outcome von Patienten mit Subarachnoidalblutung erwiesen (Risselada et al., 2010; Teasdale et al., 1988). Eine Studie von Risselada et al. zeigte, dass der WFNS-Score bereits bei Aufnahme eine starke Aussagekraft hinsichtlich der 60-Tages-Mortalität aufweist, wobei

ein WFNS-Grad von 5 mit einem mehr als 50-fach erhöhten Sterberisiko im Vergleich zu WFNS-Grad 1 einhergeht. Dies erlaubt eine frühzeitige, klinisch relevante Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit (Risselada et al., 2010).

World Federation of Neurosurgical Societies-Score		
WFNS-Grad	GCS	Fokale Defizite
1	15	Nein
2	13–14	Nein
3	13–14	Ja
4	7–12	Ja oder nein
5	3–6	Ja oder nein

Tabelle 4: World Federation of Neurosurgical Societies-Score

1.2.3 Radiologische und laborchemische Diagnostik

1.2.3.1 Kranielle Computertomographie

Besteht der klinische Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung, ist die native kranielle Computertomographie (engl. cranial computed tomography, cCT) der Goldstandard der Diagnostik (Byyny et al., 2008; Kameda-Smith et al., 2021). Die cCT besitzt für die nicht-traumatische Subarachnoidalblutung bei Patienten mit einer akuten Kopfschmerzsymptomatik von bis zu sechs Stunden Dauer eine Sensitivität von 98,5 % sowie eine Sensitivität von 90 % bei einer über sechs Stunden bestehenden Symptomatik (Byyny et al., 2008; Kameda-Smith et al., 2021). Wie in Abbildung 1 exemplarisch dargestellt, finden sich bei einer frischen Subarachnoidalblutung in einer nativen cCT typischerweise hyperdense Blutanteile im Subarachnoidalraum (van der Wee et al., 1995).

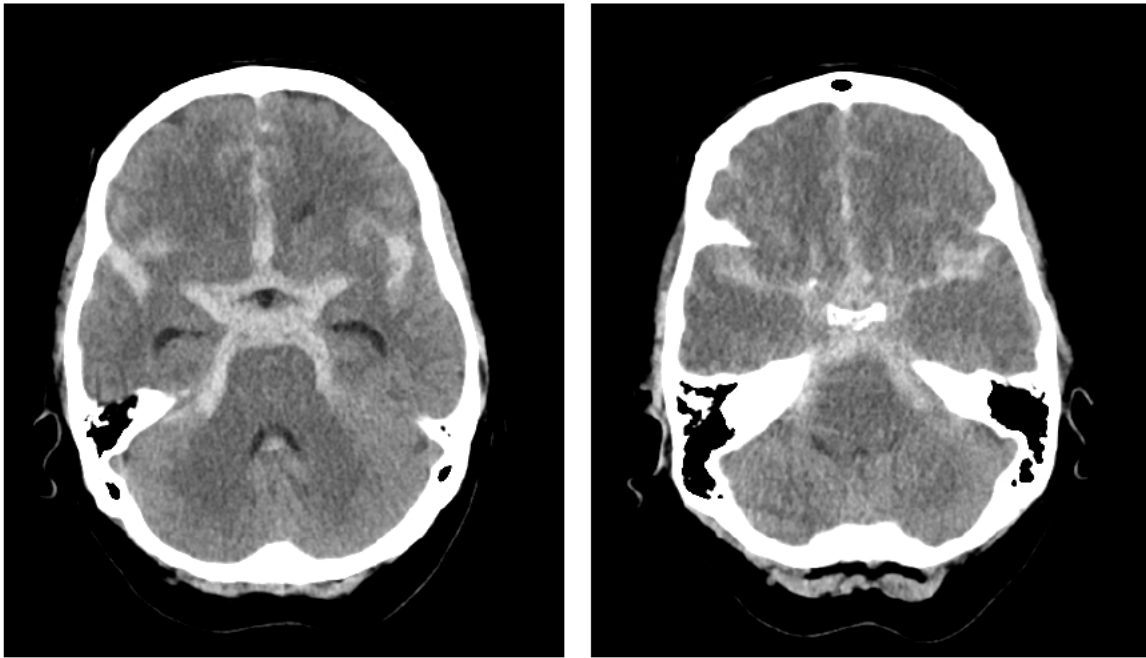


Abbildung 1: Kranielle Computertomographie (nativ) einer 44-jährigen Patientin mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. -angiographie (MRA) kommt aufgrund der längeren Untersuchungsdauer und der Anfälligkeit für Bewegungsartefakte in der Akutsituation nur eingeschränkt zum Einsatz (Long et al., 2017; Sailer et al., 2014). In der Notfalldiagnostik ist eine schnelle und zuverlässige Bildgebung entscheidend, weshalb der MRA in diesem Kontext die CT-Angiographie vorzuziehen ist (Sailer et al., 2014).

1.2.3.2 Lumbalpunktion

Kann in der cCT kein eindeutiger Nachweis einer Subarachnoidalblutung erbracht werden, ist bei weiterhin bestehendem hochgradigem klinischem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung die Durchführung einer Lumbalpunktion (LP) erforderlich (Kameda-Smith et al., 2021). Durch die konsekutive Abnahme von drei Liquorproben wird makroskopisch beurteilt, ob eine Xanthochromie infolge des Hämoglobinabbaus bei stattgehabter Subarachnoidalblutung vorliegt (Dubosh et al., 2016a; Kameda-Smith et al., 2021). Untersuchungen zeigen, dass die Sensitivität der cCT für den Nachweis einer Subarachnoidalblutung nach einem Zeitraum von mehr als sechs Stunden seit Symptombeginn deutlich abnimmt, weshalb bei begründetem Verdacht zusätzlich eine LP mit Dreigläserprobe erfolgen sollte (Dubosh et al., 2016b).

1.2.4 Erweiterte radiologische Diagnostik

Nach gesicherter Subarachnoidalblutung muss die Blutungsursache eruiert werden (Claassen & Park, 2022a). Die entsprechenden nicht-invasiven und invasiven bildgebenden Verfahren werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

1.2.4.1 Computertomographie-Angiographie

Die Computertomographie-Angiographie (engl. computed tomography angiography, CT-A) ist ein diagnostisches Verfahren zur Darstellung der intrakraniellen Blutgefäße, bei dem nach Applikation eines intravenösen Kontrastmittels eine Mehrschicht-CT durchgeführt wird (Omeh & Shlofmitz, 2024). Die CT-A besitzt eine Sensitivität von über 96 % zur Detektion intrakranieller Aneurysmen > 3 mm, wenngleich für Aneurysmen < 3 mm in der Literatur lediglich eine Sensitivität von 61 % angegeben wird (Alakbarzade & Pereira, 2018; Uricchio et al., 2019). Trotz der im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DAS) niedrigeren Sensitivität bezüglich der Aneurysmadetektion stellt die CT-A in Akutsituationen bei nachgewiesener Subarachnoidalblutung aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und Schnelligkeit ein essenzielles Diagnostikverfahren zur raschen Aneurysmalokalisation dar (Long et al., 2017). Abbildung 2 veranschaulicht exemplarisch die CT-angiographische Darstellung eines Aneurysmas der rechten Arteria cerebri media im Rahmen der notfallmäßigen Gefäßdiagnostik.

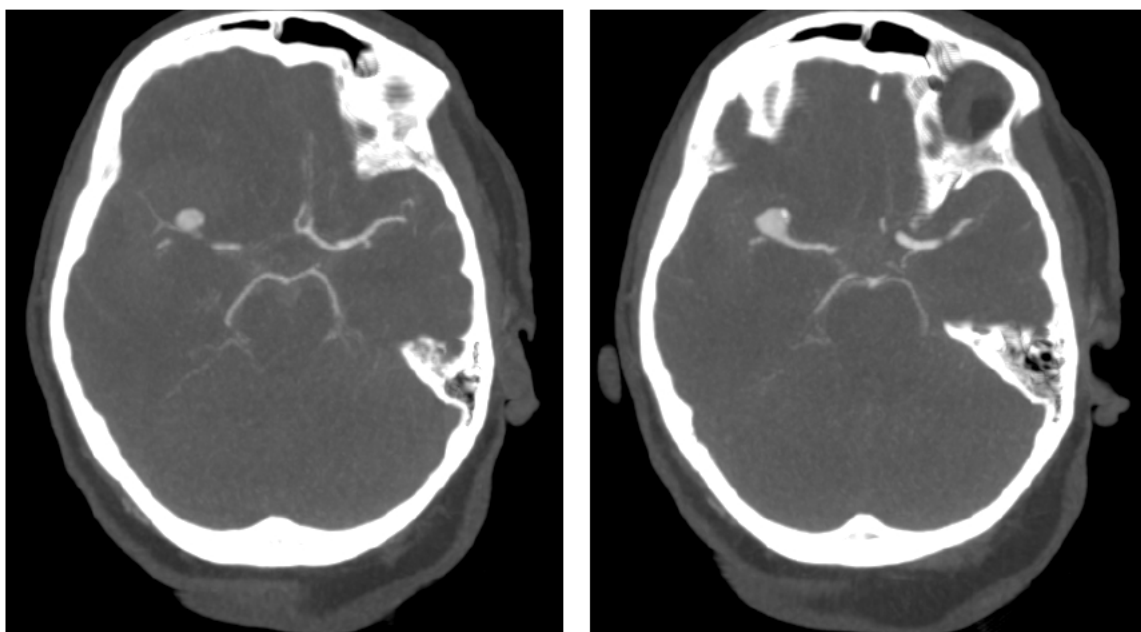


Abbildung 2: CT-Angiographie mit Darstellung eines Aneurysmas der Arteria cerebri media rechts

1.2.4.2 Digitale Subtraktionsangiographie

Nach einer bildmorphologisch und/oder durch eine LP gesicherten Subarachnoidalblutung ist die DSA der Goldstandard zur Detektion der Blutungsursache (Jabbarli et al., 2014; Uricchio et al., 2019; Velthuis et al., 1998). Hier werden nach intraarterieller Injektion eines röntgendichten Kontrastmittels durch serielle Röntgenaufnahmen und die Anwendung der Subtraktionstechnik die Beurteilung der Blutgefäße und der Gefäßwände sowie eine Bewertung des dynamischen Blutflusses ermöglicht (Omeh & Shlofmitz, 2024). Ein typisches angiographisches Bild mit Nachweis eines Aneurysmas ist in Abbildung 3 dargestellt.



Abbildung 3: Digitale Subtraktionsangiographie mit Nachweis eines Aneurysmas an der Bifurkation der rechten Arteria cerebri media (markiert durch roten Pfeil)

Wenngleich die Weiterentwicklung der nicht-invasiven Bildgebung im medizinischen Alltag zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die DSA weiterhin die sensitivste Diagnostik zur Darstellung intrakranieller und spinaler Gefäßpathologien (Alakbarzade & Pereira, 2018).

1.2.4.3 Magnetresonanztomographie-Angiographie

Die MRA stellt ein bedeutsames nicht-invasives bildgebendes Verfahren dar, das sich aufgrund zeitlicher Limitationen und Artefaktanfälligkeit nicht für die Notfalldiagnostik eignet, in der erweiterten Diagnostik intrakranieller Aneurysmen jedoch relevant ist (Long et al., 2017). Im Vergleich zur DSA, die als Goldstandard gilt, bietet die MRA den Vorteil,

keine ionisierende Strahlung oder nephrotoxische Kontrastmittel zu erfordern (Chen et al., 2012; Sailer et al., 2014). Moderne MRA-Techniken wie die Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) und kontrastverstärkte MRA ermöglichen eine hochauflösende Darstellung der intrakraniellen Gefäßstrukturen und haben ihre diagnostische Genauigkeit in mehreren Studien bewiesen, wenngleich die Ergebnisse insbesondere bei kleinen oder komplexen Aneurysmen variieren (Sailer et al., 2014; White et al., 2000). Eine entsprechende Darstellung ist in Abbildung 4 am Beispiel eines Aneurysmas der Arteria carotis interna rechts zu sehen. In einer Meta-Analyse von Sailer et al. ergaben sich für die Identifikation intrakranieller Aneurysmen eine kumulierte Sensitivität von 95 % sowie eine kumulierte Spezifität von 89 % (Sailer et al., 2014). In der subakuten Phase kann die MRA aufgrund der überlegenen Darstellung des Hirnparenchyms zur Beurteilung von Perfusionsdefiziten oder bereits eingetretenen vasospastischen Infarkten von Vorteil sein (Long et al., 2017; Sailer et al., 2014). Zudem ermöglicht sie die Darstellung von thrombosierte Aneurysmen, Tumoren oder vaskulären Malformationen wie oberflächlichen Kavernomen und sollte daher bei fehlendem Aneurysmanachweis in der DSA ergänzend eingesetzt werden (Morita et al., 2001; Rieg, 2017). Bei negativer DSA ist darüber hinaus eine MRT der spinalen Achse erforderlich, da auch dort eine potenzielle Blutungsquelle liegen kann (Hunold et al., 2015; Yue et al., 2019).

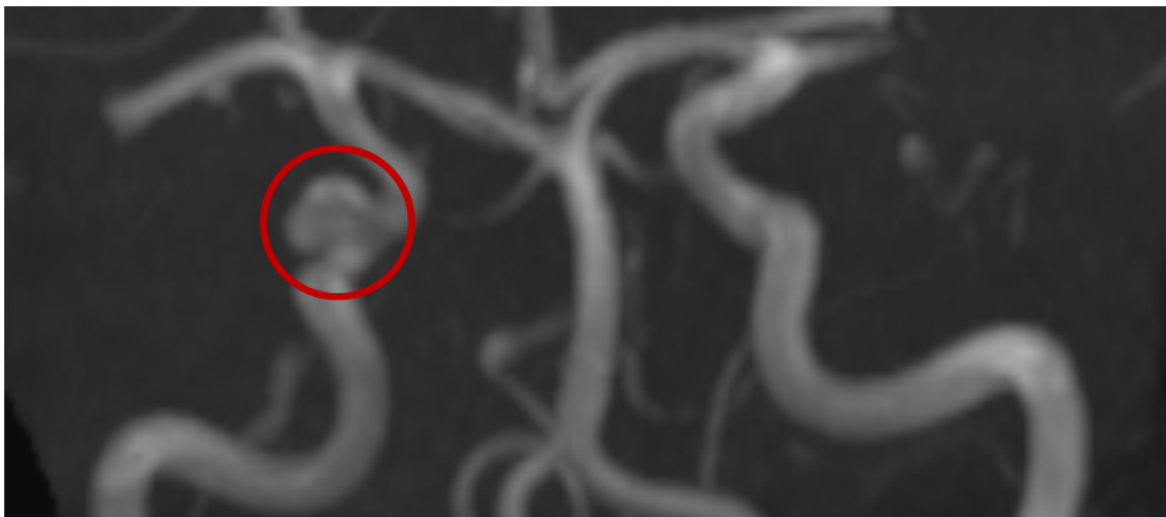


Abbildung 4: Magnetresonanztomographie (MRT) -angiographische Darstellung eines Aneurysmas der Arteria carotis interna rechts (markiert durch roten Kreis)

1.3 Radiologische Schweregradeinteilung der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

Die native cCT ist das Standardverfahren zur Diagnosestellung einer Subarachnoidalblutung (Alwageed, 2022). Durch den technologischen Fortschritt und

die Weiterentwicklung der Computertomographen zeigt sich in den Studien der vergangenen Jahre eine steigende Sensitivität für die Detektion einer Subarachnoidalblutung (Kameda-Smith et al., 2021). Diverse Studien wiesen bereits nach, dass ein ausgeprägter Blut-Clot in den basalen Zisternen sowie intraventrikuläre Blutanteile in der initialen cCT mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von symptomatischen Vasospasmen einhergehen (Claassen & Park, 2001; Frontera et al., 2006). Es zeigt sich, dass die initiale bildgebende Diagnostik bereits einen nützlichen Prognoseparameter darstellt, der in den letzten Dekaden progredient weiterentwickelt wurde. Die bedeutsamsten radiologischen Graduierungsskalen umfassen den Fisher-Score, den Claassen-Score und den modifizierten Fisher-Score (Claassen & Park, 2022a; Frontera et al., 2006). Ersterer wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet und wird daher im Folgenden näher beschrieben.

1.3.1 Fisher-Score

Fisher et al. untersuchten 1980 insgesamt 47 Fälle von Patienten mit aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen, die innerhalb der ersten fünf Behandlungstage eine cCT erhielten (Fisher et al., 1980). Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Blutungsmenge und -lokalisierung sowie dem Auftreten schwerer, symptomatischer Vasospasmen (Fisher et al., 1980). Auf diesen Ergebnissen basierend formulierten Fisher et al. eine Graduierung des radiologischen Schweregrads der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung in Hinsicht auf die Prädiktion eines schweren Vasospasmus (Fisher et al., 1980). Der klassische Fisher-Score wird in vier Schweregrade eingeteilt, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind (Fisher et al., 1980).

Fisher-Score	
Grad	cCT-Befund
I	Kein Blut im Subarachnoidalraum
II	Diffuse oder vertikale Schicht des Blutes mit einer Dicke von < 1 mm
III	Lokales Blutkoagel oder eine vertikale Schicht mit einer Dicke > 1 mm
IV	Vorwiegend intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit nur geringer Subarachnoidalblutung

Tabelle 5: Fisher-Score; cCT – kraniale Computertomographie

Abbildung 5 zeigt cCT-Befunde zur Veranschaulichung der vier Fisher-Schweregrade. Die dargestellten axialen Schnittbilder verdeutlichen die jeweilige Ausprägung der Subarachnoidalblutung und deren Einordnung in die radiologische Klassifikation.

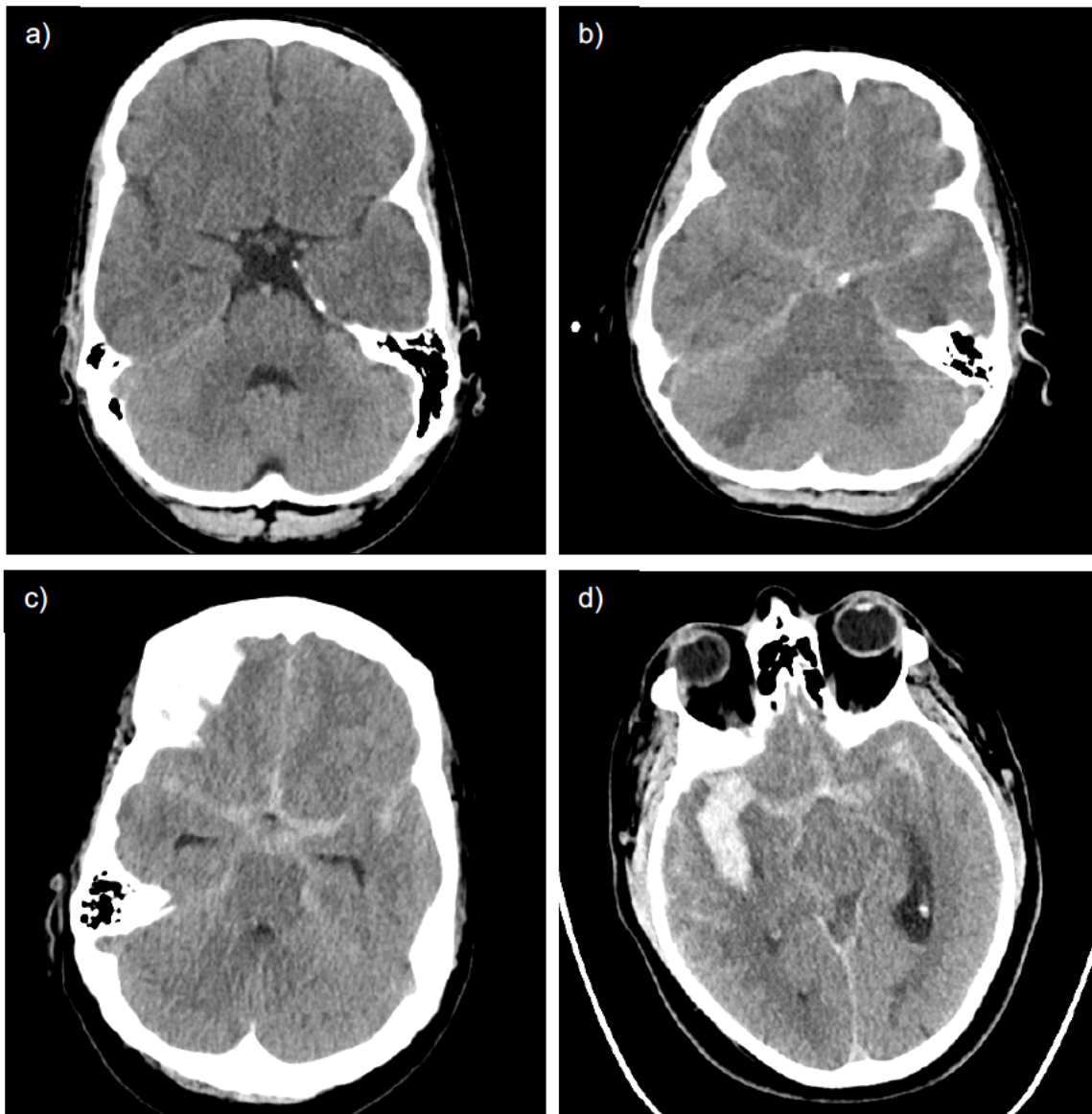


Abbildung 5: Darstellung der Fisher-Klassifikation aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen in der nativen Computertomographie

a) Fisher Grad 1 – keine sichtbare Blutung

b) Fisher Grad 2 – diffuse Blutung < 1mm Schichtdicke

c) Fisher Grad 3 – diffuse Blutung > 1mm Schichtdicke

d) Fisher Grad 4 – diffuse Blutung mit intraparenchymatöser und/oder intraventrikulärer Blutung

1.4 Komplikationen der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

1.4.1 Nachblutung

Eine Nachblutung durch eine Re-Ruptur eines Aneurysmas stellt einen der entscheidenden Faktoren hinsichtlich des neurologischen Outcomes von Patienten nach einer Subarachnoidalblutung dar (Kassell et al., 1990; Starke & Connolly, 2011). Die Re-Rupturrate innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurde in älteren Einzelstudien mit 4 % angegeben (Kassell et

al., 1990). Eine Meta-Analyse von Starke und Connolly ermittelte jedoch eine deutlich höhere Prävalenz von 12 %, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass dort auch hyperakute Re-Rupturen innerhalb der ersten acht Stunden nach Blutungsereignis berücksichtigt wurden (Starke & Connolly, 2011). Als Risikofaktoren für eine Nachblutung sind ein höherer WFNS-Score sowie ein niedriger GCS-Score bei Aufnahme, ein größerer Aneurysmadurchmesser und eine intrazerebrale Blutung zu nennen (Boogaarts et al., 2015; Davies et al., 2015; Starke & Connolly, 2011; van Donkelaar et al., 2015).

1.4.2 Hydrozephalus

Der Hydrozephalus, der eine häufige Komplikation der Subarachnoidalblutung darstellt, kann abhängig vom zeitlichen Auftreten in eine akute (0–3 Tage nach Blutung), eine subakute (4–13 Tage nach Blutung) und eine chronische Form (ab 14 Tage nach Blutung) eingeteilt werden (Kuo & Huang, 2021b; Kwon et al., 2008; Vale et al., 1997). Der akute Hydrozephalus stellt mit einer Inzidenz von bis zu 50 % die häufigste frühe Komplikation einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung dar und ist signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Diringer, 2009; Hellingman et al., 2007; Suarez-Rivera, 1998a). Zumeist liegt dabei eine obstruktive Form mit gestörter Liquorzirkulation infolge von Blutkoageln in den Ventrikelsystemen vor, während chronische Verläufe typischerweise auf einer malresorptiven Pathophysiologie mit gestörter Liquorresorption über die Arachnoidalzotten beruhen (Kuo & Huang, 2021a). Weitere Risikofaktoren für die Manifestation eines akuten Hydrozephalus sind ein höheres Patientenalter bei Iktus, eine vorbestehende arterielle Hypertonie, diffuse subarachnoidale Blutungsanteile, ein Aneurysma der posterioren Zirkulation, eine präoperative Gabe von Antifibrinolytika sowie eine Hyponatriämie (Suarez-Rivera, 1998b).

1.4.3 Zerebraler Vasospasmus

Vasospasmen treten häufig infolge einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auf und beschreiben eine pathologische Verengung zerebraler Arterien mit konsekutiver Minderperfusion von Gehirnarealen (Djilvesi et al., 2020). Sie werden anhand ihrer Verteilung in fokale, segmentale und diffuse Formen unterteilt und betreffen primär die intraduralen Abschnitte der zerebralen Arterien (Djilvesi et al., 2020). Ihr Ausmaß und ihre Lokalisation stehen in Zusammenhang mit der Größe und der Verteilung der Blutungsanteile, wobei bei schwerer Subarachnoidalblutung auch distale Arterienabschnitte sowie parenchymale Arteriolen betroffen sein können (Djilvesi et al.,

2020; Wellman & Koide, 2013). Bis zum 21. Tag nach dem initialem Blutungsereignis werden posthämorrhagische Gefäßverengungen beschrieben, wenngleich sie typischerweise zwischen dem 4. und dem 14. Tag auftreten (Burns et al., 2018; Veldeman et al., 2016). Bei 70 bis 90 % der Patienten wird nach stattgehabter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ein zerebraler Vasospasmus beschrieben, wenngleich hiervon 70 % asymptomatisch verlaufen (Burns et al., 2018). Dementsprechend zeigt sich eine Divergenz hinsichtlich der Inzidenzen eines angiographischen und eines klinisch apparenten Vasospasmus (Ciurea et al., 2013; Dorsch, 1995).

Wenngleich in multiplen Studien verschiedene Einflussfaktoren zur Entstehung eines zerebralen Vasospasmus untersucht wurden, ist die vollständige Pathophysiologie noch nicht endgültig erforscht (Djilvesi et al., 2020). In diversen Studien konnten jedoch Assoziationen zu verschiedenen pathobiochemischen Signalwegen, Hypoxie-induzierten Faktoren und inflammatorischen Prozessen wie oxidativem Stress nachgewiesen werden (Cahill et al., 2006; Ciurea et al., 2013; Kusaka et al., 2004; Ostrowski et al., 2005). In diesem Kontext wurde der Stickstoffmonoxid(NO)-Signalweg in multiplen Studien untersucht, da NO bei der Regulation des Gefäßtonus eine zentrale Rolle spielt (Dietrich & Dacey, 2000). NO wird durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase (eNOS) gebildet und stimuliert in der glatten Gefäßmuskulatur die lösliche Guanylatzyklase (GC), was durch die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) eine Relaxation der glatten Muskulatur und somit eine Gefäßdilatation bewirkt (Dietrich & Dacey, 2000). Im Rahmen der Subarachnoidalblutung kommt es zum Austritt von Blutbestandteilen wie Oxyhämoglobin und Bilirubin, die eine endotheliale Dysfunktion verursachen können (Dietrich & Dacey, 2000; Pluta et al., 1998; Tanaka et al., 1992).

Ein weiterer relevanter Faktor hinsichtlich der Pathogenese des zerebralen Vasospasmus ist der Vasokonstriktor Endothelin-1 (ET-1), der über die Rezeptoren für Endothelin-A (ET-A) sowie Endothelin-B (ET-B) eine Gefäßverengung vermittelt (Yanagisawa et al., 1988; Zimmermann & Seifert, 1998). Wenngleich unterschiedliche Tiermodelle widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Expression von ET-B nach einer Subarachnoidalblutung liefern, konnten Schubert et al. in einer experimentellen Arbeit an Ratten durch die prophylaktische Gabe des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Clazosentan eine Reduktion des zerebralen Blutflusses verhindern (Schubert et al., 2008).

Auch der Hypoxie-induzierte Faktor-1 (HIF-1) scheint ein wesentlicher Mediator bei der Entstehung von Vasospasmen zu sein (Chen et al., 2009; Ciurea et al., 2013; Helton et al., 2005; Jiang et al., 2002). Als Transkriptionsfaktor, der insbesondere auf Hypoxie sowie auf oxidativen Stress reagiert, ist HIF-1 an diversen biochemischen und molekularen Prozessen beteiligt und reguliert unter anderem den Energiestoffwechsel, die Angiogenese sowie apoptotische Kaskaden (W. Chen et al., 2009; Ciurea et al., 2013; Helton et al., 2005; Jiang et al., 2002). Diverse Studien schreiben HIF-1 eine bifunktionale Rolle im Kontext der Subarachnoidalblutung zu, da eine frühe Aktivierung nach dem Blutungsereignis die Entstehung von Vasospasmen fördern kann, wohingegen einer Erhöhung nach wenigen Tagen eine neuroprotektive Rolle zugeschrieben wird (Baranova et al., 2007; Pugh & Ratcliffe, 2003). Diese Eigenschaften wurden in Tierversuchen durch die Hemmung von HIF-1 zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer Subarachnoidalblutung untersucht und belegt (Ciurea et al., 2013; Yan et al., 2006).

Darüber hinaus wurde in mehreren Tiermodellen aufgezeigt, dass durch eine Inhibition proinflammatorischer Signalkaskaden das Auftreten von Vasospasmen reduziert werden kann (Ciurea et al., 2013; Zhou et al., 2007). Zudem erwies sich oxidativer Stress als wesentlicher Faktor für das Auftreten von Vasospasmen, da er eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver Störung der Blut-Hirn-Schranke begünstigt (Ersahin et al., 2009).

1.4.4 Verzögerte Hirnschädigung und vasospastischer Infarkt

Neben der frühen Schädigung (EBI), die unmittelbar durch die Blutung induziert wird, kann es in manchen Fällen zum Auftreten einer verzögerten Hirnschädigung (DCI) kommen. Definiert wird eine DCI als das Auftreten eines neuen fokalen neurologischen Defizites oder eine Vigilanzverschlechterung um mindestens zwei Punkte der GCS in Zusammenhang mit einer für mindestens eine Stunde anhaltenden zerebralen Ischämie und/oder dem Auftreten eines frischen bildgebenden Infarktnachweises, der nicht durch klinische, laborchemische oder radiologisch anderweitig identifizierbare Ursachen sowie die Aneurysmaversorgung erklärt werden kann (Shah et al., 2023; Suarez et al., 2019; Vergouwen et al., 2010). Das Auftreten einer DCI wird bei ca. 30 % aller Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung beschrieben und ist ein entscheidender Faktor hinsichtlich des neurologischen Outcomes (Dorhout Mees et al., 2012; Koopman et al., 2022; Roos et al., 2000). Es wird angenommen, dass eine DCI die Folge von zerebralen Vasospasmen und/oder Mikrozirkulationsstörungen ist, die potenziell auf

Mikrothrombosen, Arteriolenverengungen, Störungen der Autoregulation des zerebralen Blutflusses sowie Störungen der Bluthirnschranke beruhen (Suzuki et al., 2021; Xiao et al., 2017). Wenngleich das Auftreten einer DCI häufig mit einem radiologisch nachgewiesenem Vasospasmus assoziiert ist, führt eine vasospastische Gefäßverengung nicht zwangsläufig zu einer zerebralen Ischämie (Wagner et al., 2013). In multiplen Studien wurde die Inzidenz vasospastischer Infarkte in der cCT infolge einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung mit 20 bis 40 % angegeben (Kassell et al., 1985; Rabinstein et al., 2005; Weidauer et al., 2007). Darüber hinaus konnten in diffusions-gewichteten MR-Sequenzen in bis zu 81 % kleinere vasospastische Infarkte nachgewiesen werden, die sich jedoch zumeist klinisch inapparent präsentierten (Kivisaari et al., 2001). Weiterführend zeigte sich in einer Studie von Rabinstein et al., dass ein vorbestehender Diabetes mellitus, ein akuter Hydrozephalus sowie die Notwendigkeit einer externen Ventrikeldrainage in der univariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten multipler vasospastischer Infarkte assoziiert waren, wenngleich sich in der multivariaten Analyse lediglich die Notwendigkeit einer externen Ventrikeldrainage signifikant zeigte (Rabinstein et al., 2005).

1.4.5 Extrazerebrale Komplikationen

Neben den bereits aufgezeigten zerebralen Komplikationen treten bei Patienten mit Subarachnoidalblutung häufig extrazerebrale Komplikationen auf. Diese umfassen zumeist endokrinologische sowie kardiopulmonale Komplikationen (Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Rose, 2011). Zu den endokrinologischen Komplikationen zählen insbesondere das zerebrale Salzverlustsyndrom, das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und der Diabetes insipidus (Rose, 2011), die zu lebensbedrohlichen Elektrolytentgleisungen führen können (Cerdà-Estève et al., 2008; Tomkins et al., 2022). Bekannt sind auch neurogen getriggerte kardiopulmonale Komplikationen wie polymorphe EKG-Veränderungen, ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, eine Kardiomyopathie sowie ein neurogenes Lungenödem (Jeon et al., 2009; Kono et al., 1994; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008). Obwohl sich in der Koronarangiographie typischerweise keine strukturellen myokardialen Läsionen nachweisen lassen, kann es infolge der neurogenen kardialen Dysregulation zu einem Anstieg kardialer Serum-Biomarker kommen, insbesondere von Troponin (Jeon et al., 2009; Naidech et al., 2005). In der kardialen Abklärung wird daher häufig eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, wobei sich in zahlreichen Fällen eine apikale Ballonierung im Sinne einer stressinduzierten (Takotsubo-ähnlichen) Kardiomyopathie bei regelrechter

Koronarmorphologie zeigt (Kerro et al., 2017). Unter unterstützender Therapie mit inotropen Substanzen wie Dobutamin, Milrinon oder Levosimendan ist diese Form der linksventrikulären Dysfunktion in der Regel reversibel und bildet sich meist innerhalb von 24 bis 72 Stunden zurück (Koza et al., 2019; Papanikolaou et al., 2014).

1.5 Therapie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung

Die Therapie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung differenziert bei Vorliegen eines rupturierten Aneurysmas zwischen der direkten Versorgung der Blutungsursache und der anschließenden intensivmedizinischen Versorgung (Raabe et al., 2005). Während die primäre Zielsetzung der Aneurysmaversorgung darin besteht, eine Nachblutung zu vermeiden, fokussiert sich die intensivmedizinische Behandlung auf die Prävention von potenziellen Folgeerscheinungen wie posthämorrhagischen Liquorzirkulationsstörungen, dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen, einem verzögerten neurologischen Defizit oder vasospastischen Infarkten sowie dem Auftreten von blutungsassoziierten extrazerebralen Komplikationen (Raabe et al., 2005).

1.5.1 Aneurysmabehandlung

Die hohe Gesamtleitfähigkeit der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung in den ersten Behandlungstagen nach dem primären Blutungsereignis ist zu einem wesentlichen Teil Folge einer akuten Nachblutung aus einem rupturierten Aneurysma und stellt neben dem Auftreten von Vasospasmen sowie der zerebralen Ischämie eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität dar (Lord et al., 2012). Da Nachblutungen zumeist innerhalb der ersten 6 bis 24 Stunden nach dem initialen Blutungsereignis auftreten, hat sich in den vergangenen Jahrzehnten eine möglichst frühzeitige Aneurysmaversorgung als Standardvorgehen etabliert, wenngleich das optimale Timing in der Vergangenheit Gegenstand der Forschung war und kontrovers diskutiert wurde (Haley et al., 1992; Kassell et al., 1990).

Grundsätzlich stehen zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen zwei Modalitäten zur Verfügung (Molyneux et al., 2002; Spetzler et al., 2013). Es wird zwischen der endovaskulären und der operativen Aneurysmaversorgung unterschieden, wenngleich auch eine kombinierte Durchführung beider Therapieansätze möglich ist (Molyneux et al., 2002; Spetzler et al., 2013). Das Coiling ist die am häufigsten endovaskulär eingesetzte Technik, bei der über einen Mikrokatheter Platinspiralen (sog. Coils) drahtgesteuert in das Aneurysma eingebracht werden. Ziel dieser Prozedur ist es, eine

interne Thrombosierung des Aneurysmas zu bewirken (Guglielmi et al., 1992). Seit einigen Jahren gibt es auch die Möglichkeit zur Implantation eines Flow-Diverter, der den Blutfluss vom Trägergefäß in das Aneurysma umleitet und somit schrittweise zur Thrombosierung des Aneurysmas führt (Tawk et al., 2021). Eine weitere neuartige Alternative ist die Flow-Disruption-Technologie mit dem Woven EndoBridge (WEB)-System, das ein selbstexpandierendes Netzimplantat verwendet, um den Blutfluss im Aneurysma zu alterieren und eine Thrombosierung innerhalb des Aneurysmas zu fördern (Tawk et al., 2021). Beim operativen Vorgehen wird über eine Kraniotomie ein Titan-Clip auf die Basis des Aneurysmas aufgesetzt, wodurch der Einstrom von Blut aus dem Trägergefäß unterbrochen wird. Eine intraoperative Darstellung eines zerebralen Aneurysmas zeigt Abbildung 6.

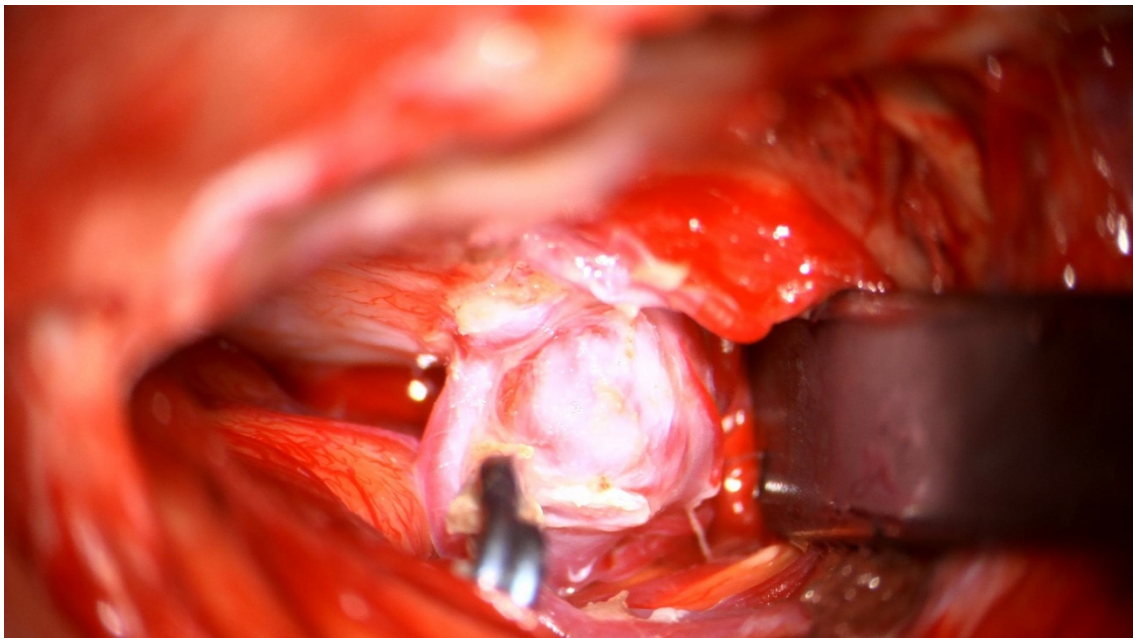


Abbildung 6: Intraoperatives Bild eines intrakraniellen Aneurysmas

Beide Behandlungsmöglichkeiten haben Vor- und Nachteile. Patienten mit endovaskulär versorgten Aneurysmen entwickeln zwar häufiger eine Nachblutung oder Reperfusion mit notwendiger Folgebehandlung, weisen gleichzeitig aber eine tendenziell höhere Rate eines langfristigen Überlebens ohne signifikante funktionelle Einschränkungen auf als Patienten nach operativer Versorgung (Molyneux et al., 2015). Bei den chirurgisch versorgten Patienten zeigt sich hingegen eine signifikant höhere definitive Aneurysmaversorgung mit signifikant niedrigerer Rate an Rezidiven und notwendigen Wiederholungseingriffen (Spetzler et al., 2013). Letztendlich ist die Behandlung eines rupturierten Aneurysmas eine individualisierte Therapieentscheidung, basierend auf Faktoren wie anatomischen Gegebenheiten, Form und Größe des Aneurysmas, dem

Alter des Patienten sowie möglichen Begleitbefunden wie einem entlastungswürdigen intrazerebralen Hämatom (Belavadi et al., 2021; de Liyis et al., 2024). Die Wahl der Behandlungsmodalität sollte interdisziplinär durch Neurochirurgen und Neuroradiologen erfolgen, um die bestmögliche Versorgung und eine Minimierung des Komplikationsrisikos zu gewährleisten (Belavadi et al., 2021; de Liyis et al., 2024; Raabe et al., 2005). Die beschriebenen Verfahren sind exemplarisch anhand einer 3D-DSA in Abbildung 7 (endovaskulär) sowie in Abbildung 8 (mikrochirurgisch) dargestellt.

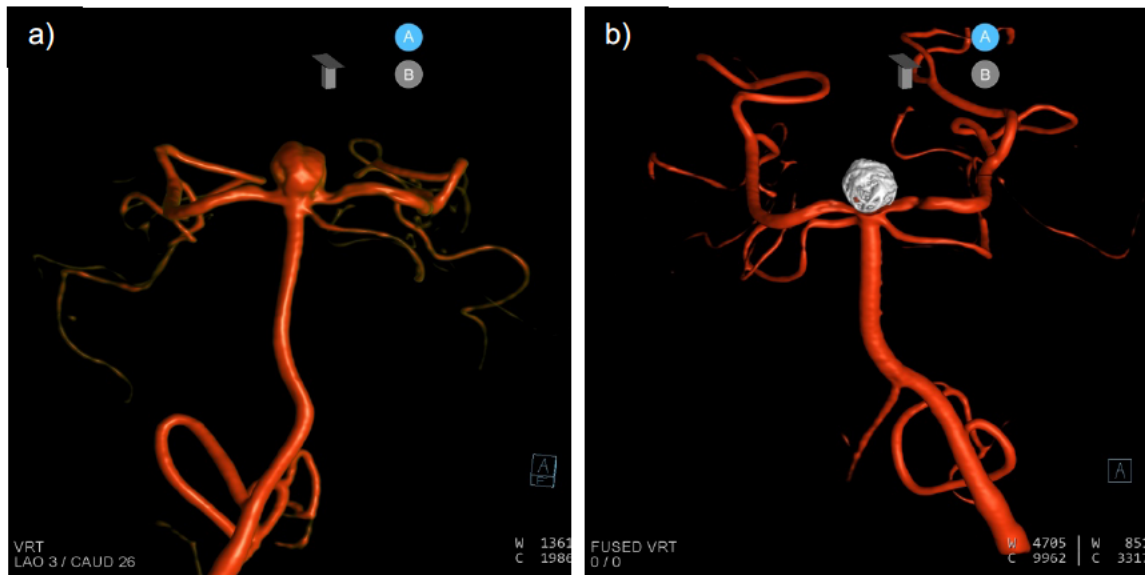


Abbildung 7: 3D-DSA-Rekonstruktion eines Basilariskopfaneurysmas vor und nach endovaskulärer Behandlung

a) Dreidimensionale Darstellung des Aneurysmas vor Coiling

b) Postinterventionelle Rekonstruktion nach Coiling mit vollständigem Verschluss des Aneurysmas



Abbildung 8: 3D-DSA-Rekonstruktion eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior vor und nach mikrochirurgischem Clipping

a) Präoperative Darstellung des Aneurysmas in der 3D-Rekonstruktion

b) Postoperative Aufnahme mit vollständigem Verschluss des Aneurysmas durch einen Clip

1.5.2 Intensivmedizinische Sofortmaßnahmen

Das Notfallmanagement einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung umfasst neben der Vervollständigung der zielführenden Diagnostik die Sicherung der Vitalfunktionen, die Behandlung eines akuten Hydrozephalus sowie die Vermeidung einer Nachblutung (Raabe et al., 2005).

1.5.2.1 Optimierung der initialen konservativen Therapiemaßnahmen

Aufgrund der hohen Letalität von bis zu 90 % infolge einer Zweitblutung bei Re-Ruptur eines Aneurysmas bedarf es unmittelbar nach Diagnosestellung eines intensivierten Blutdruckmanagements mit Zielwerten des MAP von 60 bis 90 mmHg sowie der Vermeidung systolischer Blutdruckspitzen > 160 mmHg (Fujii et al., 1996; Green et al., 2013; Naidech et al., 2005; Raabe et al., 2005). Daher ist auf eine ausreichende Analgesie, vegetative Abschirmung sowie insbesondere eine Anxiolyse zur Reduktion von Angst- und Agitationszuständen zu achten (Green et al., 2013; Raabe et al., 2005). Zudem wird neben der Vermeidung von Aktivitäten, die einen unkontrollierten Blutdruckanstieg verursachen könnten, das Einhalten von Bettruhe zur Reduktion weiterer Stress- und Belastungstrigger empfohlen (Raabe et al., 2005). Bei deliranten oder agitierten Patienten mit verminderten Schutzreflexen, beim Vorliegen einer Vigilanzminderung (GCS < 9) sowie bei kardiopulmonaler Dekompensation empfiehlt sich die frühzeitige Entscheidung für eine endotracheale Intubation, sodass durchgehend neben einer Atemwegssicherung die Optimierung der kardiopulmonalen Parameter, des intrakraniellen Drucks sowie des damit zusammenhängenden zerebralen Perfusionsdrucks gewährleistet wird (Picetti et al., 2021b; Steiner et al., 2013; Teasdale & Jennett, 1974). Zur engmaschigen Überwachung des klinischen Verlaufs sowie zur frühzeitigen Erkennung potenzieller Komplikationen sollte bei nicht-kontaktfähigen oder sedierten, intubierten Patienten neben einem kontinuierlichen kardiopulmonalen und hämodynamischen Monitoring ein Neuromonitoring erfolgen (Kolb et al., 2022; Springborg et al., 2005). Bei wachen und neurologisch beurteilbaren Patienten steht die wiederholte strukturierte Evaluation des Bewusstseinszustandes und der fokale-neurologischen Funktionen im Vordergrund (Kolb et al., 2022; Springborg et al., 2005). Bei klinisch nicht-beurteilbaren Patienten kann ergänzend eine invasive intrakranielle Druckmessung mittels externer Ventrikeldrainage oder intraparenchymaler Sonde erfolgen (Kolb et al., 2022; Springborg et al., 2005). Zusätzlich kann ein erweitertes multimodales Neuromonitoring – z. B. mittels Mikrodialyse oder Messung der zerebralen Gewebsoxygenierung und Perfusion – eingesetzt werden, wenngleich

bislang kein gesicherter Einfluss auf das funktionelle Outcome nachgewiesen werden konnte (Kolb et al., 2022; Springborg et al., 2005).

1.5.2.2 Behandlung eines akuten Hydrozephalus

Mit einer Häufigkeit von 30 % ist der Hydrozephalus die häufigste Ursache für einen Anstieg des intrakraniellen Drucks mit folgender Vigilanzminderung bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung (Claassen & Park, 2022a). Trotz fehlender einheitlicher evidenzbasierter Leitlinien zur optimalen Indikationsstellung besteht eine weitgehende Übereinkunft, eine externe Ventrikeldrainage (EVD) bei vorliegender Liquorzirkulationsstörung in der Bildgebung und gleichzeitiger Bewusstseinsminderung mit einem GCS-Wert von unter 12 zu empfehlen (Gigante et al., 2010; Mack et al., 2003). Darüber hinaus wird eine Liquordrainage bei einem Hunt and Hess-Score ≥ 3 , einem WFNS-Score ≥ 3 oder einer fehlenden Befolgung einfacher Aufforderungen empfohlen (Brisman & Berenstein, 2004; De Oliveira Manoel et al., 2015; Gigante et al., 2010).

Neben der Ventrikeldrainage stellt die Lumbaldrainage (LD) eine alternative Behandlungsoption dar, sofern keine Kontraindikationen wie eine Kleinhirnblutung mit Kompression des vierten Ventrikels, eine Mittellinienverlagerung, eine Verlegung der hinteren Schädelgrube oder ein okklusiver Hydrozephalus vorliegen (Jeong et al., 2020). In einer prospektiven, randomisierten Studie von Wolf et al. wurde zudem untersucht, ob die Kombination aus EVD und LD einen Vorteil für das klinische Outcome bietet (Wolf et al., 2023). Die Ergebnisse der EARLYDRAIN-Studie zeigten, dass die frühzeitige Anlage einer Lumbaldrainage innerhalb von 72 Stunden nach Blutungseintritt das Risiko für sekundäre zerebrale Infarkte signifikant reduzierte und das neurologische Langzeitergebnis nach sechs Monaten verbesserte (Wolf et al., 2023).

1.5.3 Grundlagen der intensivmedizinischen Therapie

Ziele der intensivmedizinischen Therapie der Subarachnoidalblutung sind die kardiopulmonale Stabilisierung und die Vermeidung von Komplikationen wie dem Auftreten zerebraler Vasospasmen, der zerebralen Ischämie sowie Nachblutungen (Petridis et al., 2017). Daher ist eine umfassende intensivmedizinische Betreuung zur kontinuierlichen Überwachung sowohl kardiopulmonaler als auch neurologischer Funktionen unerlässlich (Petridis et al., 2017). Diese umfasst neben einer invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung und einem elektrokardiographischen Monitoring eine fortwährende Pulsoxymetrie sowie regelmäßige laborchemische Kontrollen (Petridis et

al., 2017; Raabe et al., 2005). Ziel dieser Maßnahmen ist die Aufrechterhaltung von Normothermie und Eurolämie, da diese Faktoren das neurologische Outcome positiv beeinflussen können (Badjatia et al., 2010; Dority & Oldham, 2016; Merrill et al., 2024; Oddo et al., 2009). Zur optimalen intravasalen Medikamentenapplikation sowie zur kreislaufunterstützenden Therapie sollte jeder Patient mit mehreren großlumigen intravenösen Zugängen, alternativ mit einem zentralen Venenkatheter versorgt werden (Kolikof et al., 2025). Bei Patienten mit eingeschränkter Vigilanz ($GCS \leq 8$) oder mangelhaftem Schutz der Atemwege sind eine Sedierung, eine Intubation und eine mechanische Beatmung dringend indiziert, um eine Luftwegsaspiration und respiratorische Komplikationen zu verhindern (Picetti et al., 2021a).

1.5.3.1 Blutgerinnungsmanagement

Das Blutgerinnungsmanagement stellt einen essenziellen Aspekt der intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit Subarachnoidalblutung dar, da angeborene, erworbene oder medikamentöse Koagulopathien eine Nachblutung begünstigen können (Frontera et al., 2016; Picetti et al., 2021b). Zur Optimierung der Hämostase kann zusätzlich zum Absetzen gerinnungsaktiver Substanzen eine spezifische Aufhebung ihrer Wirkung durch Antagonisierung in Betracht gezogen werden (Frontera et al., 2016; Picetti et al., 2021b; Sharma, 2020). Weiterführend wird zur Vermeidung einer Nachblutung insbesondere vor einer neurochirurgischen Intervention empfohlen, die formale Gerinnung zu normalisieren sowie die Thrombozyten-Anzahl auf mindestens 100.000 giga/l anzuheben (Picetti et al., 2021b). Hinsichtlich der Gabe antifibrinolytischer Medikamente wie Tranexamsäure zur Vermeidung einer Rezidivblutung wurden bereits multiple Studien durchgeführt (Chwajol et al., 2008; Frontera et al., 2016). Chwajol et al. führten 2008 eine Meta-Analyse durch, in der ein möglicher Nutzen der frühzeitigen Gabe von Antifibrinolytika ohne eine Zunahme ischämischer Ereignisse aufgezeigt wurde (Chwajol et al., 2008). Des Weiteren zeigten Fatima et al. in einer Meta-Analyse, dass die frühzeitige Applikation von Antifibrinolytika zu einer deutlichen Reduktion von Nachblutungen führt, wenngleich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität erzielt werden konnten (Fatima et al., 2023).

1.5.3.2 Transkranielle Dopplersonographie

Zur Detektion zerebraler Vasospasmen hat sich im klinischen Alltag die tägliche Durchführung einer TCD-Untersuchung etabliert (Kumar et al., 2016; Toi et al., 2013).

Diese stellt eine nicht-invasive, portable und strahlungsfreie Möglichkeit zur Beurteilung der intrakraniellen arteriellen Gefäße dar (Blanco & Abdo-Cuza, 2018a). In einer Arbeit von Miyazaki und Kato et al. wurde 1965 die Anwendung der TCD-Untersuchung zur Messung des zerebralen Blutflusses analysiert (Miyazaki & Kato, 1965). Bei diesem Vorgehen werden Ultraschall-Wellen auf ein Blutgefäß ausgesendet und der reflektierte Schall mit einem Empfänger aufgezeichnet (Miyazaki & Kato, 1965). Die Schwebungsfrequenz (Δf) liegt bei üblichen Ultraschallsendefrequenzen im akustisch hörbaren Bereich (bis ca. 16 kHz) und wird mit einem Verstärker über einen Lautsprecher hörbar gemacht, was als Dopplersignal bezeichnet wird (Aaslid et al., 1982; Blanco & Abdo-Cuza, 2018b; Bonow et al., 2019b; Miyazaki & Kato, 1965). Zur graphischen Darstellung werden die Dopplersignale in einen auf die Schallsonde zu- und einen von der Schallsonde wegführenden Anteil (bidirektional) differenziert (Blanco & Abdo-Cuza, 2018b; Bonow et al., 2019a). Graphisch erfolgt eine Darstellung der Flusssignale in Richtung der Sonde als positiv, während die Flusssignale von der Sonde weg als negativ betrachtet werden (Blanco & Abdo-Cuza, 2018b; Bonow et al., 2019a).

Formel zur Berechnung der Frequenz:

$$f = \frac{c}{\lambda}$$

Formel zur Berechnung der Frequenz der reflektierten Welle:

$$f' = \frac{c + u \cos \alpha}{c - u \cos \alpha} f$$

Formel zur Berechnung der Schwebungsfrequenz:

$$\Delta f = f - f' = \frac{2u}{\lambda} \cos \alpha$$

f = Frequenz der ausgesendeten Welle

f' = Frequenz der reflektierten Welle

c = Schallgeschwindigkeit

u = Geschwindigkeit des bewegten Objekts

α = Winkel zwischen der Richtung der Ultraschallwellen und der Bewegungsrichtung des Objekts

Grundsätzlich werden das Dauerschall- (continuous wave – cw) und das Impulsschall- (pulsed) Verfahren unterschieden (Jenderka & Delorme, 2015). Im Dauerschall-Modus

sendet die Ultraschallsonde ständige Signale aus und erfasst die reflektierten Signale in Echtzeit, wohingegen bei der gepulsten Dopplertechnik ein einzelner Ultraschallimpuls ausgesendet wird und die reflektierten Signale anschließend empfangen werden (Jenderka & Delorme, 2015). Hierdurch ermöglicht die gepulste Dopplertechnik eine gezielte Messung aus einer bestimmten Gewebstiefe, die durch den Untersucher eingestellt werden kann (Jenderka & Delorme, 2015). Dieses diagnostische Verfahren basiert auf dem Doppler-Effekt, da es insbesondere durch sich bewegende Blutbestandteile zu einer Frequenzänderung der reflektierten Wellen kommt (Miyazaki & Kato, 1965). Die oben genannten Formeln beschreiben einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Flussgeschwindigkeit und der Schwebungsfrequenz (Miyazaki & Kato, 1965). Ebenfalls wird ersichtlich, dass durch einen niedrigen Einfallswinkel eine höhere Schwebungsfrequenz erzielt wird, sodass der Doppler-Effekt bei 0° am höchsten und bei 90° am niedrigsten ist (Miyazaki & Kato, 1965). Aaslid et al. bestätigten diese These, indem sie in ihrer Studie über die Doppler-Sonographie erstmals mit einer niederfrequenten 2-MHz-Ultraschallsonde mit einer Schallintensität von 350 mW transtemporal nicht-invasiv die Strömungsgeschwindigkeiten der basalen Hirnarterien darstellen konnten (Aaslid et al., 1982). Die Verwendung einer höheren Schallintensität und damit niedrigerer Frequenzen zur Durchdringung des Schädelknochens etablierte sich in der Folge als Standardvorgehen (Blanco & Abdo-Cuza, 2018a). Neben dem transtemporalen Schallfenster gibt es noch die Möglichkeiten zur transorbitalen, zur transzervikalen (transnuchalen) und zur transforaminalen Untersuchung (Blanco & Abdo-Cuza, 2018a).

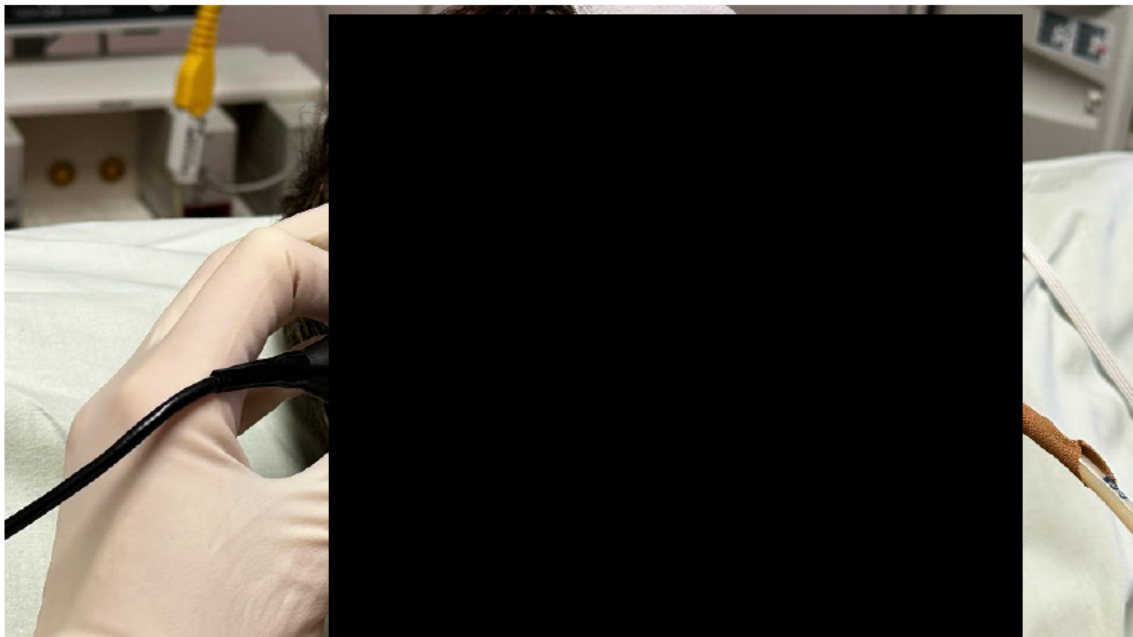


Abbildung 9: Illustration einer transkraniellen Dopplersonographie mittels 2-MHz-Ultraschallsonde am transtemporalen Schallfenster rechts zur transkraniellen Erfassung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit

Zur korrekten Interpretation der Doppler-Flussprofile ist Folgendes zu beachten: Im Doppler-Flussprofil zeigt die Kurve oberhalb der Null-Linie den Fluss zur Sonde und unterhalb der Null-Linie den Fluss von der Sonde weg. Auf der y-Achse wird die Geschwindigkeit dargestellt, auf der x-Achse die Zeit. Die Farben spiegeln die Flussintensität wider, wobei rote und gelbe Farbtöne starken und gleichmäßigen Blutfluss anzeigen, blaue Farben eine geringere Intensität bedeuten und grüne Farbtöne auf turbulenten oder unregelmäßigen Fluss hinweisen, wie er etwa bei Gefäßverengungen vorkommen kann.

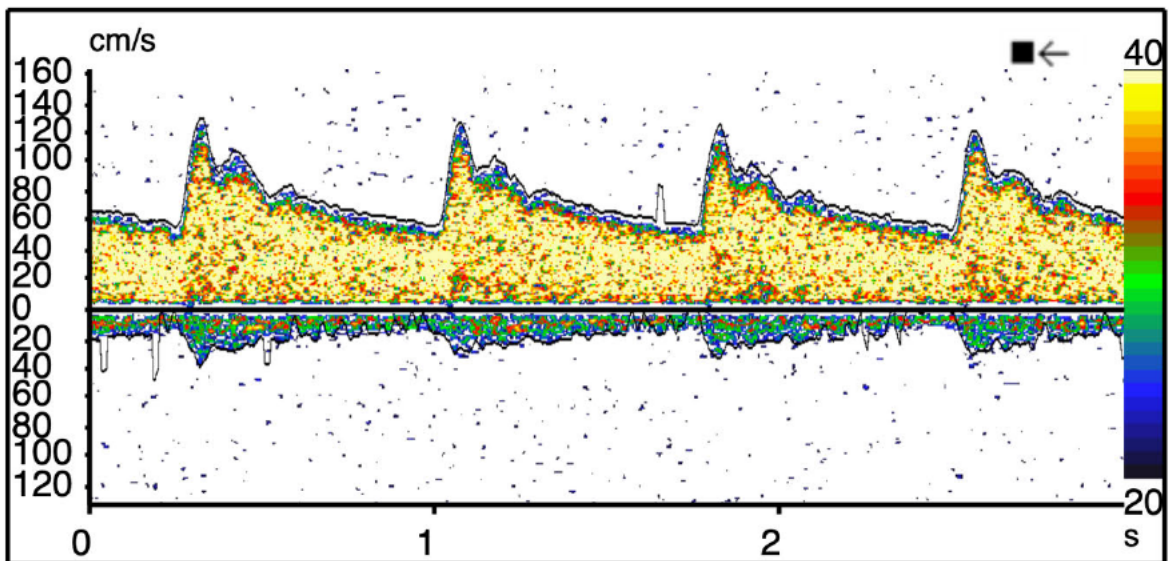


Abbildung 10: Physiologisches Flussprofil der linken Arteria cerebri media im transkraniellen Farbduplex-Spektraldoppler, erhoben mit einer 2-MHz-Pulsed-Wave-Sonde

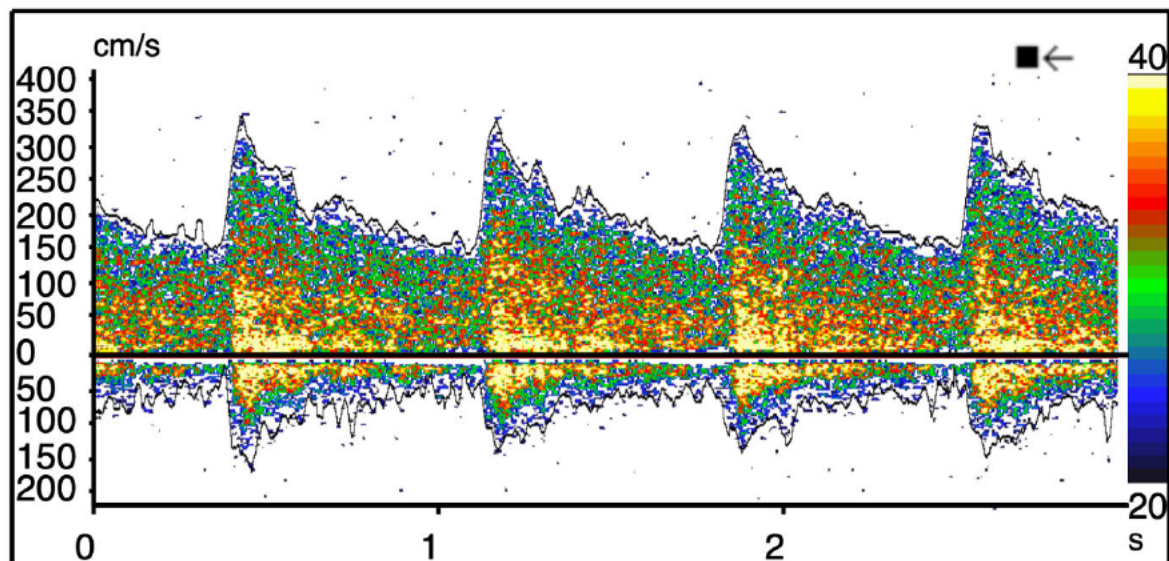


Abbildung 11: Pathologisches Flussprofil der linken Arteria cerebri media im transkraniellen Farbduplex-Spektraldoppler während eines Vasospasmus, erhoben mit einer 2-MHz-Pulsed-Wave-Sonde

Die präzise Analyse der Blutflussgeschwindigkeiten mittels einer TCD-Messung stellt in der klinischen Routine eine wesentliche Grundlage für die Diagnose und die Verlaufskontrolle zerebraler Vasospasmen im Rahmen einer Subarachnoidalblutung dar (Toi et al., 2013). Umfangreiche Studien haben die diagnostische Genauigkeit dieser Methode evaluiert und liefern relevante Erkenntnisse zur Validität sowie zur klinischen Relevanz in verschiedenen Patientenkollektiven. Toi et al. wiesen in ihrer 2013 publizierten Analyse über die TCD eine Sensitivität und Spezifität von 80 % für Vasospasmen ab einer gemessenen Flussgeschwindigkeit von über 120 cm/s auf der proximalen Arteria cerebri media nach (Toi et al., 2013). Allerdings zeigte die TCD-Untersuchung eine unzureichende Validität bei der Erkennung von Mikrozirkulationsstörungen oder erhöhten Flussgeschwindigkeiten über distalen peripheren Gefäßabschnitten (Fontanella et al., 2008; Lysakowski et al., 2001). Eine Publikation von Lindegaard et al. ergab lediglich eine moderate Korrelation von zerebralen Vasospasmen mit erhöhten Flussgeschwindigkeiten über der Arteria cerebri media, wenngleich die Ratio aus der Flussgeschwindigkeit über der Arteria cerebri media und der Arteria carotis interna eine erhöhte Korrelation zeigte (Lindegaard et al., 1989). Hieraus entwickelte sich der Lindegaard-Index, der das berechnete Verhältnis der dopplersonographisch gemessenen mittleren Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media und der ipsilateralen extrakraniellen Arteria carotis interna beschreibt (Lindegaard et al., 1989). In diesem Kontext weist ein Lindegaard-Index von über 3 auf einen möglichen Vasospasmus hin, wobei ein Wert über 6 als schwerer Vasospasmus gilt, während ein Wert unter 3 auf eine alternative Ursache für die erhöhten Flussgeschwindigkeiten hindeuten kann (Lindegaard et al., 1989; Montrieff et al., 2019).

Mittlere physiologische Flussgeschwindigkeit zerebraler Arterien in der TCD-Messung (Mantilla et al., 2022)	
Gefäß	Mittlere physiologische Flussgeschwindigkeit
Arteria cerebri anterior	50–80 cm/s
Arteria carotis interna	30–70 cm/s
Arteria cerebri media	55–80 cm/s
Arteria cerebri posterior	30–50 cm/s
Arteria basilaris	30–60 cm/s
Arteria vertebralis	20–60 cm/s

Tabelle 6: Mittlere physiologische Flussgeschwindigkeiten zerebraler Arterien in der TCD-Messung

1.5.4 Spezielle Aspekte der intensivmedizinischen Therapie

Nach der Behandlung des Aneurysmas oder im Falle von Patienten ohne Aneurysma-Intervention ist eine umfassende intensivmedizinische Betreuung erforderlich, um eine kontinuierliche Kontrolle des intrakraniellen Drucks zu gewährleisten sowie das kardiopulmonale Management zu optimieren und etwaige Komplikationen frühzeitig zu identifizieren und zu therapieren.

1.5.4.1 Vasospasmusprophylaxe und -therapie

Essenzielle Bestandteile der intensivmedizinischen Therapie einer Subarachnoidalblutung stellen die Prophylaxe und die Therapie zerebraler Vasospasmen dar (Bracard et al., 2013). Unbehandelte zerebrale Vasospasmen sind mit einer verminderten zerebralen Perfusion assoziiert und können das neurologische Outcome erheblich beeinträchtigen, sodass eine frühzeitige Diagnostik in Kombination mit präventiven und therapeutischen Interventionen von entscheidender Bedeutung ist (Hafeez & Grandhi, 2019; Rosengart et al., 2007). Dementsprechend wurden mit dem Ziel, das Auftreten von Vasospasmen zu reduzieren, verschiedene Medikamente in klinischen und experimentellen Studien untersucht (Connolly et al., 2012; Geraldini et al., 2022; Steiner et al., 2013). Hierbei hat sich lediglich die Therapie mit Nimodipin im klinischen Alltag sowie in diversen Leitlinien etabliert (Connolly et al., 2012; Geraldini et al., 2022; Steiner et al., 2013). Gestützt auf Studien, die eine erhöhte Empfindlichkeit der glatten Muskulatur zerebraler Arterien im Vergleich zu Arterien im restlichen Körper auf Veränderungen der extrazellulären Kalzium-Konzentrationen beschrieben, wurde 1989 von Pickard et al. eine doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Studie publiziert (Pickard et al., 1989). Hierbei konnten durch die orale Gabe eines Kalzium-Antagonisten vom Typ der Dihydropyridine Nimodipin (60 mg) alle vier Stunden eine Reduktion vasospastischer Infarkte sowie eine Besserung des Outcomes nach drei Monaten festgestellt werden, wenngleich keine Reduktion von Vasospasmen nachgewiesen werden konnte (Connolly et al., 2012; Pickard et al., 1989). In einer Meta-Analyse verglichen Geraldini et al. die intravenöse Gabe von Nimodipin mit der oralen Medikation, wobei sich beide Applikationsformen als gleichwertig erwiesen (Geraldini et al., 2022). Daher kann die Applikationsform von Nimodipin nach Krankenhaus-internem Standard gewählt werden, sodass auch eine intravenöse Gabe bei maschinell beatmeten Patienten als Option erwogen werden kann (Geraldini et al., 2022).

Ein weiterer zentraler Aspekt der Vasospasmusprophylaxe ist das Kreislauf- und Volumenmanagement. In diesem Zusammenhang untersuchten Solomon et al. die

prophylaktische Volumentherapie zur Prävention verzögerter zerebraler Ischämien nach frühzeitiger chirurgischer Aneurysmaversorgung (Solomon et al., 1988). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine tendenzielle Reduktion ischämischer Komplikationen, weshalb die Hypervolämie zunehmend in der klinischen Praxis der intensivmedizinischen Therapie der Subarachnoidalblutung etabliert wurde (Solomon et al., 1988). Neben der Volumentherapie erlangte das Blutdruckmanagement im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie der Subarachnoidalblutung ebenfalls einen maßgeblichen Stellenwert. Die Anwendung der induzierten Hypertonie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung wurde in einer Studie von Kosnik und Hunt mit dem Ziel untersucht, den Einfluss einer arteriellen Drucksteigerung auf die zerebrale Perfusion unter der Annahme einer gestörten Autoregulation zu evaluieren (Kosnik & Hunt, 1976). Die Ergebnisse der Studie zeigten einen potenziellen Nutzen bezüglich der Optimierung der zerebralen Perfusion und der Prävention von Ischämien bei gestörter zerebraler Autoregulation. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde in der Studie von Awad et al. der Nutzen einer induzierten Hypertonie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung weiter untersucht (Awad et al., 1987). Die Analyse ihrer Daten ergab ebenfalls, dass eine kontrollierte hyperdynamische Therapie potenziell die zerebrale Perfusion verbessern kann, wodurch das Risiko ischämischer Komplikationen reduziert werden könnte (Awad et al., 1987). In diesem Kontext wurde auch die Hämodilution als ergänzende Maßnahme analysiert, um die Blutviskosität zu senken und die mikrovaskuläre Perfusion weiter zu optimieren (Awad et al., 1987). Awad et al. zeigten in ihren Analysen, dass durch die hypervolämische Hämodilutionstherapie eine Reduktion der Morbidität und der Mortalität erzielt werden konnte, ohne dass sich eine signifikante Erhöhung des Komplikationsrisikos ergab, woraufhin sich dieses Behandlungskonzept zwischenzeitlich in der klinischen Praxis etablierte (Awad et al., 1987). Die Ergebnisse einer Studie von Mori et al. lieferten unterstützende Evidenz für diese Hypothese, indem sie eine Reduktion neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen unter hypervolämischer Hämodilution dokumentieren (Mori et al., 1995). Diese Studien führten dazu, dass sich die Triple-H-Therapie, bestehend aus der Hämodilution, einer induzierten Hypertonie sowie einer Hypervolämie, als Standardansatz der intensivmedizinischen Therapie der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung in den 1990er Jahren bewährte (Lee et al., 2006).

In den folgenden Jahren wurde diese Therapiestrategie jedoch in diversen Studien weiter untersucht, wobei sich in Widerspruch zu vorherigen Analysen ein erheblich erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen ergab (Lee et al., 2006). Eine Analyse von Dankbaar et al. zeigte, dass die Hypervolämie und die Hämodilution keinen

signifikanten Effekt auf die zerebrale Blutflussrate hatten, während die induzierte Hypertonie mit einer messbaren Steigerung der zerebralen Perfusion assoziiert war (Dankbaar et al., 2010). Um den zerebralen Blutfluss konstant zu halten, empfehlen sich nach aktuellem Stand der Forschung dementsprechend die Aufrechterhaltung einer Eurolämie sowie eine induzierte Hypertonie (Burns et al., 2018; Veldeman et al., 2016). Darüber hinaus wird in der aktuellen Fachliteratur empfohlen, bei klinischem oder sonographischem Verdacht auf einen zerebralen Vasospasmus eine systolische Blutdrucksteigerung vorzunehmen, orientiert am mittleren Fluss in der TCD-Messung, um die zerebrale Perfusion zu verbessern (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013). Begleitend sollte die Gabe von oralem oder intravenösem Nimodipin erfolgen, da dies nachweislich das Risiko ischämischer Komplikationen reduziert und das funktionelle Outcome verbessert (Geraldini et al., 2022; Pickard et al., 1989).

Einen weiteren relevanten Aspekt beleuchteten Stein et al. in einer Studie, in der der durchschnittliche Hämoglobin-Wert in Zusammenhang mit dem Auftreten von Vasospasmen, Ischämie, Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Subarachnoidalblutung untersucht wurde (Stein et al., 2015). Die Datenanalyse identifizierte einen durchschnittlichen Hämoglobinwert von $<10,9$ mg/L als prädiktiven Faktor für das Auftreten von Vasospasmen (Stein et al., 2015). Analog dazu zeigte eine Studie von Naidech et al., dass höhere Hämoglobinwerte mit einem besseren funktionellen Outcome bei Patienten mit Subarachnoidalblutung assoziiert sind (Naidech et al., 2007).

Bei persistierenden neurologischen Defiziten trotz adäquater Therapie mit Nimodipin und systolischer Blutdrucksteigerung oder bei nicht beurteilbaren Patienten mit einem sonographisch dokumentierten Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit um mehr als 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden stellen die endovaskuläre Behandlung mit der intraarteriellen Gabe von Vasodilatoren oder die transluminale Ballonangioplastie (TBA) therapeutische Optionen dar (Pandey et al., 2013). Demnach wird eine Stenosierung von 25 bis 50 % üblicherweise mit intraarteriellen Vasodilatoren behandelt, während bei einer Stenose über 50 % eine Kombination aus mechanischer und medikamentöser Angioplastie indiziert ist (Pandey et al., 2013). Die klinisch erprobtesten Vasodilatoren stellen der Phosphodiesterase-Inhibitor Papaverin sowie die Kalzium-Antagonisten Verapamil, Nimodipin und Nicardipin dar. Papaverin ist der am intensivsten untersuchte intraarterielle pharmakologische Wirkstoff, wobei diverse Studien trotz eines signifikanten Rückgangs radiologischer und dopplersonographischer Vasospasmen nach intraarterieller Applikation von Papaverin divergente Ergebnisse in

Bezug auf die klinische Verbesserung der Patienten berichten (Firlik et al., 1999; Vajkoczy et al., 2001; Pandey et al., 2013).

Trotz dokumentierter radiologischer und klinischer Effekte intraarterieller Kalziumantagonisten wie Verapamil, Nimodipin oder Nicardipin ist deren Anwendung mit relevanten hämodynamischen Risiken verbunden (Hoh and Ogilvy 2005; Pandey et al. 2013; Tejada et al. 2007). Dosisabhängig kann es zu einer systemischen Hypotonie kommen, die insbesondere bei vulnerablen Patienten eine kritische Reduktion der zerebralen Perfusion begünstigt und dadurch das Risiko ischämischer Komplikationen erhöht (Hoh and Ogilvy 2005; Pandey et al. 2013; Tejada et al. 2007).

Im Vergleich zu medikamentösen Ansätzen besteht mit der TBA eine Option zur mechanischen Dilatation vasospastischer Gefäße (Eskridge et al. 1998; Rosenwasser et al. 1999). Diese Therapieform erwies sich in einigen Studien als wirkungsvoll, wenngleich eine nachhaltige neurologische Verbesserung nur bei einem Teil der Patienten beobachtet wurde (Eskridge et al. 1998). Trotz der beobachteten vasodilatatorischen Effekte bleibt die Langzeitwirksamkeit der endovaskulären Vasospasmus-Therapie in Bezug auf das neurologische Outcome bei einem hohem Risikoprofil hinsichtlich potenzieller Komplikationen inkonsistent (Pandey et al. 2013).

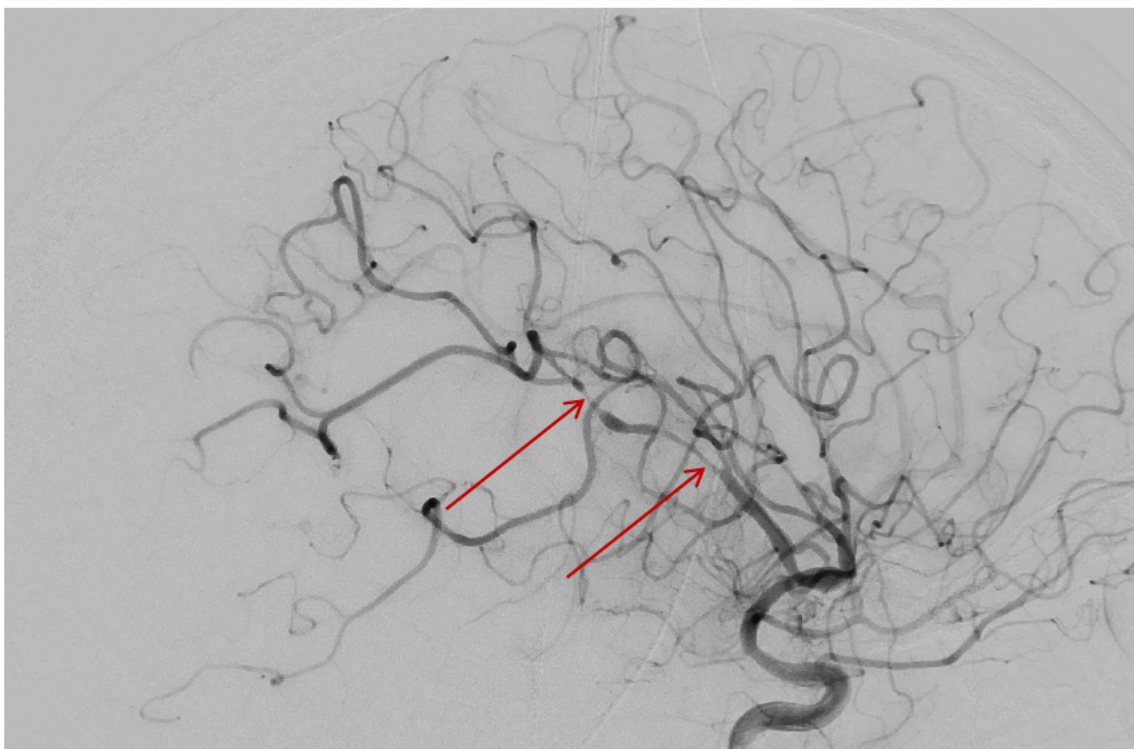


Abbildung 12: Seitliche Darstellung des vorderen zerebralen Stromkreislaufs in der digitalen Subtraktionsangiographie mit deutlichen Vasospasmen im Bereich der rechten M2-Segmente der Arteria cerebri media (markiert durch rote Pfeile)

1.5.4.2 Management und Therapie des intrakraniellen Drucks

Der ICP bezeichnet den Druck im Neurokranium, der sich aus dem Volumen von Hirngewebe (80 %), Liquor (10 %) und Blut (10 %) zusammensetzt. Klinisch wird er als jener Druck definiert, der notwendig ist, um bei einer Lumbalpunktion den Austritt von Liquor bei Messungen über eine Liquorableitung in horizontaler Körperlage zu verhindern (Huttner H. et al. 2023).

Bezüglich der Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks bei einer Subarachnoidalblutung existieren derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen, sodass sich entsprechende Ansätze an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) orientieren. (Addis et al., 2023; Steiner & Andrews 2006). Während bei Patienten mit SHT eine intensiviert medikamentöse und gegebenenfalls operative Senkung des ICP ab ≥ 22 mmHg empfohlen wird, bleibt der optimale Zielbereich des ICP bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (Cagnazzo et al. 2021; Carra et al. 2021). Eine Analyse von Cagnazzo et al. aus 2021 zeigte, dass Patienten, die nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung mittels Coiling behandelt wurden und eine externe Ventrikeldrainage erhielten, bei einem durchschnittlichen ICP von unter 6,7 mmHg innerhalb der ersten 21 Behandlungstage signifikant seltener vasospastische Infarkte entwickelten (Cagnazzo et al. 2021). Darüber hinaus identifizierte eine multizentrische retrospektive Studie von Carra et al. neben etablierten Risikofaktoren einen Zusammenhang zwischen der Dauer eines ICP-Anstiegs über 20 bis 22 mmHg und einem ungünstigen neurologischen Outcome (Carra et al. 2021).

Ein weiterer prognostisch relevanter Parameter, der in Zusammenhang mit dem intrakraniellen Druck steht, ist der CPP, der sich aus der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem ICP berechnet (Steiner & Andrews 2006; Svedung Wettervik et al. 2021).

Während in den ersten Tagen nach einer Aneurysmaruptur ein erhöhter ICP und das Auftreten einer zerebralen Schwellung die vorrangigen Herausforderungen darstellen, gewinnt im weiteren Verlauf insbesondere während der Vasospasmusphase die Sicherstellung eines adäquaten CPP zunehmend an Bedeutung, da ein zu niedriger Wert das Risiko für das Auftreten einer DCI erhöht (Kramer 2021; Picetti et al. 2021b; Svedung Wettervik et al. 2021). Eine retrospektive Analyse von Wettervik et al. belegte eine signifikante Assoziation zwischen einem niedrigen CPP während der kritischen

Vasospasmusphase (Tag 6–10 nach Iktus) und einem ungünstigen klinischen Outcome, wodurch die zentrale Bedeutung eines adäquaten CPP für die Prognose von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung hervorgehoben wurde (Svedung Wettervik et al. 2021). In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen berichteten Ryttefors et al., dass ein erhöhter spontaner CPP mit einer geringeren Rate klinisch-neurologischer Verschlechterungen assoziiert war und dass ein CPP > 100 mmHg potenziell mit einem verbesserten klinischen Outcome korrelieren könnte (Ryttefors et al. 2007). Diese Befunde unterstreichen, dass bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nicht nur der absolute ICP, sondern insbesondere die Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPP entscheidend für das Outcome ist (Gaasch et al. 2018; Johnson et al. 2016; Kramer 2021).

Neben dem CPP stellt auch der zerebrale Blutfluss (CBF) einen entscheidenden Parameter dar, der für die neurologische Prognose von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung von wesentlicher Bedeutung ist. Der CBF lässt sich näherungsweise als das Verhältnis des CPP zum zerebralen vaskulären Widerstand (CVR) beschreiben (Czosnyka et al. 2009):

$$CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

CBF = zerebraler Blutfluss

CPP = zerebraler Perfusionsdruck

CVR = zerebraler vaskulärer Widerstand

Unter physiologischen Bedingungen hält die zerebrale Autoregulation den CBF trotz Schwankungen des CPP innerhalb bestimmter Grenzen konstant, sodass das Gehirn kontinuierlich mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird (Czosnyka et al. 2009). Ist diese Autoregulation jedoch beeinträchtigt, hängt der CBF direkt vom CPP ab, was das Risiko für zerebrale Ischämien oder Hyperämien erhöht (Radolovich et al. 2009). Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung die Kontrolle des CPP eine höhere Relevanz aufweist als das isolierte ICP-Management, da die gestörte zerebrale Autoregulation die Fähigkeit der vaskulären Kompensation gegenüber Schwankungen des CPP sowie konsekutiv des CBF erheblich einschränkt (Gaasch et al. 2018; Johnson et al. 2016; Kramer 2021). Diese Beobachtungen haben zur Entwicklung des sogenannten optimalen zerebralen

Perfusionsdrucks (CPPopt) geführt, der jenen individuellen CPP-Wert beschreibt, bei dem die zerebrale Autoregulation am effektivsten arbeitet (Steiner et al. 2002)

Er kann durch eine kontinuierliche Analyse der Beziehung zwischen ICP und MAP bestimmt werden und dient zunehmend als Zielparameter für eine individualisierte hämodynamische Therapie bei Patienten mit gestörter Autoregulation (Czosnyka et al. 2009).

1.6 Serum-Biomarker in der Neurointensivmedizin

Die Anwendung von Serum-Biomarkern gewinnt in der modernen Intensivmedizin zunehmend an Bedeutung, da sie krankheitsspezifische Veränderungen auf biochemischer Ebene widerspiegeln und damit ergänzende Hinweise zur klinischen Einschätzung liefern können (Dash et al. 2010). Als laborchemisch messbare Größen lassen sie sich aus venös und arteriell gewonnenem Blut bestimmen und ermöglichen so eine rasche Beurteilung krankheitsrelevanter Prozesse (Dash et al. 2010). Insbesondere in Bezug auf die frühzeitige Risikoabschätzung, die Überwachung therapeutischer Maßnahmen und die Einschätzung des weiteren Verlaufs stellen sie ein vielversprechendes Instrument dar. Ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft kann dabei sowohl einzeln als auch in Kombination mit klinischen Scores oder bildgebender Diagnostik genutzt werden, um die Behandlung gezielter auf die individuelle Situation des Patienten abzustimmen (Dash et al. 2010).

1.6.1 Definition und Anforderungen

Grundlegend dienen Biomarker als Indikatoren für spezifische physiologische oder pathologische Prozesse im menschlichen Körper. Sie können quantitativ aus Gewebeproben oder Körperflüssigkeiten bestimmt werden und weisen auf Veränderungen der Enzymaktivität, der Protein- und Genexpression oder der Stoffwechselmetaboliten hin (Dash et al. 2010). Damit ein Biomarker in der klinischen Praxis angewendet werden kann, müssen jedoch verschiedene Anforderungen erfüllt sein. Die Gewinnung der Proben und das entsprechende Analyseverfahren sollten einfach und schnell durchführbar sein, um Verzögerungen in der Diagnostik und der Therapie zu vermeiden. Zudem ist es unabdingbar, über umfassende Kenntnisse zur Physiologie des Biomarkers und zu möglichen Störfaktoren sowie über Referenzwerte zu verfügen, um die Messergebnisse korrekt interpretieren zu können. Des Weiteren erfordert der klinische Einsatz eine hohe Spezifität und Sensitivität für eine bestimmte Erkrankung. Im Hinblick auf die steigende Relevanz wirtschaftlicher Faktoren im

Gesundheitswesen sollten Biomarker idealerweise im Kontext der standardisierten Diagnostik beispielsweise bei standardmäßigen Blutentnahmen erfasst werden. Ihre Anwendung – allein oder in Kombination mit klinischen Scores – kann die differenzierte Steuerung der Therapie sowie die Verlaufskontrolle sinnvoll ergänzen.

1.6.2 Der Nutzen von Serum-Biomarkern in der Neurointensivmedizin

Zahlreiche Studien untersuchten bereits den Nutzen verschiedener klinisch erprobter Entzündungsparameter, der Blutglukose, der neuronenspezifischen Enolase und weiterer Proteine als Prognoseparameter für Morbidität, Mortalität sowie das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen und Vasospasmen in der Neurointensivmedizin (Agnihotri et al. 2011; Diedler et al. 2009; Gan et al. 2019; Glushakova et al. 2016; Hays & Diring 2006; Jung et al. 2013; Senn et al. 2014; Zheng et al. 2018).

Romero et al. wiesen beispielsweise in Bezug auf die aneurysmatische Subarachnoidalblutung nach, dass seriell erhöhte CRP-Werte innerhalb der ersten zehn Behandlungstage signifikant mit erhöhten intrakraniellen Flussgeschwindigkeiten korreliert (Romero et al., 2014). Ebenfalls konnte eine Assoziation zwischen einer Erhöhung des Herzenzyms natriuretisches Peptid Typ B (BNP) und dem Auftreten vasospastischer Infarkte bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden (Taub et al., 2011).

Des Weiteren rückte in mehreren Studien das kardiale Troponin I (TnI) als potenziell relevanter Biomarker in den Fokus, das in 20 bis 40 % aller nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen eine messbare Erhöhung aufweist (Bollen et al., 2024; Jeon et al. 2009). In mehreren Studien konnte eine Korrelation zwischen einem initial erhöhten TnI und kardiopulmonalen Komplikationen bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden (Bender et al., 2020; Jeon et al., 2009; Kono et al., 1994). Gerade bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung kommt es häufig zu einer passageren myokardialen Schädigung im Rahmen des sogenannten neurokardiogenen Schadens, ohne dass primär eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt (Naidech et al., 2005). In diesen Fällen stellt die TnI-Erhöhung keinen Ausdruck eines klassischen Myokardinfarkts dar, sondern reflektiert eine stressinduzierte kardiale Dysfunktion (Bender et al. 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al. 2008).

Diese sympathoadrenale Überaktivierung kann zudem zur Ausbildung eines neurogenen Lungenödems führen, das typischerweise innerhalb der ersten 24 Stunden nach Blutung auftritt und mit einer massiven Katecholaminfreisetzung sowie erhöhter kapillärer Permeabilität einhergeht (Jeon et al. 2009; Nastasovic et al. 2017). Das neurogene Lungenödem wird als zusätzliche kardiopulmonale Komplikation bei Patienten mit Subarachnoidalblutung beschrieben und ist mit einer erhöhten Morbidität und einem ungünstigeren klinischen Verlauf assoziiert (Nastasovic et al. 2017). Klinisch führt dies häufig zu einer notwendigen Intensivierung hämodynamischer und respiratorischer Maßnahmen, etwa durch Steigerung der Katecholamintherapie oder Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (Bender et al. 2020a). Somit könnte ein erhöhter TnI-Wert indirekt mit einem gesteigerten intensivmedizinischen Behandlungsbedarf assoziiert sein, ohne dass tatsächlich eine primär kardiale Genese vorliegt. Vor diesem Hintergrund erscheint eine differenzierte Betrachtung von TnI als prädiktivem Marker der intensivmedizinischen Behandlungsintensität bei der Subarachnoidalblutung sinnvoll.

1.6.3 Troponin I als Serum-Biomarker in der Neurointensivmedizin

Troponin I bildet gemeinsam mit Troponin T und Troponin C die drei Isoformen des Troponinkomplexes, die zusammen mit Aktin und Myosin die Filamente des Sarkomers der quergestreiften und der kardialen Muskulatur formen (Katrukha, 2013; Zhanget al., 2015a). Der Troponin-Komplex spielt eine zentrale Rolle in der Steuerung der Herzmuskelkontraktion, indem er die Kalzium-abhängige Wechselwirkung zwischen Myosin und Aktin ermöglicht (Katrukha, 2013). Nach einem intrazellulären Anstieg von Kalzium-Ionen infolge einer Depolarisation werden diese von Troponin C gebunden, das durch die Änderung der Struktur des Troponin-Komplexes eine Bindung zwischen Aktin und Myosin bewirkt und folglich eine Muskelkontraktion auslöst (Katrukha, 2013). Hierbei stabilisiert das Troponin T die Interaktion von Tropomyosin mit dem Aktinfilament und spielt eine zentrale Rolle in der Kalzium-regulierten Steuerung der Herzmuskelkontraktion (Katrukha, 2013). Im Gegensatz dazu spielt TnI eine zentrale Rolle bei der Verhinderung einer Muskelkontraktion im Ruhezustand, indem es die Interaktion von Aktin und Myosin blockiert (Katrukha, 2013). Troponin I liegt in drei Isoformen vor, die jeweils in unterschiedlichen Geweben vorkommen (Katrukha, 2013). Differenziert wird zwischen dem langsamen und dem schnellen Skelettmuskeltyp sowie dem Herzmuskeltyp (Katrukha, 2013).

Wenngleich die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge noch größtenteils ungeklärt sind, haben sich die kardiospezifischen Unterformen des Troponins hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung als zuverlässige Serum-Biomarker erwiesen (Bender et al. 2020b; Hamm et al., 2002; Jeremias & Gibson 2005; Naidech et al., 2005; Roongsritong et al., 2004). Als häufig diskutierte pathophysiologische Ursache für eine TnI-Erhöhung gilt eine fokale subendokardiale Kontraktionsbandnekrose, die infolge einer exzessiven Katecholamin-Freisetzung im Rahmen der sympathikoadrenalen Überaktivierung des autonomen Nervensystems entstehen kann (Bender et al., 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al. 2008). Eine Erhöhung von TnI kann bei Patienten mit diversen akuten oder chronischen Erkrankungen wie Myokarditis, Nierenversagen, Sepsis oder intrakraniellen Blutungen nachgewiesen werden, die Messung wird jedoch in der klinischen Praxis zumeist im Rahmen der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms verwendet (Bender et al., 2020b; Hamm et al. 2002; Jeremias & Gibson 2005; Naidech et al., 2005; Roongsritong et al. 2004). Eine Diskrimination zu einer akuten kardialen Schädigung kann durch simultane EKG-Veränderungen erschwert sein (Naidech et al., 2005; Rose 2011). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine Troponinfreisetzung auch ohne strukturell nachweisbare myokardiale Schäden erfolgen kann. Eine Untersuchung von Wang et al. zeigte, dass bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, aber ohne signifikante Koronarstenosen, in über 70 % der Fälle ein koronarer Vasospasmus vorlag (Wang et al., 2002). Dies spricht dafür, dass funktionelle vaskuläre Störungen wie Vasospasmen unabhängig von klassischen Ischämien eine TnI-Erhöhung verursachen können (Wang et al., 2002). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine initiale TnI-Erhöhung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung mit einem erhöhten Bedarf an Katecholaminen und einer gesteigerten Sauerstoffpflicht in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme assoziiert ist (Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Troponinfreisetzung Ausdruck einer akuten Stressreaktion ist und möglicherweise indirekt Hinweise auf den Schweregrad der neurogenen und systemischen Dysregulation liefert (Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004).

Werden diese Erkenntnisse auf die Neurointensivmedizin übertragen, ist es denkbar, dass vasospastische Mechanismen unabhängig von primären kardialen Ursachen auch im Rahmen zerebraler Ereignisse wie der Subarachnoidalblutung zur Troponinfreisetzung beitragen können. Diese Hypothese liefert einen möglichen pathophysiologischen Anknüpfungspunkt für die Beobachtung erhöhter TnI-Werte bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde

der prognostische Wert einer initialen TnI-Erhöhung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung bereits in früheren Studien untersucht (Bender et al. 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Der Einfluss einer initialen Erhöhung von TnI auf die Morbidität sowie die Mortalität wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert, während sich eine deutliche Assoziation einer initialen Erhöhung von TnI mit dem Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen zeigt (Bender et al., 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Naidech et al. untersuchten 253 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, bei denen serielle TnI-Messungen aufgrund kardialer Symptome oder EKG-Veränderungen durchgeführt wurden (Naidech et al., 2005). Der jeweils höchste gemessene TnI-Wert („Peak“) war signifikant mit einem erhöhten Risiko für kardiopulmonale Komplikationen (z. B. Lungenödem, Hypotonie, linksventrikuläre Dysfunktion) sowie mit einer erhöhten Inzidenz einer verzögerten zerebralen Ischämie infolge von Vasospasmen assoziiert (Naidech et al., 2005). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang mit Tod oder schwerem funktionellem Defizit bei Entlassung, der jedoch im 3-Monats-Verlauf nicht mehr bestand (Naidech et al., 2005). Ramappa et al. analysierten ebenfalls Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und fanden, dass eine TnI-Erhöhung mit einer verlängerten Intensivaufenthaltsdauer, einem vermehrten Bedarf an mechanischer Kreislaufunterstützung sowie einer insgesamt ungünstigeren Prognose einherging (Ramappa et al., 2008). Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen sympathischer Überaktivierung und myokardialer Dysfunktion (Ramappa et al., 2008). Weiterführend zeigten Tung et al. in ihrer Studie, dass erhöhte TnI-Werte bei Patienten mit Subarachnoidalblutung nicht nur mit echokardiografischen Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion, sondern auch mit einem schlechteren funktionellen Outcome bei Entlassung assoziiert waren (Tung et al., 2004). Sie betonen, dass TnI als Marker sowohl für kardiale Komplikationen als auch für die Schwere der zerebralen Erkrankung dienen kann (Tung et al., 2004).

In mehreren Untersuchungen konnte eine initiale TnI-Erhöhung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung mit einem gesteigerten Bedarf an Katecholaminen, einer erhöhten Sauerstoffpflicht sowie einem erniedrigten zerebralen Perfusionsdruck innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme in Verbindung gebracht werden (Bender et al., 2020b; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Diese Befunde sprechen für eine systemische Stressreaktion mit kardiopulmonaler Dysregulation in der Frühphase nach Iktus (Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Vor dem Hintergrund dieser Veränderungen erscheint es

naheliegend, dass eine frühe TnI-Erhöhung auch prädiktive Relevanz für das spätere Auftreten zerebraler Vasospasmen besitzen könnte.

1.7 Fragestellung der Dissertation

Die Erfassung von TnI ist im klinischen Alltag eine bereits etablierte Methode zur raschen und kosteneffizienten Diagnostik einer myokardialen Schädigung (Bender et al., 2020b; Hamm et al., 2002; Jeremias & Gibson 2005; Naidech et al., 2005; Roongsritong et al., 2004). Auch in der Neuro-Intensivmedizin ist TnI zunehmend als Serum-Biomarker von Bedeutung. So besteht ein Zusammenhang zwischen einer initialen Erhöhung des TnI bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung und einem schlechteren Outcome sowie kardiopulmonalen Komplikationen (Bender et al., 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Demgegenüber ist der Zusammenhang einer initialen Erhöhung des TnI mit dem Auftreten dopplersonographisch definierter zerebraler Vasospasmen, die das Auftreten eines verzögerten neurologischen Defizits maßgeblich beeinflussen und zu einem schlechteren Outcome führen, nur unzureichend untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Zusammenhang zwischen einer initialen TnI-Erhöhung und dem Auftreten dopplersonographisch definierter zerebraler Vasospasmen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung systematisch zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen einen Beitrag dazu leisten, TnI als potenziellen prädiktiven Marker für das Auftreten dopplersonographischer Vasospasmen sowie Vasospasmus-assoziiierter Komplikationen im Rahmen einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung zu evaluieren, und somit die Grundlage für eine individualisierte Risikostratifizierung und eine gezielte Therapieeskalation schaffen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Für die vorliegende Dissertationsarbeit wurden retrospektiv die Daten aller Patienten mit einer nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung analysiert, die von Dezember 2014 bis Januar 2021 auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, für mindestens 24 Stunden behandelt wurden und bei denen TnI bei der Aufnahme laborchemisch bestimmt worden war. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 81/21, Mai 2021).

Nach der Aufnahmeuntersuchung erfolgte die Diagnosesicherung durch eine zerebrale Bildgebung mittels cCT oder LP. Abhängig von der unmittelbar im Anschluss durchgeführten Gefäßdarstellung mittels CT-A oder DSA erfolgte in Zusammenschau der Bildgebung sowie der klinischen Symptomatik die Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation oder eine sofortige operative oder endovaskuläre Aneurysmaversorgung. Bei Nachweis einer akuten Liquorzirkulationsstörung wurde eine notfallmäßige Liquorableitung mittels EVD oder LD angelegt. Der initiale TnI-Wert wurde aus der Laborprobe bestimmt, die routinemäßig im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung entnommen wurde. Wurde hierbei ein erhöhter TnI-Wert festgestellt, erfolgten unmittelbar ein Elektrokardiogramm (EKG) sowie eine Echokardiografie. Patienten mit echokardiographischen Wandbewegungsstörungen oder realistischen EKG-Veränderungen in Kombination mit erhöhten TnI-Werten, die auf eine kardiale Dekompensation hindeuteten, wurden von der Studie ausgeschlossen und zur Koronarangiographie überwiesen. Ein Anstieg der TnI-Werte ohne entsprechende EKG- oder echokardiographische Veränderungen sowie ohne Anzeichen von Angina-pectoris-Symptomatik wurde als neurogen getriggert interpretiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme mindestens 18 Jahre alt waren, für mindestens 24 Stunden auf der neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden und innerhalb der ersten 14 Behandlungstage täglich einer TCD-Untersuchung unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten unter

18 Jahren, mit einer traumatischen Blutungsursache sowie Einblutungen von zerebralen Neoplasien. Auch Patienten mit Veränderungen im EKG und Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie als Hinweis auf eine kardiale- und/oder pulmonale Dekompensation wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Alle Patientendaten wurden aus den folgenden elektronischen Krankenhausinformationssystemen (KIS) entnommen:

- Krankenhaus-Arztpraxis-Organisations-System (KAOS Desktop; Client-Version: 3.0.0.1. (dynamic))
- KISData (IMESO Dokumentation; Subsystem: KISData: Subsystem-Release: Version: 7.7.0.1588 bis 7.8.5.3384 (Produktionsrelease))
- Meona (Meona Desktop; Version 2023.0.18)
- INFINITT-Bildbefundungsprogramm (INFINITT CDViewer Version 3.0.11.4 BN2; 20131118, Copyright © 1999-2011; INFINITT Healthcare Co., Ltd)

Die Erfassung aller Daten erfolgte in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.83 (24031120); Lizenz: Microsoft 365-Abonnement; © 2024 Microsoft).

2.4 Studienparameter

2.4.1 Primäre Studienparameter

2.4.1.1 Troponin I

Die Bestimmung von TnI erfolgte aus der initial bei Aufnahme auf der neurochirurgischen Intensivstation oder in der Notfallstation entnommenen Blutprobe innerhalb der ersten 24 Stunden mittels des ADVIA Centaur XPT® Systems (TNI-Ultra Assay, Siemens, Deutschland).

2.4.1.2 Transkranielle Dopplersonographie

Tägliche TCD-Untersuchungen wurden vom 1. bis zum 21. Behandlungstag nach Auftreten der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung oder bis zum Ende der Behandlung auf der Intensivstation von einer erfahrenen medizintechnischen Assistentin mit einem Doppler-Ultraschallgerät Multi-Dop X ® digital (Compumedics, Singen,

Deutschland) mit einem 2-MHz-Bereich durchgeführt. Bei Abwesenheit der medizintechnischen Assistentin wurde die TCD-Messung von einem erfahrenen neurochirurgischen Facharzt durchgeführt. Für alle TCD-Untersuchungen wurden der Schallkopf über dem Os temporale platziert und ein passendes Schallfenster detektiert. Untersucht wurden routinemäßig die Arteria cerebri anterior und die Arteria cerebri media. Bei ausreichenden Schallbedingungen erfolgte fakultativ auch eine Untersuchung der Arteria basilaris, der Arteria cerebri posterior sowie der Arteria vertebralis. Die Blutflussgeschwindigkeitsprofile wurden in Zentimetern pro Sekunde (cm/s) in einer TCD-Datenbank aufgezeichnet.

2.4.1.3 Definition des dopplersonographischen Vasospasmus

Als allgemeiner Vasospasmus wurde eine dopplersonographisch erhobene maximale mittlere Flussgeschwindigkeit (MMFV) von über 120 cm/s definiert. Maßgeblich war jeweils das intrakranielle Gefäß, in dem der Schwellenwert überschritten wurde. Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung in einen leichten und einen schweren Vasospasmus. Als schwerer Vasospasmus wurde eine MMFV von mindestens 200 cm/s oder ein Anstieg der MMFV von mindestens 50 cm/s an zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert. Ein milder Vasospasmus wurde definiert als eine MMFV von über 120 cm/s sowie das Fehlen von Kriterien für einen schweren Vasospasmus.

2.4.2 Sekundäre Studienparameter

Im Rahmen der Datenerhebung wurden als sekundäre Studienparameter demographische Angaben, prästationäre Vorerkrankungen und die Vormedikation, der initiale neurologische Status anhand der GCS (Tabelle 2) sowie des WFNS-Score (Tabelle 4) erfasst. Weiterführend wurden laborchemische und radiologische Befunde (Fisher-Score, Tabelle 5), das therapeutische Vorgehen (operative vs. interventionelle Versorgung), das intrahospitale Outcome gemessen an der mRS (Tabelle 10) bei Entlassung sowie das Auftreten einer DCI registriert. Die genannten sekundären Studienparameter werden, sofern noch nicht in der Einleitung definiert, im nachfolgenden Abschnitt erklärt.

2.4.2.1 Demographische Parameter

Als demographische Parameter wurde das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße sowie das Körpergewicht erhoben. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI; Keys et al., 1972) aus der folgenden Formel berechnet:

Formel zur Berechnung des BMI:

$$BMI = \frac{\text{Körpermasse (kg)}}{\text{Körpergröße}^2 (m^2)}$$

2.4.2.2 Vorerkrankungen

Komorbiditäten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestanden, wurden von den Patienten und/oder den Angehörigen erhoben sowie aus nachgereichten Arztbefunden ermittelt.

Die folgenden Vorerkrankungen wurden im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt und dokumentiert:

- Arterielle Hypertonie
- Chronische Herzinsuffizienz
- Chronische Niereninsuffizienz
- Demenz
- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- Herzrhythmusstörungen jeglicher Art
- Koronare Herzkrankheit
- Maligne Vorerkrankung jeglicher Genese
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Zustand nach intrazerebraler Blutung oder Subarachnoidalblutung
- Zustand nach ischämischem Hirninfarkt
- Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma

2.4.2.3 Vormedikation

Die Vormedikation der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde ebenfalls eigen- oder fremdanamnestisch durch die Patienten und die Angehörigen der

Patienten ermittelt. Diese Angaben wurden teilweise durch nachgereichte Arztbefunde und Medikamentenpläne ergänzt. Die im Rahmen dieser Studie erfasste Vormedikation wurde in folgende Gruppen eingeteilt:

- Antidepressiva
- Antidiabetika
- Antihypertensiva
- Beta-Blocker
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
- Diuretika
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Vitamin-K-Antagonisten

2.4.2.4 Laborchemische Parameter

Die im Rahmen der Aufnahme durchgeführte initiale Blutabnahme wurde in der Klinik für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) bestimmt und retrospektiv aus der elektronischen Krankenakte der Patienten entnommen.

Serum-Biomarker	Einheit	Referenzwerte	Klinisch-chemisches Analysesystem
Troponin I	µg/l	0–0,05	ADVIA Centaur XPT®, TNI-Ultra Assay, Siemens, Germany
Leukozyten	giga/l	3,9–10,2	XE 5000 Hematology Analyzer; flow cytometric, Sysmex, Germany
Hämoglobin	g/dl	12–15,4	XE 5000 Hematology Analyzer; photometric, Sysmex, Germany
Hämatokrit	%	35–45	XE 5000 Hematology Analyzer; cumulative pulse height summation, Sysmex, Germany
Glucose	mg/dl	60–110	ADVIA Chemistry XPT® GLUH_c Assay, Siemens, Germany

Magnesium	mMol/l	0,7–1,05	ADVIA Chemistry XPT® MG Assay, Siemens, Germany
Natrium	mMol/l	135–145	ADVIA Chemistry XPT® NA Assay, Siemens, Germany
Fibrinogen	g/l	1,77–4	Atellica® COAG 360 System, Siemens, Berlin, Germany
Partielle Thromboplastinzeit	Sekunden	26–36	Atellica® COAG 360 System, Siemens, Germany
Quick	%	70–130	Atellica® COAG 360 System, Siemens, Germany
Albumin	g/l	34–50	ADVIA Chemistry XPT® ALB_c Assay, Siemens, Germany
C-reaktives Protein	mg/l	0–1,0	ADVIA Chemistry XPT® wrCRP Assay, Siemens, Germany
Harnstoff	mg/dl	10–50	ADVIA Chemistry XPT®, Siemens, Germany
Kreatinin	mg/dl	0,45–1,2	ADVIA Chemistry XPT®, Siemens, Germany
Cortisol	µg/dl	0–20	ADVIA Centaur XPT®, Cortisol Assay, Siemens, Germany
Laktat	mMol/l	0,5–2,2	ADVIA Chemistry XPT® LAC Assay, Siemens, Germany
Cholinesterase	U/l	4260–11250	ADVIA Chemistry XPT® CHE Assay, Siemens, Germany
Thrombozyten	giga/l	150–370	XE 5000 Hematology Analyzer; flow cytometric, Sysmex, Germany

Tabelle 7: Serum-Biomarker sowie laborchemisches Analyseverfahren

2.4.2.5 GCS und WFNS-Score

Der neurologische Schweregrad bei Aufnahme wurde anhand der GCS und des WFNS-Scores erfasst. Beide Parameter wurden retrospektiv aus der Dokumentation der initialen Aufnahmeuntersuchung entnommen und dienten zur Beurteilung des klinischen Ausgangszustands.

2.4.2.6 Kranielle Computertomographie, Computertomographie-Angiographie sowie digitale Subtraktionsangiographie

Die initiale Bildgebung mittels nativer cCT wurde in Bezug auf das Ausmaß der subarachnoidalen Blutung, das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung, Zeichen für einen hydrozephalen Aufstau sowie intrazerebrale Blutanteile analysiert und anhand des Fisher-Scores graduiert. Weiterführend erfolgten eine CT-A und/oder eine DSA zur Erfassung der Aneurysmalokalisation, -größe und -konfiguration. Erhoben und begutachtet wurden die computertomographischen Befunde von einem Facharzt für Radiologie aus der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen).

2.4.2.7 Definition des verzögerten neurologischen Defizits

Das verzögerte neurologische Defizit wurde definiert als ein neu aufgetretenes fokal-neurologisches Defizit (z. B. Aphasie, Apraxie, Hemiparese, Hemianopsie usw.) oder eine Verschlechterung des Bewusstseinszustands, die nicht durch eine andere Ursache als einen Vasospasmus erklärt werden kann. Hierbei wurde die Verschlechterung des Bewusstseinszustandes definiert als ein GCS-Abfall um mindestens 2 Punkte. Eine relevante Limitation dieser Klassifikation besteht darin, dass sie nur für wache bzw. nicht sedierte Patienten angewendet werden kann.

2.4.2.8 Definition des vasospastischen Infarkts

Als vasospastischer Infarkt wurde eine neu aufgetretene Hypodensität in der cCT definiert, die nicht im Zusammenhang mit der Aneurysmaversorgung stand.

2.4.2.9 Therapeutisches Vorgehen

Alle Patienten wurden bei Aufnahme standardisiert mit kontinuierlicher EKG-Überwachung, invasiver arterieller Blutdruckmessung sowie Pulsoxymetrie überwacht. Im Falle eines akuten hydrozephalen Aufstaus in der initialen cCT wurde eine EVD oder eine LD angelegt. Bei neurologisch nicht beurteilbaren Patienten erfolgte zusätzlich ein erweitertes Neuromonitoring mittels intrakraniellen Druckmonitorings über eine EVD (Neuromedex® GmbH, Homebrechtikon, Switzerland) oder einer intraparenchymatösen ICP-Sonde (Codman® Intraparenchymal Microsensor™ Basic kit, Rayham,

Massachusetts). Weiterführend wurden bei allen Patienten ein zentraler Venenkatheter (Arrow International, Inc., Reading, USA) sowie ein arterieller Zugang zur invasiven Blutdruckmessung (Combitrans Monitoring Set Arteriell, B. Braun, Melsungen, Deutschland) angelegt. Bei einem GCS-Wert unter 9 und/oder einer sich nach der Aufnahme entwickelnden progredienten kardiopulmonalen Dekompensation erfolgten eine endotracheale Intubation sowie eine mechanische Beatmung (Servo-I, Maquet, Rastatt, Deutschland) zur Optimierung der Oxygenierung sowie zur Neuroprotektion. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Therapie mit Nimodipin (2 mg/h). Bei einem unversorgten Aneurysma war der Zielwert des systolischen Blutdrucks aller Patienten bis zur Versorgung 120 bis 140 mmHg. Die kausale Behandlung der Blutungsursache erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme durch einen endovaskulären und/oder chirurgischen Aneurysmaverschluss, wobei die Wahl des Verfahrens in interdisziplinärem Konsens zwischen Neurochirurgie und Neuroradiologie getroffen wurde.

Unmittelbar nach der Versorgung des Aneurysmas oder 24 bis 48 Stunden nach Ausschluss eines Aneurysmas in der digitalen Subtraktionsangiographie wurde der systolische Blutdruck unabhängig von den TCD-Werten auf 140 bis 160 mmHg erhöht. Die induzierte Hypertonie zur Vasospasmusprophylaxe wurde abhängig von den Ergebnissen der täglich durchgeführten TCD-Messungen mit einem systolischen Ziel-Blutdruck von über 10 mmHg über dem MMFV-Spitzenwert bis maximal 200 mmHg eingeleitet. Die Zielwerte für das Hämoglobin lagen bei über 10 mg/dl und für den Hämatokrit bei 30 bis 34%.

2.4.2.10 Modifizierte Rankin-Skala

Das funktionelle Outcome bei Entlassung oder Verlegung von der Intensivstation wurde anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) ermittelt (Kasner 2006; New and Buchbinder 2006).

Modifizierte Rankin-Skala	
Grad	Ausmaß der Behinderung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung (Alltagsaktivitäten sind möglich)
2	Leichte Beeinträchtigung (kann sich selbstständig versorgen, Alltagsaktivitäten sind jedoch eingeschränkt möglich)
3	Mittelschwere Beeinträchtigung (benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen)
4	Höhergradige Beeinträchtigung (benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht selbstständig gehen)
5	Schwere Beeinträchtigung (bettlägerig, benötigt dauerhaft pflegerische Hilfe)
6	Tod

Tabelle 8: Modifizierte Rankin-Skala

2.5 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde die gesamte Studienpopulation in Patienten mit einem TnI-Wert $> 0,05 \mu\text{g/L}$ (TnI-positiv) und mit einem TnI-Wert $\leq 0,05 \mu\text{g/L}$ (TnI-negativ) stratifiziert, um bezogen auf die formulierte Fragestellung den Zusammenhang zwischen einem anfänglich erhöhten TnI-Wert und dem Auftreten von TCD-definierten Vasospasmen zu analysieren. Die Cut-off-Grenze des TnI-Wertes ist vorgegeben durch den angegebenen Test ADVIA Centaur XPT®, TnI-Ultra Assay der Firma Siemens. Normalverteilte Parameter werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Zur Darstellung nicht-normalverteilter Parameter werden der Median und der Interquartilsbereich (IQR) verwendet. Die univariate Analyse zur Feststellung von Unterschieden zwischen den Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test, dem Student's t-Test sowie dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt (Statistik-Programm GraphPad Prism, GraphPad Software, Inc, La Jolla, California). Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als Signifikanzniveau definiert. Weiterführend wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines allgemeinen, eines milden sowie eines schweren

Vasospasmus zu ermitteln. Für die Datenanalyse wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 15.0 für Windows (Version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Dezember 2014 bis Januar 2021 wurden auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, insgesamt 243 Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung behandelt. Für die vorliegende Studie konnten 142 Patienten (91 Frauen und 51 Männer) eingeschlossen werden, bei denen im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung TnI ermittelt wurde und für die keine weiteren Ausschlusskriterien vorlagen.

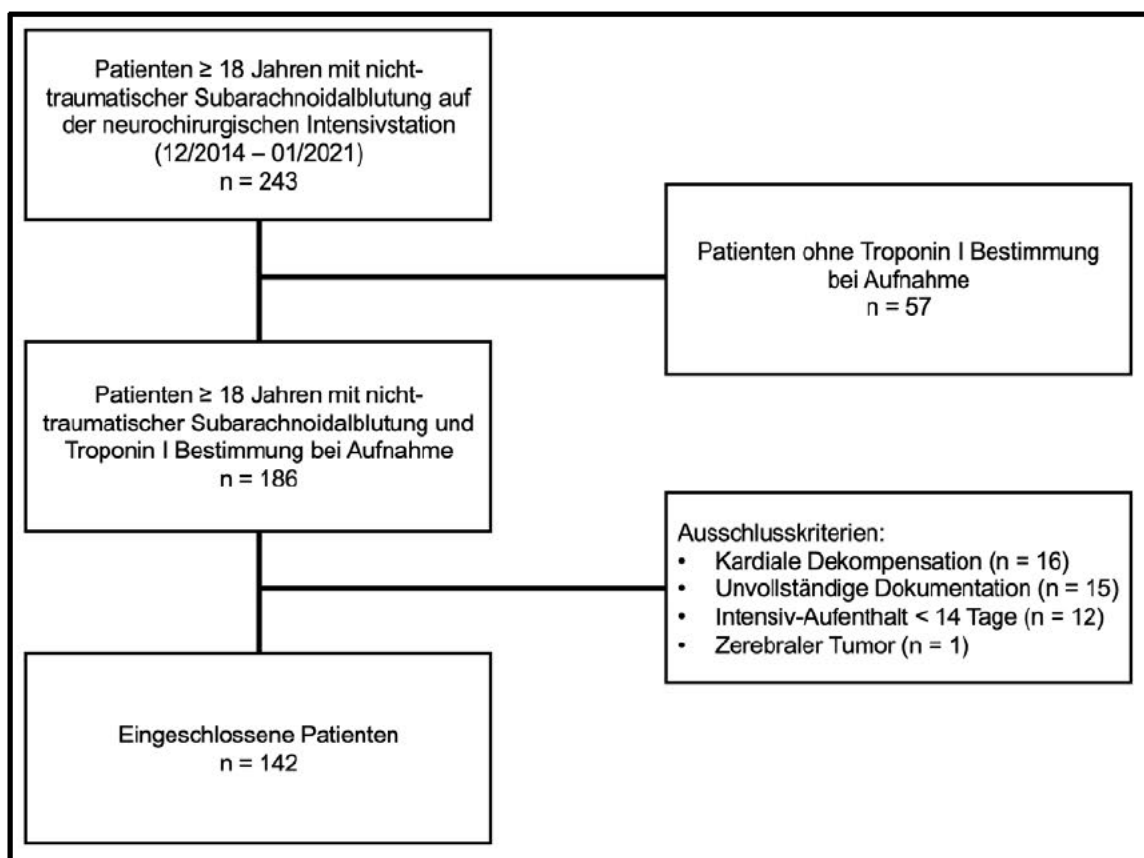


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion im Studienzeitraum mit Angabe der Gesamtkohorte, der Ausschlussgründe und der final eingeschlossenen Fälle mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag bei $58,6 \pm 12,5$ Jahren (Range: 28–85 Jahre). Der Anteil weiblicher Patientinnen betrug 64,1 % (n = 91). Der Median des stationären Aufenthaltes betrug 31 Tage (IQR: 20–45). Eine grafische Übersicht zur Altersstruktur der untersuchten Kohorte findet sich in Abbildung 14.

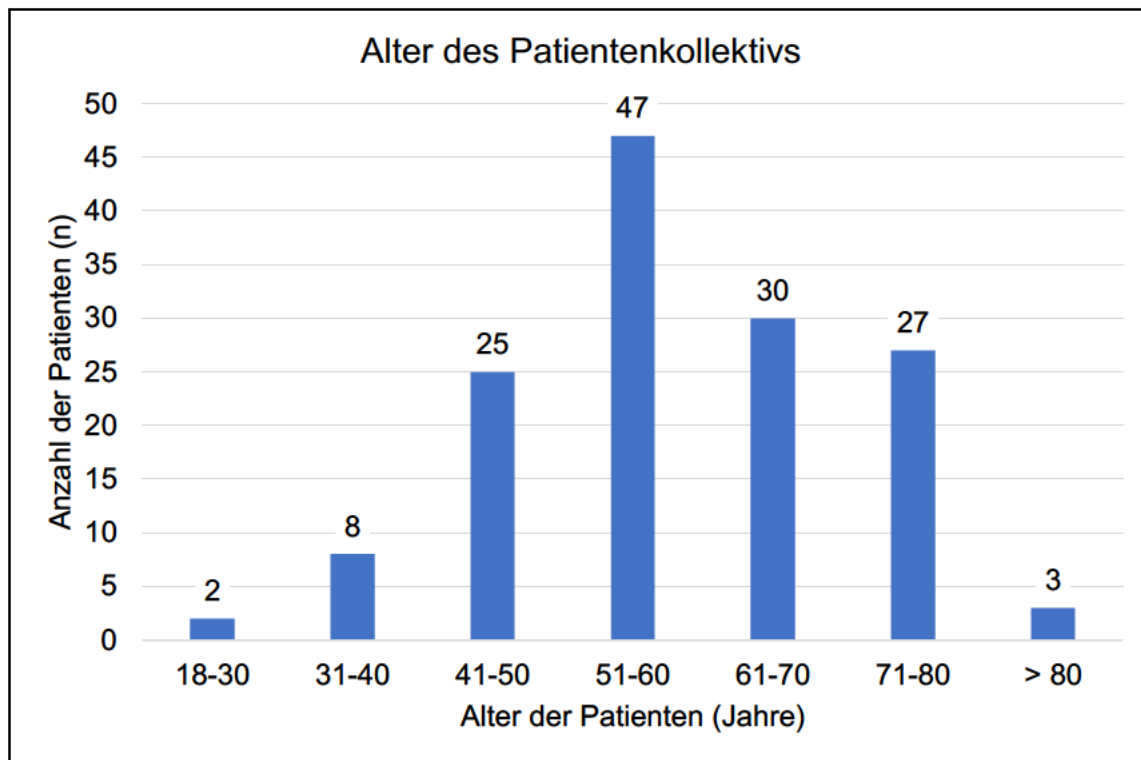


Abbildung 14: Altersverteilung des gesamten Studienkollektivs, dargestellt als Übersicht zur demographischen Struktur der untersuchten Patientengruppe

3.2 Komorbiditäten und Vormedikation

Als häufigste Komorbidität bestand eine chronische arterielle Hypertonie (49,3 %, Tabelle 12), sodass Antihypertensiva (31 %) die häufigste Prämedikation darstellten (Tabelle 13). Des Weiteren waren bei 14 Patienten (9,9 %) eine koronare Herzkrankheit und bei 8 Patienten (5,6 %) Herzrhythmusstörungen bei Aufnahme bekannt. In der Krankengeschichte wurden bei Aufnahme von 11 Patienten (7,7 %) eine Dauermedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern sowie bei 6 Patienten (4,2 %) eine Langzeittherapie mit direkten oralen Antikoagulanzen angegeben.

Komorbiditäten	
Studienpopulation, n	142
Arterielle Hypertonie, n (%)	70 (49,3)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (6,3)
Herzrhythmusstörungen, n (%)	8 (5,6)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	14 (9,9)
Schädel-Hirn-Trauma Historie, n (%)	1 (0,7)
Schlaganfallhistorie, n (%)	8 (5,6)

Tabelle 9: Komorbiditäten bei Aufnahme

Vormedikation	
Studienpopulation, n	142
Antidepressiva, n (%)	3 (2,1)
Antidiabetika, n (%)	8 (5,6)
Antihypertensiva, n (%)	44 (31)
Betablocker, n (%)	20 (14,1)
Diuretika, n (%)	13 (9,2)
NOAK, n (%)	6 (4,2)
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)	11 (7,7)
Vitamin-K Antagonisten, n (%)	3 (2,1)

Tabelle 10: Vormedikation bei Aufnahme; NOAK – Neue orale Antikoagulanzen

3.3 GCS und WFNS-Score bei Aufnahme

Bei Aufnahme lag der mediane GCS-Wert bei 13 (IQR: 3–15). Insgesamt wiesen 75 Patienten (52,8 %) einen GCS-Wert von 13 bis 15 und acht Patienten (5,6 %) einen GCS-Wert von 9 bis 12 auf. In 59 Fällen (41,5 %) wurde ein GCS-Wert von 3 bis 8

entsprechend einer schweren Bewusstseinsstörung dokumentiert. Die Verteilung ist in Tabelle 11 dargestellt.

GCS-Wert bei Aufnahme	
GCS-Wert	Studienpopulation, n
13–15	75
9–12	8
3–8	59

Tabelle 11: GCS-Wert bei Aufnahme

Der mediane WFNS-Grad des Patientenkollektivs betrug 3 (IQR: 1 – 5). Ein WFNS-Grad von 5 lag bei 40,1 % der Patienten (n = 57) vor, während 30,3 % der Patienten (n = 43) einen WFNS-Grad von 1 aufwiesen. Die detaillierte Verteilung ist in Tabelle 12 dargestellt.

WFNS-Score bei Aufnahme	
WFNS-Grad	Studienpopulation, n
1	43
2	16
3	18
4	8
5	57

Tabelle 12: WFNS-Score bei Aufnahme

3.4 Fisher-Grad bei Aufnahme

Der mediane Fisher-Grad bei Aufnahme betrug 4 (IQR: 1–4). Insgesamt entfielen 95 Patienten (66,9 %) auf den Fisher-Grad 4 und 31 Patienten (21,8 %) auf den Fisher-Grad 3, wohingegen die Fisher-Grade 1 und 2 (11,2 %) mit zusammengekommen 16 Patienten deutlich seltener vertreten waren. Die Verteilung ist in Tabelle 13 dargestellt.

Fisher-Score bei Aufnahme	
Fisher-Score	Studienpopulation, n
1	6
2	10
3	31
4	95

Tabelle 13: Fisher-Score bei Aufnahme

3.5 Troponin I

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich bei 52 Patienten (36,6 %) eine initiale Erhöhung von Troponin I (TnI+), wohingegen 90 Patienten (63,4 %) keine Erhöhung von Troponin I aufwiesen (TnI-). Für Patienten mit TnI+ ergab sich ein durchschnittlicher TnI-Wert von 1,32 µg/L ($\pm$ 3,11), der mittlere Wert in der Kohorte mit TnI- betrug 0,01 µg/L ($\pm$ 0,004). Die prozentuale Verteilung der Patientengruppen mit und ohne TnI-Erhöhung ist in Abbildung 20 dargestellt.

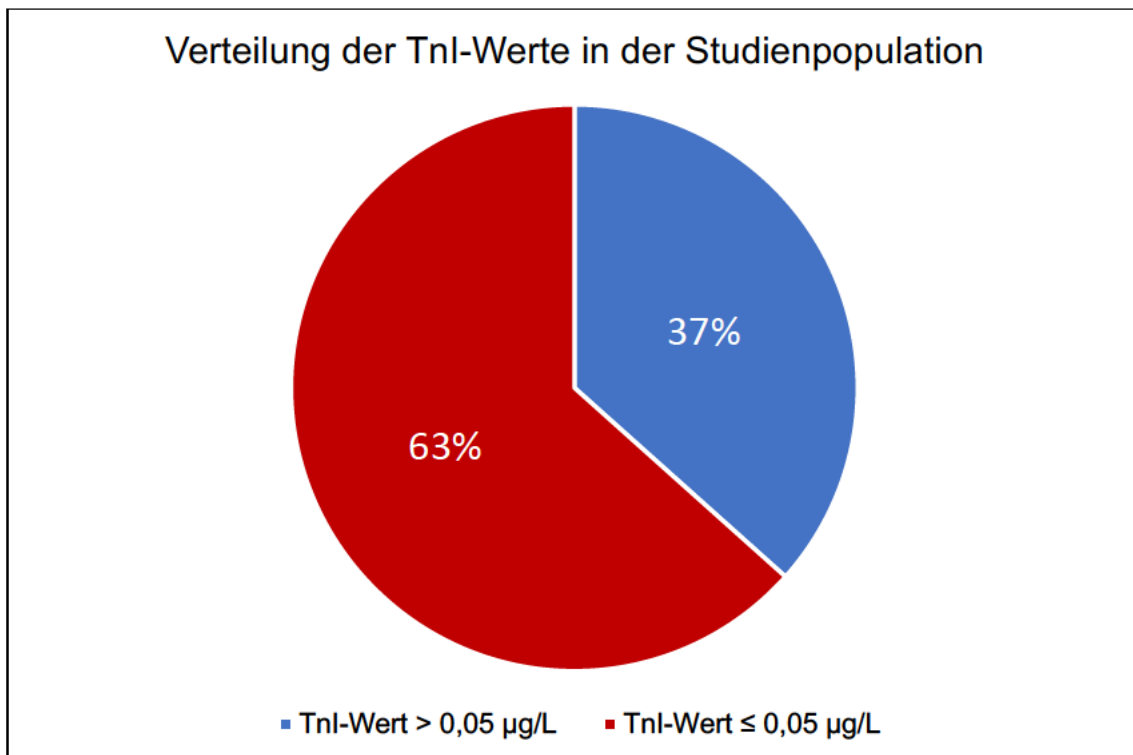


Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Verteilung der Patienten der Gesamtkohorte mit initial positivem bzw. negativem TnI

3.6 Aneurysmalokalisation und Aneurysmathherapie

Die häufigsten Aneurysmen befanden sich im Bereich der Arteria communicans anterior (25,9 %) sowie der Arteria cerebri media (25 %). Bei 26 Patienten (18,3 %) war kein Aneurysma nachweisbar. Das Behandlungskonzept umfasste bei 43 Patienten (37,4 %) ein operatives Prozedere, 66 Patienten (57,4 %) wurden endovaskulär behandelt. Sechs Patienten wurden operiert und endovaskulär behandelt (Tabelle 15).

Aneurysmalokalisation	
Studienpopulation, n	142
Nachweis eines Aneurysmas, n (%)	116 (81,7)
Aneurysmalokalisation, n (%)	
Arteria carotis interna	19 (16,4)
Arteria cerebri media	29 (25)
Arteria cerebri posterior	3 (2,6)
Arteria communicans anterior	30 (25,9)
Arteria communicans posterior	10 (8,6)
Arteria pericallosa	3 (2,6)
Arteria basilaris	7 (6)
Arteria vertebralis	5 (4,3)
Arteria superior cerebelli	2 (1,7)
Arteria posterior inferior cerebelli	8 (6,9)

Tabelle 14: Aneurysmalokalisation

Aneurysmathherapie	
Studienpopulation, n	142
Konservative Therapie, n (%)	27 (19)
Aneurysmaversorgung, n (%)	115 (81)
Endovaskuläre Therapie, n (%)	66 (57,4)
Operative Therapie, n (%)	43 (37,4)
Operative + endovaskuläre Therapie, n (%)	6 (5,2)

Tabelle 15: Aneurysmathherapie

3.7 TCD-definierter Vasospasmus

In der Auswertung der Daten konnte festgestellt werden, dass 86 von 142 Patienten (60,6 %) einen dopplersonographisch definierten allgemeinen Vasospasmus entwickelten. Hierbei handelte es sich in 32 Fällen (37,2 %) um einen milden Vasospasmus und in 54 Fällen (62,8 %) um einen schweren Vasospasmus. Der Median für die erstmalige Feststellung eines dopplersonographischen Vasospasmus lag am sechsten Behandlungstag nach Subarachnoidalblutung (IQR: 4–9). Die mediane Zeitdauer der intensivierten Vasospasmus-Therapie betrug acht Tage (IQR: 0–13). Über die gesamte intensivstationäre Behandlung betrug die durchschnittliche Gesamt-MMFV $108,5 \pm 36,9$ cm/s. Die durchschnittliche MMFV während eines Vasospasmus betrug $157,3 \pm 64,4$ cm/s.

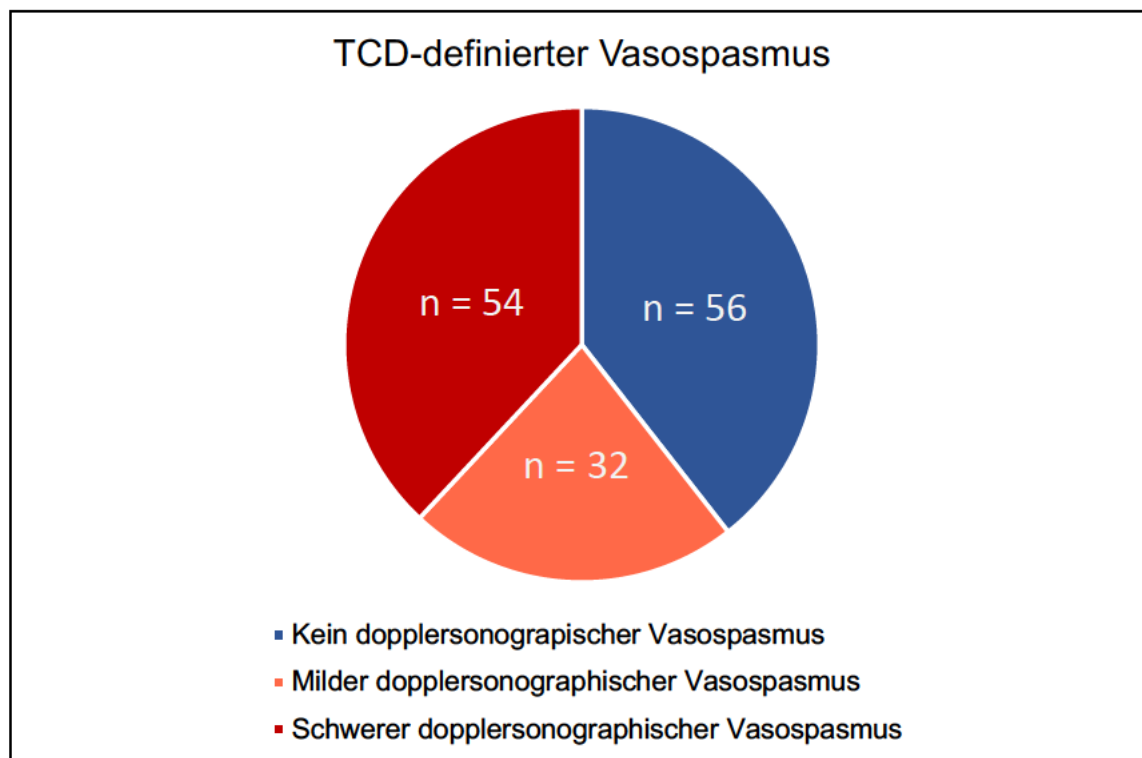


Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Verteilung der Gesamtkohorte entsprechend dem Ausmaß eines zerebralen Vasospasmus: kein Vasospasmus, milder Vasospasmus und schwerer Vasospasmus

Bei 60 Patienten (42,3 %) wurde aufgrund dopplersonographisch nachgewiesener Vasospasmen die hyperdynamische Behandlung intensiviert. Zudem erfolgte bei 26 Patienten (18,3 %) eine interventionelle Spasmolyse-Therapie mittels intraarterieller Applikation von Nimodipin. Ein verzögertes neurologisches Defizit trat bei 32 Patienten (22,5 %) auf. Insgesamt kam es bei 27 Patienten (19 %) zu mindestens einem bildmorphologisch nachgewiesenen vasospastischen Infarkt.

TCD-definierter Vasospasmus und DCI	
Studienpopulation, n	142
Allgemeiner Vasospasmus, n (%)	86 (60,6)
Milder Vasospasmus, n (%)	32 (22,5)
Schwerer Vasospasmus, n (%)	54 (38)
Beginn des Vasospasmus, Tage, Median (IQR)	6 (4–9)
Durchschnittlicher MMFV, cm/s, Mittelwert ($\pm$ SD)	108,5 (36,9)
Spitzenwert MMFV, cm/s, Mittelwert ($\pm$ SD)	157,3 (64,4)
Dauer der intensivierten hyperdynamen Therapie, Tage, Median (IQR)	8 (0-13)
Intensivierte Hypertensive Therapie, n (%)	60 (42,3)
Vasospasmolyse, n (%)	26 (18,3)
DCI, n (%)	32 (22,5)
Vasospastischer Infarkt, n (%)	27 (19)

Tabelle 16: TCD-definierter Vasospasmus und DCI; SD – Standardabweichung; IQR – Interquartilsabstand; MMFV – Mittlere maximale Flussgeschwindigkeit

3.8 Klinisches Outcome

Zum Zeitpunkt der Entlassung betrugen die Mortalität des Gesamtkollektives 9,9 % (n = 14) und der mediane mRS-Wert 3 (IQR:0 – 5). Die prozentuale Verteilung der Mortalität des Gesamtkollektives ist graphisch in Abbildung 20 dargestellt.

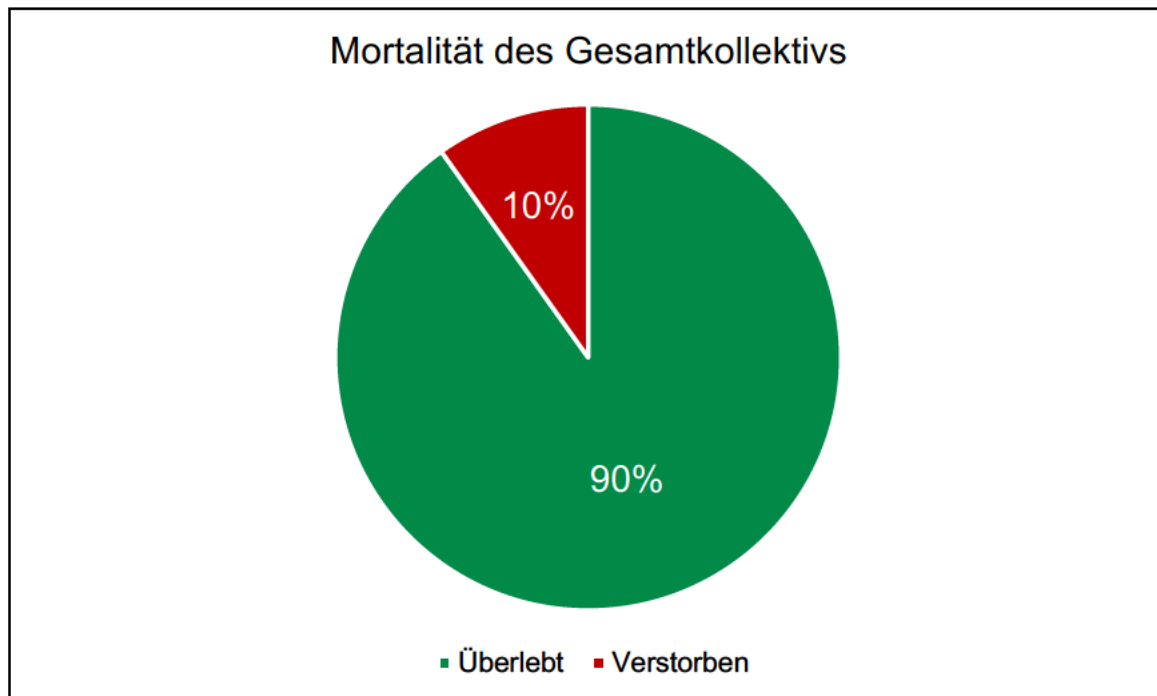


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Mortalität des Gesamtkollektivs mittels Kreisdiagramm

3.9 Univariate Analyse

3.9.1 Demographische Daten und Troponin I

Die univariate Analyse der Daten ergab in der Gruppe der Patienten mit initial erhöhtem TnI einen signifikant niedrigeren GCS-Wert ($p < 0,001$) sowie einen signifikant höheren WFNS-Score ($p < 0,001$) bei Aufnahme (Tabelle 16). Hinsichtlich des Alters ($p = 0,25$), des Geschlechts ($p = 0,09$), des BMI ($p = 0,7$) sowie der Krankenhausverweildauer ($p = 0,63$) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Demographische Daten				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Alter, Jahre, Mittelwert ($\pm$ SD) *	58,6 (12,5)	60,2 (12,4)	57,7 (12,5)	0,25
Frauen, n (%)	91 (64,1)	38 (73,1)	53 (58,9)	0,09
Männer, n (%)	51 (35,9)	14 (26,9)	37 (41,1)	
BMI, kg/m ² , Median (IQR) *	25,9 (24,1–28,3)	26,4 (23,6–27,5)	26,1 (24,7–29,1)	0,7
GCS-Score, Median (IQR) *	13 (3–15)	4 (3–13)	14 (6–15)	<0,001
WFNS-Score, Median (IQR) *	3 (1–5)	5 (3–5)	2 (1–5)	<0,001
Krankenhaus- verweildauer, Tage, Median (IQR) * Bei Aufnahme	31 (20–45)	32 (25–46)	30 (18–45)	0,63

Tabelle 17: Vergleich der demographischen Daten aller Patienten; SD – Standardabweichung; IQR – Interquartilsabstand; BMI – Body Mass Index; GCS – Glasgow Coma Skale; WFNS – World Federation of Neurosurgical Societies; Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test

3.9.2 Outcome und Troponin I

Die Mortalität betrug bei Patienten mit einem initial erhöhten TnI 17,3 % ($p = 0,02$). Des Weiteren zeigte das Patientenkollektiv TnI+ einen signifikant höheren mRS-Score ($p < 0,001$) bei Entlassung, was Tabelle 17 veranschaulicht.

Intrahospitales Outcome				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
mRS bei Entlassung, Median (IQR)	3 (0–5)	5 (3–5)	2 (0–4)	<0,001
Überlebende, n (%)	128 (90,1)	43 (82,7)	85 (94,4)	0,02
Verstorbene, n (%)	14 (9,9)	9 (17,3)	5 (5,6)	

Tabelle 18: Vergleich des intrahospitalen Outcome; IQR – Interquartilsabstand; mRS - Modifizierte Rankin Skala; Mann-Whitney-U-Test

3.9.3 Komorbiditäten und Troponin I

Hinsichtlich der Komorbiditäten wiesen Patienten mit initial erhöhtem TnI lediglich eine signifikant höhere Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls in der Krankengeschichte ($p = 0,02$) auf. Bei den übrigen Komorbiditäten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven (Tabelle 18).

Komorbiditäten				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Chronische arterielle Hypertonie, n (%)	70 (49,3)	26 (50)	44 (48,9)	0,9
Diabetes mellitus, n (%)	9 (6,3)	4 (7,7)	5 (5,6)	0,61
Koronare Herzerkrankung, n (%)	14 (9,9)	4 (7,7)	10 (11,1)	0,51
Herzrhythmusstörungen, n (%)	8 (5,6)	4 (7,7)	4 (4,4)	0,42
Z.n. ischämischem Schlaganfall, n (%)	8 (5,6)	6 (11,5)	2 (2,2)	0,02
Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)	0,45

Tabelle 19: Vergleich der Komorbiditäten bei Aufnahme; Chi-Quadrat-Test

3.9.4 Vormedikation und Troponin I

In der Auswertung der Vormedikation (Tabelle 19) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, wenngleich der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Dauermedikation von Thrombozytenaggregationshemmern in der Gruppe TnI+ größer war (11,5 % vs. 5,6 %, $p = 0,2$).

Vormedikation				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Antihypertensiva, n (%)	44 (31)	16 (30,8)	28 (31,1)	0,97
Betablocker, n (%)	20 (14,1)	8 (15,4)	12 (13,3)	0,74
Diuretika, n (%)	13 (9,2)	3 (5,8)	10 (11,1)	0,29
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)	11 (7,7)	6 (11,5)	5 (5,6)	0,2
Antidiabetika, n (%)	8 (5,6)	4 (7,7)	4 (4,4)	0,42
Neue orale Antikoagulanzen, n (%)	6 (4,2)	2 (3,8)	4 (4,4)	0,86
Antidepressiva, n (%)	3 (2,1)	0 (0)	3 (3,3)	0,18
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	3 (2,1)	2 (3,8)	1 (1,1)	0,27

Tabelle 20: Vergleich der Dauermedikation bei Aufnahme; Chi-Quadrat-Test

3.9.5 Bildgebung und Troponin I

In der TnI+-Kohorte zeigte sich ein signifikant höherer Interquartilsabstand des Fisher-Grades (4 [IQR 3–4]) im Vergleich zur Kohorte TnI- (4 [IQR 1–4], $p = 0,01$). Ein Aneurysma wurde bei 81,7 % der Patienten nachgewiesen, wobei der Anteil in der TnI+-Gruppe höher war (92,3 % vs. 75,6 %, $p = 0,12$). Die häufigsten Lokalisationen der Aneurysmen waren die A. cerebri media (25 %) und A. communicans anterior (25,9 %), wenngleich in beiden Studienpopulationen keine signifikanten Unterschiede bestanden.

Radiologische Daten				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Fisher-Grad, Median (IQR)	4 (1–4)	4 (3–4)	4 (1–4)	0,01
Kein Aneurysmanachweis, n (%)	26 (18,3)	4 (7,7)	22 (24,4)	0,12
Nachweis eines Aneurysmas, n (%)	116 (81,7)	48 (92,3)	68 (75,6)	
Aneurysmalokalisation, n (%)				
A. carotis interna	19 (16,4)	6 (12,5)	13 (19,1)	0,34
A. cerebri media	29 (25)	15 (31,3)	14 (20,6)	0,2
A. cerebri posterior	3 (2,6)	0 (0)	3 (4,4)	0,14
A. communicans anterior	30 (25,9)	10 (20,8)	20 (29,4)	0,3
A. communicans posterior	10 (8,6)	3 (6,3)	7 (10,3)	0,44
A. pericallosa	3 (2,6)	1 (2,1)	2 (2,9)	0,77
A. basilaris	7 (6)	5 (10,4)	2 (2,9)	0,1
A. vertebralis	5 (4,3)	2 (4,2)	3 (4,4)	0,95
A. cerebelli superior	2 (1,7)	1 (2,1)	1 (1,5)	0,8
A. posterior inferior cerebelli	8 (6,9)	5 (10,4)	3 (4,4)	0,21

Tabelle 21: Vergleich der bildgebenden Daten; IQR – Interquartilsabstand ; Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test

Im Hinblick auf die Aneurysmabehandlung (Tabelle 22) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Aneurysmaversorgung				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Konservativ, n (%)	27 (19)	6 (11,5)	21 (23,3)	0,08
Aneurysmaversorgung, n (%)	115 (81)	46 (88,5)	69 (76,7)	
Endovaskulär, n (%)	66 (57,4)	24 (46,2)	42 (46,7)	0,95
Operativ, n (%)	43 (37,4)	18 (34,6)	25 (27,8)	0,4
Kombiniert, n (%)	6 (5,2)	4 (7,7)	2 (2,2)	0,12

Tabelle 22: Vergleich der Aneurysmaversorgung; Chi-Quadrat-Test

3.9.6 Serum-Biomarker

Patienten mit TnI+ wiesen eine signifikant erhöhte Anzahl an Leukozyten ($13,7 \pm 5,1$ g/l) im Vergleich zu der Gruppe mit TnI- ($11,1 \pm 4,5$ g/l; $p = 0,02$) auf. Auch hatten die Patienten mit einem erhöhten TnI-Wert signifikant höhere Glukose-Werte ($167,9 \pm 52,9$ mg/dl) im Vergleich zur Gruppe TnI- ($138,9 \pm 35,6$ mg/dl; $p < 0,001$). Bei den übrigen laborchemischen Parametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 22).

Serum-Biomarker				
Parameter, Mittelwert (± SD) *	Alle Patienten	Troponin +	Troponin -	p-Wert
Studienpopulation, n	142	52	90	
Leukozyten, giga/l	12 (4,9)	13,7 (5,1)	11,1 (4,5)	0,002
Hämoglobin, g/dl	131,7 (19,5)	128,8 (15,6)	133,3 (21,4)	0,18
Hämatokrit, %	0,39 (0,05)	0,38 (0,04)	0,39 (0,05)	0,06
Thrombozyten, giga/l	243,6 (78)	233,2 (82,7)	249,6 (75)	0,23
Cholinesterase, U/l	9017,9 (2510)	8463 (2134,3)	9332,3 (2659,9)	0,05
Glucose, mg/dl	149,5 (44,8)	167,9 (52,9)	138,9 (35,6)	<0,001
Laktat, mMol/l	2,7 (10)	2 (1,3)	3,1 (12,5)	0,52
Cortisol, µg/dl	27 (20,8)	27,8 (22)	26,6 (20,3)	0,74
Kreatinin, mg/dl	0,7 (0,2)	0,7 (0,3)	0,7 (0,2)	0,46
Harnstoff, mg/dl	31,4 (16,6)	34,2 (21,4)	29,7 (12,9)	0,13
C-reaktives Protein, mg/l	7,6 (14,5)	8,8 (13,4)	6,9 (15,1)	0,44
Albumin, g/l	40,7 (6,5)	40,3 (7,1)	41 (6,2)	0,58
Natrium, mMol/l	139,4 (8,9)	138,7 (4,6)	139,7 (10,7)	0,53
Magnesium, mMol/l	0,8 (0,1)	0,8 (0,01)	0,8 (0,01)	0,27
Quick, %	103,8 (18,8)	104 (15,8)	103,6 (20,5)	0,91
Partielle Thromboplastinzeit, Sekunden	27,8 (11,1)	28 (13,7)	27,7 (9,4)	0,9
Fibrinogen, g/l	3 (0,8)	3,2 (0,8)	2,9 (0,7)	0,1
* Bei Aufnahme				

Tabelle 23: Vergleich der laborchemischen Parameter; SD – Standardabweichung; Student's t-Test

3.9.7 TCD-definierter Vasospasmus und Troponin I

Ein erhöhter initialer TnI-Wert zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines allgemeinen Vasospasmus ($p < 0,001$) sowie eines schweren Vasospasmus ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Inzidenz milder Vasospasmen ($p = 0,95$), des Beginns des Vasospasmus ($p = 0,86$), des Auftretens einer DCI ($p = 0,17$) und der Notwendigkeit der intraarteriellen Anwendung von Nimodipin zur interventionellen Vasospasmolyse ($p = 0,12$) zeigte sich zwischen Patienten mit initial erhöhtem und ohne initial erhöhten TnI-Spiegel kein signifikanter Unterschied (Tabelle 23).

Im Gegensatz hierzu zeigten sich für Patienten mit einem initial erhöhten TnI-Wert während der intensivmedizinischen Behandlung ein signifikant höherer durchschnittlicher Gesamt-MMFV ($p = 0,02$), ein höherer durchschnittlicher MMFV-Wert ($p = 0,007$), eine höhere Notwendigkeit zur Intensivierung der hyperdynamen Therapie ($p = 0,005$), eine längere Dauer der hyperdynamen Behandlung ($p = 0,022$) sowie ein häufigeres Auftreten von vasospastischen Infarkten ($p = 0,02$).

Vasospasmen				
Parameter	Alle Patienten n = 142	Troponin + n = 52	Troponin - n = 90	p-Wert
Allgemeiner Vasospasmus, n (%)	86 (60,6)	43 (82,7)	43 (47,8)	<0,0001
Milder Vasospasmus, n (%)	32 (37,2)	12 (27,9)	20 (46,5)	0,95
Schwerer Vasospasmus, n (%)	54 (62,8)	31 (72,1)	23 (53,5)	<0,0001
Durchschnittlicher MMFV, cm/sek, Mittelwert (± SD)	108,5 (36,9)	117,8 (37,5)	103,2 (35,7)	0,02
Spitzenwert MMFV, cm/sek, Mittelwert (± SD)	157,3 (64,4)	176,3 (68,1)	146,4 (59,9)	0,007
Beginn des Vasospasmus, Tage, Median (IQR)	6 (4-9)	5 (4-9)	6 (4-9)	0,86
Intensivierte hypertensive Therapie, n (%)	60 (42,3)	30 (57,7)	30 (33,3)	0,005
Dauer der intensivierten hypertensiven Therapie, Tage, Median (IQR)	8 (0-13)	12 (5-14)	0 (0-12)	0,002
Vasospasmolyse, n (%)	26 (18,3)	13 (25)	13 (14,4)	0,12
DCI, n (%)	32 (22,5)	15 (28,8)	17 (13,3)	0,17
Vasospastischer Infarkt, n (%)	27 (19)	15 (28,8)	12 (13,3)	0,02

Tabelle 24: Vergleich der Häufigkeit und Intensität von Vasospasmen, der Vasospasmustherapie sowie des Auftretens von DCI und vasospastischen Infarkten; SD – Standardabweichung; IQR – Interquartilsabstand; DCI – Delayed cerebral ischemia, MMFV – Mediane mittlere Flussgeschwindigkeit; Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test

3.10 Multivariate Analyse für das Auftreten TCD-definierter Vasospasmen

Auf Grundlage des univariaten signifikanten Zusammenhanges für das Auftreten von allgemeinen sowie schweren TCD-definierten Vasospasmen und einer initialen Erhöhung von TnI erfolgte eine multivariate Analyse zur Detektion unabhängiger Prädiktionen für das Auftreten allgemeiner und schwerer TCD-definierter Vasospasmen.

3.10.1 Allgemeine Vasospasmen

In der multivariaten Analyse zeigten sich ein höherer Fisher-Grad (OR: 2,31, KI: 1,12–4,76, $p = 0,02$) und ein erhöhter initialer TnI-Wert (OR: 5,55, KI: 1,77–17,41, $p = 0,003$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines allgemeinen dopplersonographischen Vasospasmus. Zudem traten in einem höheren Lebensalter signifikant weniger allgemeine Vasospasmen auf (OR: 0,92, KI: 0,87–0,96, $p < 0,001$). Eine Übersicht über die Ergebnisse findet sich in Tabelle 25 und in Abbildung 18.

		Multivariate Analyse			
	p-Wert		OR	KI	p-Wert
Alter *	0,01		0,92	0,87–0,96	<0,001
GCS-Wert*	<0,001		0,94	0,81–1,09	0,42
WFNS-Score	<0,001		1,18	0,68–2,08	0,56
Fisher-Grad	<0,001		2,31	1,12–4,76	0,02
Troponin I *	<0,001		5,55	1,77–17,41	0,003
Leukozyten *	0,003		0,99	0,89–1,11	0,91

*Tabelle 25: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren eines allgemeinen dopplersonographischen Vasospasmus; GCS – Glasgow Coma Scale, WFNS – World Federation of Neurosurgical Societies; * bei Aufnahme*

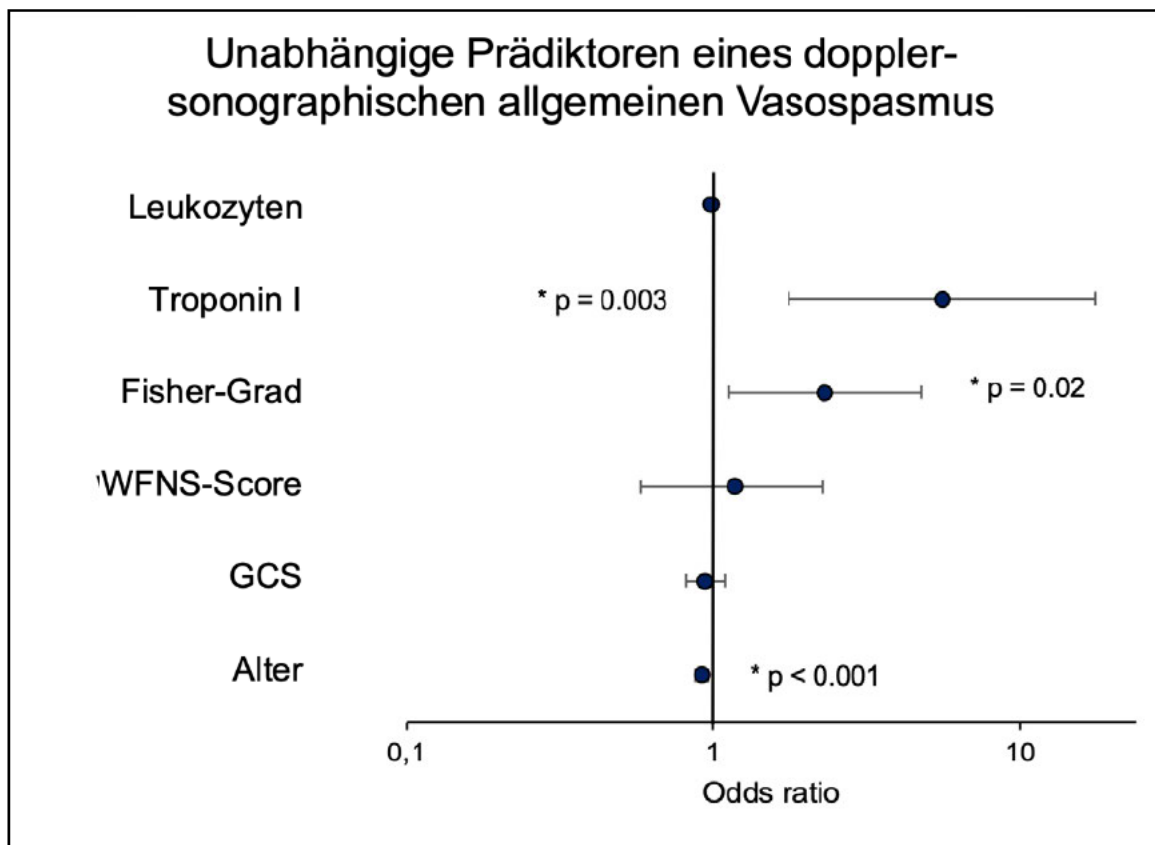


Abbildung 18: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren eines dopplersonographisch nachgewiesenen allgemeinen Vasospasmus, dargestellt als Forest Plot mit logarithmisch skaliertem x-Achse

3.10.2 Schwere Vasospasmen

Hinsichtlich des Auftretens schwerer Vasospasmen zeigten sich in der multivariaten Analyse ein höherer WFNS-Score (OR: 2,01, KI: 1,1–3,97, $p = 0,025$) sowie ein erhöhter TnI-Wert (OR: 3,3, KI: 1,1–9,95, $p = 0,034$) als unabhängige Prädiktoren. In Analogie zu allgemeinen Vasospasmen traten in höherem Alter ebenfalls signifikant weniger schwere Vasospasmen auf (OR: 0,93, KI: 0,89–0,98, $p = 0,003$). Eine Übersicht über die Ergebnisse ist in Tabelle 26 und in Abbildung 19 dargestellt.

		Multivariate Analyse			
	p-Wert		OR	KI	p-Wert
Alter *	0,04		0,93	0,89–0,98	0,003
GCS-Wert *	<0,001		1,00	0,87–1,16	0,99
WFNS-Score	<0,001		2,09	1,10–3,97	0,03
Fisher-Grad	0,001		1,13	0,46–2,77	0,79
Troponin I *	<0,001		3,30	1,10–9,95	0,03
Leukozyten *	<0,001		1,00	0,89–1,12	0,95
Glukose *	0,013		1,00	0,99–1,02	0,58

Tabelle 26: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren eines schweren dopplersonographischen Vasospasmus; GCS – Glasgow Coma Scale, WFNS – World Federation of Neurosurgical Societies; * bei Aufnahme

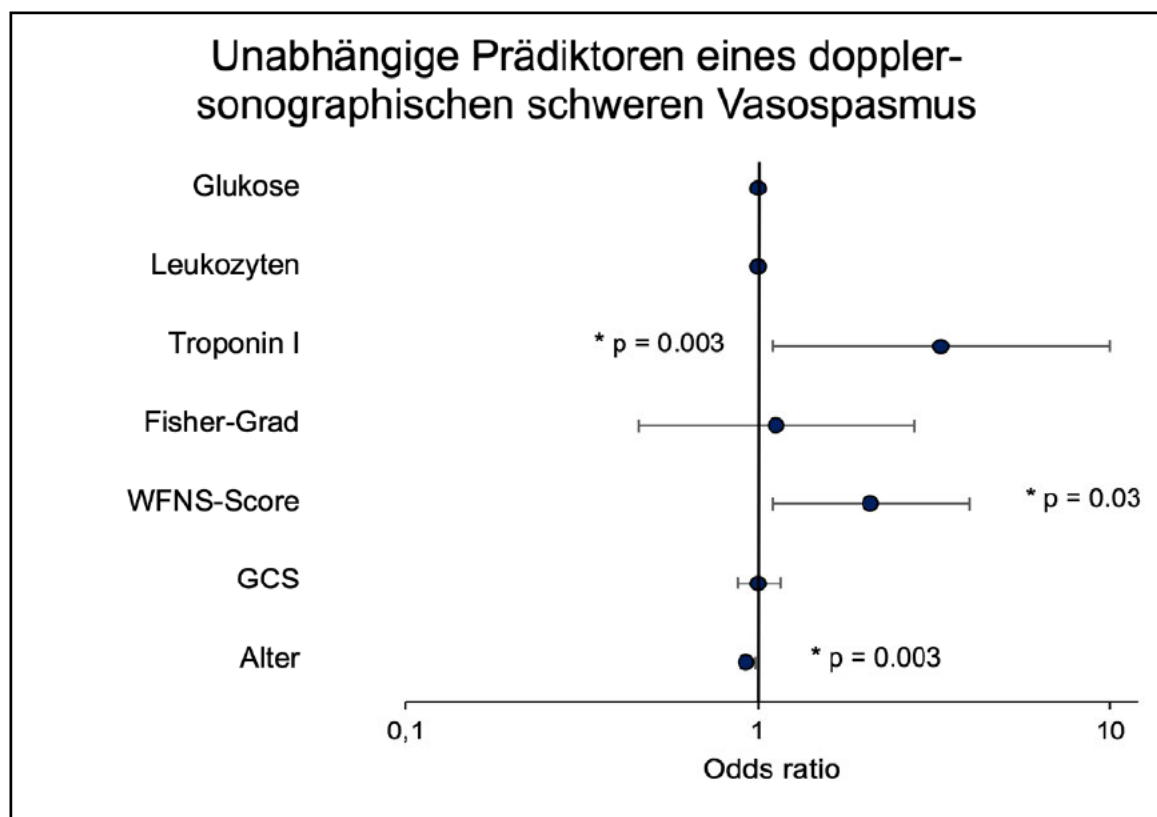


Abbildung 19: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren eines dopplersonographisch nachgewiesenen schweren Vasospasmus, dargestellt als Forest Plot mit logarithmisch skaliertem x-Achse

4 Diskussion

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

In der vorliegenden Dissertation wurde anhand von 142 Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung der Einfluss einer initialen TnI-Erhöhung auf das Auftreten von dopplersonographisch definierten zerebralen Vasospasmen untersucht. Ein Vergleich der vorliegenden Studienpopulation mit anderen publizierten Untersuchungskollektiven zur nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung verdeutlicht sowohl Übereinstimmungen als auch Unterschiede im Hinblick auf demographische Merkmale, initiale Schweregrade sowie den Outcome. In Übereinstimmung mit der bekannten Epidemiologie, wonach eine nicht-traumatische Subarachnoidalblutung bevorzugt im mittleren bis höheren Lebensalter auftritt, lag das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie bei 58,6 Jahren. Dieser Wert deckt sich mit dem in der ISAT-Studie angegebenen Medianalter von 52 Jahren bei einer Spannweite von 44 bis 60 Jahren (Molyneux et al., 2002). Auch weitere große Kohortenanalysen zeigten vergleichbare Altersverteilungen (Nieuwkamp et al., 2009; Suarez et al., 2006). Das bekannte höhere Erkrankungsrisiko für Frauen spiegelt sich ebenfalls in der untersuchten Population wider, in der der Anteil von Patientinnen 64,1 % beträgt und damit etwa dem in der Literatur genannten Anteil von 60 bis 65 % entspricht (De Rooij et al., 2007; Langham et al., 2009). Dieses Ungleichgewicht wird in früheren Arbeiten insbesondere mit hormonellen Faktoren sowie einer altersabhängigen Zunahme der Inzidenz nach der Menopause in Verbindung gebracht (Algra et al., 2012).

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein medianer WFNS-Grad von 3. Insgesamt waren sämtliche Schweregrade eingeschlossen, wobei insbesondere Patienten mit ausgeprägten neurologischen Defiziten bei Aufnahme überdurchschnittlich häufig vertreten waren. So lag der Anteil der Patienten mit einem WFNS-Grad von 5 bei 40,1 %. Diese Verteilung von Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung unterscheidet sich deutlich von großen Populationen anderer Studien, in denen milde Verläufe typischerweise überwiegen (Mistry et al., 2024). In einer Analyse von Mistry et al. wurde eine Verteilung von 41 % für WFNS-Grad 1 und 22 % für WFNS-Grad 2 beschrieben, wohingegen für die WFNS-Grade 4 und 5 lediglich je 15 % berichtet wurden (Mistry et al., 2024). Der hohe Anteil schwerer Verläufe in der hier untersuchten Kohorte ist am ehesten auf die selektiven Patienteneinschlusskriterien zurückzuführen, da ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die über mindestens 14 Tage auf der neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden. Durch dieses

Einschlusskriterium sind mildere Verläufe mit frühzeitiger Entlassung sowie fulminante Blutungen mit frühem letalem Ausgang unterrepräsentiert. In dieser Kohorte finden sich dennoch 19 % Fälle ohne Aneurysmanachweis, da diese aufgrund eines prolongierten intensivmedizinischen Verlaufs die Einschlusskriterien erfüllten. Das vorliegende Patientenkollektiv bildet daher vor allem eine intensivmedizinisch relevante Kohorte ab, da schwere Verläufe stärker gewichtet sind als in breiter angelegten allgemeinen Studien zur nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung. Bezogen auf das funktionelle Outcome bei Entlassung in dieser Studie lag der Anteil der Patienten mit einem mRS ≤ 2 bei 43 %, was im Hinblick auf die von Burth et al. berichteten 38 % eine vergleichbare, tendenziell leicht höhere Rate darstellt (Burth et al., 2023). Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Patientenselektion und nicht-standardisierter intensivmedizinischer Vorgehensweisen ist diese Übereinstimmung bemerkenswert und könnte ebenfalls auf die Repräsentativität und die Behandlungsqualität des untersuchten Patientenkollektivs hindeuten.

Die intrahospitale Mortalität in der Gesamtpopulation betrug 9,9 %. Ein direkter Vergleich mit den in der Literatur berichteten Raten für die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist aufgrund des Anteils von 19 % nicht-aneurysmatischer Blutungen sowie der Selektionswirkung der Einschlusskriterien nur eingeschränkt möglich. Werden ausschließlich die Patienten mit Aneurysmanachweis betrachtet, ergibt sich eine Mortalität von 11,2 %. Diese liegt nahe bei den von Hoh et al. berichteten 13,1 %, jedoch unterhalb den von Lantigua et al. angegeben 18 % (Hoh et al., 2023; Lantigua et al., 2015). Der Unterschied zu Lantigua et al. lässt sich vor allem durch die methodischen Aspekte erklären, da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, bei denen innerhalb der ersten 14 Tage der stationären Behandlung mindestens eine dopplersonographische Untersuchung erfolgte. Hierdurch sind fulminante Frühverläufe mit letalem Ausgang unterrepräsentiert.

Darüber hinaus konnte in diesem Patientenkollektiv im Median am sechsten Tag nach dem Blutungsereignis erstmalig ein dopplersonographischer Vasospasmus registriert werden. Diese Werte stimmen mit den Angaben von Miller et al. überein, die das erstmalige Auftreten dopplersonographisch definierter Vasospasmen im Median nach ca. 5,5 Tagen beschrieben (Miller et al., 2011). Auch McGirt et al. gaben im Median einen Zeitraum von ca. 5,8 Tagen bis zum erstmaligen Nachweis milder dopplersonographisch definierter Vasospasmen an, wenngleich schwere Verläufe im Schnitt erst ca. zwei Tage später beobachtet wurden (McGirt et al., 2003a). Im Gegensatz zu TCD-basierten Untersuchungen berichten Tokareva et al. in einer retrospektiven Analyse mit 368 Probanden auf Grundlage angiographischer Kriterien ein medianes Auftreten am

achten Tag, was vermutlich auf die weniger engmaschige Detektion durch bildgebende Verfahren im Vergleich zur Dopplersonographie zurückzuführen ist (Tokareva et al., 2024).

Therapierefraktäre Vasospasmen machten in der vorliegenden Kohorte bei 18 % der Patienten eine interventionelle Vasospasmolyse notwendig. Ein vergleichbarer Anteil wurde von Mielke et al. berichtet, wo in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 268 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung bei 23,5 % eine Vasospasmolyse durchgeführt wurde (Mielke et al., 2022). Werden ausschließlich die Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung in dieser Kohorte betrachtet, liegt der Anteil nahezu identisch bei 22,4 % (26 von 116 Patienten). Der insgesamt etwas niedrigere Wert von 18 % in der Gesamtpopulation erklärt sich durch den Einschluss von Patienten ohne Aneurysmanachweis, die signifikant seltener klinisch apparente und behandlungsbedürftige Vasospasmen erleiden und daher nur in Ausnahmefällen eine endovaskuläre Vasospasmolyse benötigen (Wolfert et al., 2022).

Ebenfalls von besonderer klinischer Relevanz ist das Auftreten einer DCI. In der vorliegenden Kohorte wurde eine DCI bei 22,5 % der Patienten beobachtet. Dieser Anteil liegt etwas unter der von Rigante et al. in einer Metaanalyse mit über 4400 Patienten berichteten Prävalenz von 29 % (Rigante et al., 2022). Ähnliche Werte werden in großen Einzelkohorten beschrieben. Olsen et al. fanden in einer Serie von 492 Patienten einen Anteil von 23 %, während in einer retrospektiven Analyse von Chen et al. mit 217 Fällen eine Häufigkeit von 27,6 % angegeben wurde (Chen et al., 2021; Olsen et al., 2019). Damit bewegt sich das vorliegende Ergebnis im unteren Bereich der in der Literatur dokumentierten Häufigkeiten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass die intensivmedizinische Behandlung der Subarachnoidalblutung zwischen den einzelnen Zentren variiert und dadurch Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einer DCI entstehen.

Während die DCI das klinische Syndrom beschreibt, repräsentieren vasospastische Infarkte einen möglichen bildmorphologischen Endpunkt dieser Komplikation. In dieser Kohorte traten sie bei 19 % der Gesamtpopulation auf. Vergleichbare Häufigkeiten werden in einer Meta-Analyse von Gathier et al. mit 24 % berichtet (Gathier et al., 2015). Die von Vergouwen et al. beschrieben 31 % liegen jedoch deutlich über dem in dieser Analyse gefundenen Anteil (Vergouwen et al., 2010). Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise durch Variationen in der Patientenselektion und im Schweregradprofil sowie durch zentrumsabhängige Therapiestrategien erklären. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Vergouwen et al. Infarkte nicht nur in einer cCT, sondern auch

magnetresonanztomographisch sowie in Autopsien systematisch erfasst, was zu einer höheren Sensitivität der Detektion geführt haben dürfte (Vergouwen et al., 2010).

Unter den in dieser Studie erfassten Vorerkrankungen dominierte die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 50 %. Dieses Ergebnis entspricht den Daten größerer Studien, in denen ebenfalls ein hoher Anteil von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung eine vorbestehende Hypertonie aufwies. So berichteten unter anderem die ISAT- und die BRAT-Studien Prävalenzen zwischen 40 und 60 %, womit die Rolle der Hypertonie als zentraler Risikofaktor für die Entstehung und die Ruptur intrakranieller Aneurysmen bestätigt wird (Molyneux et al., 2002; Spetzler et al., 2013).

Auch bei der Wahl des Therapieverfahrens ergab sich im vorliegenden Gesamtkollektiv mit 37,4 % Clipping, 57,4% Coiling sowie 5,2 % kombinierten Verfahren eine klare Verteilung, die sich in den in der Literatur berichteten Trends widerspiegelt. Exemplarisch berichteten Haverkamp et al. in einer deutschlandweiten Kohortenstudie von über 90 000 Eingriffen zwischen 2007 und 2019, dass 58,8 % der rupturierten Aneurysmen endovaskulär versorgt wurden, 39,6 % chirurgisch sowie 1,6 % kombiniert wurden (Haverkamp et al., 2024).

Insgesamt lassen sich die demographischen, klinischen und Outcome-basierten Parameter dieser Studienpopulation plausibel in den Kontext der bestehenden Literatur zur Subarachnoidalblutung einordnen. Die Vergleichbarkeit mit großen internationalen Kohorten unterstreicht die Repräsentativität der vorliegenden Daten und bestätigt ihre klinische Relevanz. Auf dieser Grundlage können im Folgenden die spezifischen Fragestellungen dieser Arbeit insbesondere zur Rolle von TnI als prädiktivem Faktor für das Auftreten zerebraler Vasospasmen diskutiert werden.

4.2 Zusammenhang klinischer und laborchemischer Parameter

Korrespondierend mit der aktuellen Literatur konnte in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen einer initialen Erhöhung von TnI, einem niedrigeren GCS-Wert sowie einem höherem WFNS- und Fisher-Score bei Aufnahme und einer erhöhten Mortalität aufgezeigt werden (Bender et al. 2020b; Bender et al. 2020; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008). Darüber hinaus zeigte sich, dass Patienten mit einem initial erhöhten TnI-Wert bei Aufnahme eine signifikant höhere Leukozytenanzahl, einen höheren Blutglukosespiegel sowie eine signifikant häufigere Schlaganfallanamnese aufwiesen.

Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass eine ausgeprägte systemische Stress- und Inflamationsreaktion mit der kardialen Beteiligung nach Subarachnoidalblutung verknüpft ist. Eine erhöhte Leukozytenzahl wurde bereits in diversen Studien als typischer Marker für eine überschießende Stressantwort und somit als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung zerebraler Vasospasmen bei der Subarachnoidalblutung beschrieben (McGirt et al., 2003b). McGirt et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass Patienten mit Leukozyten-Werten über $15 \times 10^9/L$ ein dreifach gesteigertes Risiko für das Auftreten zerebraler Vasospasmen aufwiesen (McGirt et al., 2003b). Die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Zusammenhänge, da Patienten mit TnI-Erhöhung ebenfalls signifikant höhere Leukozytenwerte aufwiesen und zugleich häufiger Vasospasmen entwickelten. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, oxidativer Stress sowie eine endotheliale Dysfunktion zählen zu den pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entwicklung von Vasospasmen sowie einer DCI beitragen (Ciurea et al., 2013).

Des Weiteren ist die in der TnI-positiven Kohorte nachgewiesene Hyperglykämie bei Aufnahme in diesem Kontext als Ausdruck einer gesteigerten Stress- und Inflamationsreaktion zu werten. Prospektive Analysen zeigten, dass eine Hyperglykämie bei Aufnahme unabhängig mit einer erhöhten Mortalität verknüpft ist (Qureshi et al., 2016). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Glukosewerte signifikant mit der Entstehung verzögerter zerebraler Ischämien und einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert sind (van Donkelaar et al., 2015). Diese Zusammenhänge lassen sich ebenfalls mit den vorliegenden Daten dieser Studie in Einklang bringen, da die Gruppe von Patienten mit erhöhtem TnI signifikant höhere Blutzuckerwerte aufwies und zugleich häufiger allgemeine und schwere Vasospasmen entwickelte.

Insgesamt stützen die Ergebnisse die Hypothese, dass eine Leukozytose und Hyperglykämie integrale Bestandteile einer überschießenden Stress- und Inflamationsantwort darstellen, die nicht nur als epiphänomenale Begleitreaktionen zu interpretieren sind, sondern maßgeblich zur Entstehung kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Sekundärkomplikationen beitragen.

Des Weiteren war ein erhöhter TnI-Wert mit einer erhöhten MMFV, einer längeren Zeitdauer einer notwendigen hyperdynamen Therapie sowie dem Auftreten vasospastischer Infarkte assoziiert. Besonders hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit erstmals ein initial erhöhter TnI-Wert als unabhängiger Prädiktor für

das Auftreten allgemeiner und schwerer TCD-definierter Vasospasmen identifiziert werden konnte. Während frühere Studien primär eine Assoziation zwischen erhöhtem TnI und kardiopulmonalen Komplikationen oder einem ungünstigen neurologischen Outcome beschrieben haben, konnte ein direkter Zusammenhang mit der Entstehung zerebraler Vasospasmen bislang nicht eindeutig belegt werden. Die vorliegenden Ergebnisse erweitern somit die bisherige Evidenz und deuten darauf hin, dass TnI über seine etablierte prognostische Relevanz hinaus auch als früher, klinisch nutzbarer Risikomarker zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung allgemeiner sowie schwerer zerebraler Vasospasmen herangezogen werden könnte.

Zusammengefasst legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass eine initiale TnI-Erhöhung bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung mit einer erhöhten Rate an zerebralen Vasospasmen assoziiert ist und somit einen geeigneten Serum-Biomarker zur frühzeitigen Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung zerebraler Vasospasmen darstellt. Die Integration dieses Biomarkers in bestehende Überwachungs- und Behandlungskonzepte könnte eine gezieltere klinische Aufmerksamkeit ermöglichen und das frühzeitige Erkennen potenzieller neurologischer Verschlechterungen fördern. Gerade bei Patienten mit einer initialen TnI-Erhöhung erscheinen eine intensivisierte hämodynamische und sonographische Überwachung sowie eine engmaschige interdisziplinäre Risikoabwägung hinsichtlich weiterführender diagnostischer oder therapeutischer Schritte gerechtfertigt. Ob sich daraus ein konkreter Nutzen für das funktionelle Outcome ergibt, muss durch zukünftige prospektive Studien evaluiert werden.

4.3 Troponin I

Der Troponin-Komplex besteht aus drei Isoformen, wobei Troponin T und I als kardiospezifische Isoformen gelten und Troponin C sowohl im Skelett- als auch im Herzmuskel vorkommt (Zhang et al., 2015b). Aufgrund der Korrelation einer TnI-Erhöhung mit einer Stenose oder einem Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien hat sich TnI in der kardiologischen Intensivmedizin bereits als essenzieller Serum-Biomarker für das akute Koronarsyndrom etabliert, insbesondere in Kombination mit Angina-pectoris-Symptomen, echokardiografischen Auffälligkeiten und EKG-Veränderungen (Bender et al., 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008). Die Erhöhung des kardialen TnI bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung ist ein seit langem beobachtetes Epiphänomen, dessen Ursache

jedoch weiterhin nicht abschließend geklärt ist (Bender et al., 2020b; Naidech et al., 2005). Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, darunter eine durch die Subarachnoidalblutung induzierte sympathoadrenerge Hyperaktivierung mit konsekutiver Katecholamin-Ausschüttung, die myokardiale Schäden hervorrufen kann (Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Zahid et al., 2020a). Zudem werden inflammatorische Prozesse, eine autonome Dysregulation sowie zentrale neurokardiale Interaktionen als mögliche Ursachen betrachtet (Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Zahid et al., 2020a). Diese komplexen Zusammenhänge führten zu einem gesteigerten Interesse an der Frage, ob eine TnI-Erhöhung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung über ein reines Epiphänomen hinaus als prognostisch relevanter Biomarker fungieren kann. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien, die eine initiale Erhöhung des TnI-Spiegels im Bereich von 20 bis 40 % beziffern, ergab die Analyse der vorliegenden Daten einen nahezu äquivalenten Wert von 36,6 % (Bender et al., 2020b; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Suarez et al., 2006).

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung treten EKG-Veränderungen sowie reversible kardiale Komplikationen wie eine apikale systolische Akinese des linken Ventrikels, die einer Takotsubo-Kardiomyopathie ähnelt, oder auch ein Myokard-Stunning, das eine postischämische kontraktile Dysfunktion darstellt, häufig als Folge einer fokalen subendokardialen Kontraktionsbandnekrose auf (Bender et al., 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008). Ursächlich ist bei diesen Patienten zumeist eine exzessive Freisetzung von Katecholaminen im Myokard, ohne dass eine Okklusion oder eine akute Stenose der Koronararterien vorliegt (Bender et al., 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008). Wenngleich dies eine Erklärung für die beobachteten Phänomene darstellt, ist der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus bislang nicht vollständig geklärt (Bender et al., 2020; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004; Zaroff et al., 2006). Die Hypothese einer verstärkten Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems im Rahmen einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung wird indirekt durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gestützt, die in der Gruppe TnI+ eine signifikant erhöhte Anzahl an Leukozyten und einen höheren Blutzuckerspiegel bei Aufnahme aufzeigten, was wiederum als indirekter Hinweis auf eine sympathische Überaktivierung im Sinne einer Stressreaktion interpretiert werden kann (Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008).

Angesichts der etablierten Rolle von TnI als Serum-Biomarker für kardiopulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen ist es nachvollziehbar, dass in der vorliegenden Studie

die Kohorte an Patienten mit einem initial erhöhten TnI auch eine höhere Häufigkeit von Schlaganfällen sowie eine signifikant häufigere arterielle Hypertonie in ihrer Krankengeschichte aufwiesen. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass eine erhöhte TnI-Konzentration mit einer gesteigerten Vulnerabilität für neue zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, möglicherweise aufgrund einer bestehenden kardiovaskulären Prädisposition oder einer bereits vorliegenden mikroangiopathischen Veränderung. Diverse Studien untersuchten zudem eingehend den prognostischen Wert eines initial erhöhten TnI-Wertes als Serum-Biomarker im Hinblick auf das neurologische Outcome, die Mortalität sowie das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung (Bender et al., 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). In diesen Analysen wurde konsistent ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem initial erhöhten TnI-Spiegel und einem schlechteren neurologischen Outcome festgestellt, das sich in einem schlechteren modifizierten Rankin-Score und einer höheren Sterblichkeitsrate bei der Entlassung widerspiegelte (Bender et al., 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Darüber hinaus korreliert in der Literatur der erhöhte TnI-Wert mit einem niedrigeren GCS-Wert bei Aufnahme, einem höheren WFNS-Score sowie einem höheren Fisher-Grad, was den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht (Bender et al., 2020c; Montazerin et al., 2022; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Diese Beobachtungen unterstreichen die potenzielle Bedeutung von TnI als unabhängigem Marker zur Einschätzung des Schweregrads und der Prognose von Patienten nach einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung, insbesondere in Kombination mit etablierten klinischen Scoring-Systemen wie der GCS, dem WFNS-Score sowie dem Fisher-Score. Des Weiteren konnte in mehreren Studien aufgezeigt werden, dass Patienten mit Subarachnoidalblutung und einem initial erhöhten TnI-Spiegel einen signifikanten Mehrbedarf an kardialer und pulmonaler Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden haben (Bender et al., 2020b; Naidech et al., 2005; Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004). Unter der Annahme, dass diese kardiopulmonalen Komplikationen durch eine überschießende sympathoadrenerge Stressreaktion nach stattgehabter Subarachnoidalblutung induziert sind, könnten sie gleichfalls zu vaskulären Alterationen an den zerebralen Gefäßen führen und im Verlauf einen Vasospasmus induzieren, der sich in einer Erhöhung des Herzenzyms TnI widerspiegeln kann.

Aufgrund ihres elementaren Einflusses auf das neurologische Outcome bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ist die frühzeitige Detektion von Vasospasmen ein

wesentlicher Bestandteil der neurochirurgischen Intensivmedizin, sodass die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer initialen Erhöhung von TnI und ihrem Auftreten sowie ihrer Schwere von hoher klinischer Relevanz ist.

4.4 TCD-definierter Vasospasmus

Das Auftreten eines zerebralen Vasospasmus stellt aufgrund der Assoziation mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität eine der häufigsten und weitreichendsten Komplikationen der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung dar (Bender et al., 2020; Bender et al., 2020; Da Silva et al., 2016; Wachter et al., 2011; Zhang et al., 2015b). Wenngleich die genaue Pathophysiologie des zerebralen Vasospasmus im Rahmen der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung ist, wird in mehreren Studien eine Assoziation zu einer systemischen Endzündungsreaktion beschrieben (Buce-Satoba et al., 2022; McGirt et al., 2003b; Rumalla et al., 2021). Diese Annahme wird durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt, da in dieser Kohorte Patienten mit initial erhöhtem TnI signifikant erhöhte Leukozytenwerte bei Aufnahme zeigten, was auf eine frühzeitige systemische inflammatorische Aktivierung hinweisen könnte. Neben einer generalisierten inflammatorischen Reaktion als potenziell beitragendem Faktor sind insbesondere strukturelle und funktionelle Veränderungen der intrakraniellen Arterien zu beachten, die sich durch Vasokonstriktion, subendotheliale Fibrose sowie Endothel-Schwellung äußern und zu einer Verengung der Gefäße führen (Bender et al., 2020; Da Silva et al., 2016; Wachter et al., 2011). Diese Prozesse stellen zentrale pathophysiologische Mechanismen dar, die maßgeblich zur Entstehung eines zerebralen Vasospasmus beitragen (Bender et al., 2020; Da Silva et al., 2016; Wachter et al., 2011).

Infolge eines zerebralen Vasospasmus können sich eine DCI sowie vasospastische Infarkte entwickeln, die entscheidend zur Verschlechterung des neurologischen Zustandes beitragen (Bender, Richter, et al. 2020; Da Silva et al. 2016; Wachter et al. 2011). Zahlreiche Studien belegen, dass eine DCI eine der Hauptursachen für sekundäre neurologische Defizite sowie für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung darstellt (McGirt et al., 2003b; Rumalla et al., 2021; Zhang et al., 2015b). Obwohl bildgebend nachgewiesene Vasospasmen häufig mit einer DCI assoziiert sind, führen sie nicht zwangsläufig zu einer klinisch manifesten Ischämie (Wagner et al., 2013). Vasospastische Infarkte hingegen stellen eine strukturelle Folge persistierender Perfusionsstörungen dar und sind prognostisch besonders relevant (Rabinstein et al., 2005; Weidauer et al., 2007). Die

zeitliche Häufung einer DCI im Zeitraum zwischen dem 4. und dem 14. Tag nach Blutungseintritt markiert eine vulnerable Phase, in der ein engmaschiges Monitoring und eine gezielte Diagnostik eine zentrale Rolle spielen (Buce-Satoba et al., 2022). Durch einen frühzeitigen Nachweis beginnender zerebraler Perfusionsstörungen – beispielsweise mittels serieller transkranieller Dopplersonographie (TCD), multimodaler Überwachung oder CT-Perfusionsbildgebung – können therapeutische Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden, bevor irreversible Schäden entstehen (Dankbaar et al., 2010; Vergouwen et al., 2010). Auch wenn invasive Maßnahmen wie die endovaskuläre Vasospasmolyse diskutiert werden, ist deren Nutzen im Hinblick auf das funktionelle Outcome bislang nicht eindeutig belegt, zudem bestehen relevante Risiken für Komplikationen (Etminan et al., 2022). Der aktuelle Fokus liegt daher auf der Optimierung konservativer Strategien, der hämodynamischen Stabilisierung sowie der Verbesserung der Detektion und der Verlaufsbeobachtung gefährdeter Patienten, um ischämische Komplikationen möglichst zu vermeiden (Koopman et al., 2022).

4.5 Klinische und radiologische Schweregradeinteilungen als Prädiktoren für das Auftreten dopplersonographischer Vasospasmen

In Anlehnung an frühere Arbeiten konnte auch in der vorliegenden Analyse ein erhöhter Fisher-Grad bei der Aufnahme als signifikanter, unabhängiger Prädiktor für das Auftreten allgemeiner dopplersonographischer Vasospasmen identifiziert werden (Bender et al., 2020; Jabbarli et al., 2013; Wachter et al., 2011; Yin et al., 2011). Ebenso zeigte sich ein erhöhter WFNS-Score als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten schwerer Vasospasmen. Des Weiteren zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse, dass ein höheres Lebensalter mit einer signifikant geringeren Häufigkeit für das Auftreten allgemeiner und schwerer Vasospasmen assoziiert war (Bender et al., 2020; Jabbarli et al., 2013; Wachter et al., 2011; Yin et al., 2011). Diese Befunde sind konsistent mit der Literatur. Yin et al. konnten in einer Analyse zeigen, dass sowohl das Alter als auch der initiale Blutverteilungstyp nach Fisher signifikant mit dem Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus assoziiert waren (Yin et al., 2011). Jabbarli et al. belegten darüber hinaus, dass ein junges Alter als unabhängiger Risikofaktor mit dem Schweregrad des Vasospasmus korreliert (Jabbarli et al., 2013). Die Assoziation zwischen jungem Alter und erhöhter Vasospasmusinzidenz erscheint pathophysiologisch plausibel, da jüngere Patienten in der Regel eine erhöhte Reaktivität der zerebralen Gefäßmuskulatur gegenüber vasoaktiven Stimuli aufweisen, was zu einer stärkeren vasokonstriktorisches Reaktion auf die im Liquorraum freigesetzten Blutabbauprodukte führen kann (Magge et al., 2010; Malinova et al., 2016). Zudem

besteht bei jüngeren Patienten oft eine intaktere zerebrovaskuläre Autoregulation, wodurch die Gefäße auf Irritationen durch Hämabbauprodukte potenziell reaktiver ansprechen (Torbey et al., 2001).

Auch der Zusammenhang zwischen einem hohen Fisher-Grad und dem Auftreten von Vasospasmen ist hinreichend bekannt (Fisher et al., 1980; Frontera et al., 2006). Der Fisher-Grad beschreibt die Ausprägung der subarachnoidalen Blutbeimengung in der initialen cCT (Fisher et al., 1980). Eine größere Menge von Blut im Subarachnoidalraum führt zu einer vermehrten Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Oxyhämoglobin, das von zentraler Bedeutung in der Pathogenese von Vasospasmen ist (Macdonald & Weir, 1991). Die Intensität der inflammatorischen und vasoaktiven Kaskaden scheint in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Blutmenge zu stehen (Simon & Grote, 2021).

4.6 Zusammenhang zwischen Troponin I und TCD-definierten Vasospasmen

Der Zusammenhang zwischen einem initial erhöhten TnI und dem Auftreten dopplersonographisch erfasster Vasospasmen wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht, die jedoch keine statistisch signifikante Korrelation feststellen konnten (Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000). In der vorliegenden Analyse hingegen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einem initial erhöhten TnI und dem Auftreten sowohl allgemeiner als auch schwerer Vasospasmen. Zusätzlich bestanden signifikante Zusammenhänge mit einer erhöhten MMFV sowohl im Gesamtdurchschnitt als auch während Vasospasmusphasen, ebenso wie zu einer intensiveren und länger andauernden hypertensiven Therapie während des intensivstationären Aufenthalts, wohingegen eine Assoziation zwischen einem initial erhöhten TnI und dem Auftreten milder Vasospasmen und einer DCI nicht nachgewiesen werden konnte. In einer Studie von Ramappa et al. wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten TnI-Werten und dem neurologischen Outcome sowie der Mortalität von Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung untersucht (Ramappa et al., 2008). Patienten mit erhöhter TnI-Konzentration zeigten in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit einen niedrigeren GCS-Wert bei Aufnahme, eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres neurologisches Outcome (Ramappa et al., 2008). Eine direkte Assoziation mit Vasospasmen ließ sich jedoch nicht nachweisen (Ramappa et al., 2008). Eine Meta-Analyse von Zahid et al. konnte für erhöhte TnI-Werte in Analogie zu den vorliegenden Ergebnissen eine signifikante Assoziation mit einem schlechteren neurologischen Outcome sowie einer erhöhten Mortalität nachweisen (Zahid et al., 2020b). Obwohl die genannten Studien

keinen direkten Zusammenhang zwischen erhöhtem TnI und dopplersonographisch nachgewiesenen Vasospasmen untersuchten, lässt sich anhand der Assoziation mit einem schlechteren Outcome eine mögliche indirekte Relevanz vermuten. Eine kausale Verbindung über den Umweg klinisch apparenter Vasospasmen bleibt jedoch spekulativ (Ramappa et al., 2008; Zahid et al., 2020b).

Eine Studie von Parekh et al. mit nur 39 Probanden konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer TnI-Erhöhung und dem Auftreten dopplersonographisch definierter Vasospasmen nachweisen, was hinsichtlich allgemeiner und schwerer Vasospasmen in Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation steht (Parekh et al., 2000). Möglicherweise liegt die Abweichung in der differenzierten Kategorisierung von Vasospasmen in der vorliegenden Analyse begründet, die eine sensitivere Erfassung relevanter hämodynamischer Veränderungen ermöglicht als eine dichotome Betrachtung. Durch die zusätzliche Unterteilung der allgemeinen Vasospasmen in milde und schwere Ausprägungen konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit initial erhöhtem TnI nicht nur häufiger Vasospasmen entwickelten, sondern diese signifikant häufiger in der schweren Verlaufsform auftraten.

In einer retrospektiven Analyse untersuchen Jeon et al. in ihrer Studie ebenfalls den Zusammenhang zwischen einem initial erhöhten TnI-Wert und der Inzidenz symptomatischer Vasospasmen sowie der Dauer der induzierten hyperdynamen Therapie bei Patienten, bei denen symptomatische Vasospasmen diagnostiziert wurden (Jeon et al., 2009). Trotz der Feststellung eines initial erhöhten TnI-Werts konnte jedoch auch in dieser Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten TnI-Wert bei Aufnahme und der Inzidenz von Vasospasmen nachgewiesen werden (Jeon et al., 2009). Die abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Dissertation könnten in der heterogenen Definition der Grenzwerte für dopplersonographische Vasospasmen begründet liegen, da unterschiedliche Schwellenwerte auch die Erkennungsrate von Vasospasmen beeinflussen. Im Gegensatz zu den Forschungsergebnissen von Jeon et al. wurde in einer Studie von Naidech et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten TnI-Wert und dem erhöhten Auftreten zerebraler Vasospasmen und einer DCI bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung festgestellt (Naidech et al., 2005). Wenngleich die Ergebnisse der Forschungsarbeit von Naidech et al. interessante Aspekte beleuchten, die hinsichtlich des Auftretens zerebraler Vasospasmen im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie stehen, muss als Kritikpunkt angeführt werden, dass die Methoden zur Vasospasmuserkennung nicht definiert wurden und die Häufigkeiten

zerebraler Vasospasmen in beiden Gruppen nicht angegeben wurden (Naidech et al., 2005). Im Gegensatz zur Analyse der vorliegenden Studiendaten steht jedoch die von Naidech et al. sowie von Zhang et al. beschriebene signifikante Assoziation einer DCI mit einer initialen TnI-Erhöhung (Naidech et al., 2005; Zhang et al., 2015a). Eine Erklärung der divergierenden Ergebnisse könnte in der fehlenden Standardisierung der intensivmedizinischen Therapie bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung liegen, da es bislang keine einheitliche Leitlinie für das Management zerebraler Vasospasmen gibt und die Behandlungsstrategien zwischen den Studien erheblich variieren (Jeon et al., 2009; Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000; Zhang et al., 2015a). Vor dem Hintergrund konsistenter Befunde hinsichtlich des Auftretens vasospastischer Infarkte bei Patienten mit initial erhöhten TnI-Werten erscheint diese Hypothese plausibel. In der vorliegenden Studie wurde bei klinischer Verschlechterung oder dopplersonographischem Nachweis eines Vasospasmus zunächst eine intensivierte hypertensive Therapie eingeleitet. Bei ausbleibender hämodynamischer Verbesserung trotz maximaler konservativer Maßnahmen konnte im weiteren Verlauf eine endovaskuläre Intervention diskutiert werden. Diese klar definierte Eskalationsstrategie könnte einen Einfluss auf die Inzidenz ischämischer Komplikationen gehabt haben und damit eine mögliche Erklärung für die Abweichung der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien darstellen.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Analyse keine signifikante Assoziation zwischen einem initial erhöhten TnI und dem Auftreten milder Vasospasmen festgestellt werden, während bei schweren Vasospasmen ein klarer Zusammenhang bestand. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der Definition und der diagnostischen Sensitivität milder Vasospasmen. Diese wurden dopplersonographisch anhand relativ niedriger Flussgeschwindigkeitsgrenzwerte definiert und waren häufig klinisch inapparent. Daher ist es denkbar, dass solche milden Veränderungen hämodynamisch weniger relevant sind oder teilweise im Verlauf nicht detektiert werden. In diesem Zusammenhang könnte ein erhöhter TnI-Wert als Ausdruck einer systemischen Stressantwort und erhöhter neurokardialer Aktivierung vor allem mit relevanteren, hämodynamisch wirksamen Vasospasmen assoziiert sein. Eine Kombination aus etablierten klinischen Scores und laborchemischen Markern wie TnI könnte somit eine differenziertere Risikoabschätzung ermöglichen und Patienten identifizieren, die ein besonders hohes Risiko für das Auftreten schwerer und klinisch relevanter Vasospasmen aufweisen.

4.7 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten neben der Validierung bereits bekannter prognostischer Faktoren auch erhöhte initiale TnI-Werte als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten dopplersonographisch erfasster Vasospasmen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Studie geben einen Hinweis darauf, dass TnI als vielversprechender Serum-Biomarker zur Risikostratifizierung für das Auftreten sowohl allgemeiner als auch schwerer Vasospasmen genutzt werden könnte. Darüber hinaus spielt es möglicherweise eine bedeutsame Rolle in der Prognoseabschätzung bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung.

Eine mögliche Anwendung der Ergebnisse zur Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung dieses Patientenkollektivs besteht in einer frühzeitigen Erweiterung sowie Intensivierung des kardiopulmonalen und neurologischen Monitorings. Eine sinnvolle Maßnahme zur Optimierung der Behandlung könnte die frühzeitige Indikationsstellung für ein erweitertes und kontinuierliches Monitoring hämodynamischer Parameter, insbesondere des Herzzeitvolumens, mithilfe des Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO)-Systems sein. Dieses System ermöglicht es, durch die kontinuierliche Analyse von Druckveränderungen im Blutkreislauf präzise und zeitnah Rückschlüsse auf essenzielle kardiopulmonale Parameter zu ziehen. Auf dieser Basis können spezifische Therapieentscheidungen getroffen werden, um lebensbedrohliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und gezielt zu behandeln. Darüber hinaus eröffnet die Integration des PiCCO-Systems die Möglichkeit, die zerebrale Perfusion gezielt zu verbessern, indem eine optimale hämodynamische Stabilität gewährleistet wird. Dies ist insbesondere bei Patienten mit initial erhöhten TnI-Werten und einem dadurch nachgewiesen erhöhten Risiko für sekundäre Komplikationen von großer Bedeutung und kann zur Verbesserung der neurologischen Langzeitprognose beitragen.

Eine weitere mögliche Option für die intensivmedizinische Überwachung stellt die Implantation eines Swan-Ganz-Katheters dar. Dieser ermöglicht es, durch direkte Sensoren kontinuierliche Messungen wesentlicher hämodynamischer Parameter wie des pulmonal-arteriellen Drucks sowie des gemischt-venösen Sauerstoffpartialdrucks vorzunehmen. Durch diese Messwerte kann ein präzises Monitoring des kardiopulmonalen Status erfolgen, was gerade bei kritischen Patienten von großer Bedeutung ist. Im Vergleich dazu bietet das PiCCO-System die Möglichkeit, weitere relevante hämodynamische Größen wie das intrathorakale Blutvolumen und den

extravasalen Lungenwasserindex (ELWI) zu erfassen. Diese Parameter liefern wertvolle Informationen zum Flüssigkeitsstatus des Patienten und ermöglichen eine noch genauere Überwachung des intravasalen Volumens. Zusammen mit der Messung des zentralen Venendrucks und des pulmonalarteriellen Drucks mittels des Swan-Ganz-Katheters können beide Systeme synergistisch genutzt werden, um den Flüssigkeitshaushalt der Patienten präzise zu steuern und mögliche kardiopulmonale Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Weiterführend besteht durch die Verbesserung der Flüssigkeitsregulation auch die Möglichkeit zur Optimierung des zerebralen Perfusionsdrucks und somit zur Verbesserung der Vasospasmustherapie und gegebenenfalls des klinischen Outcomes.

Einen ergänzenden Ansatz zur besseren Überwachung des kardiopulmonalen Status stellt die Durchführung einer intermittierenden oder kontinuierlichen transthorakalen beziehungsweise transösophagealen Echokardiographie dar. Diese Methode ermöglicht die präzise Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens, die frühzeitige Erkennung einer möglichen Rechtsherzbelastung, wie sie beispielsweise bei einem neurogenen Lungenödem auftreten kann, sowie die Diagnose von Wandbewegungsstörungen, wie sie bei einer Takotsubo-Kardiomyopathie beobachtet werden. Die Echokardiographie erlaubt somit eine schnelle und frühzeitige Diagnosestellung, die eine sofortige intensivisierte Behandlung dieser potenziellen Komplikationen ermöglicht. Durch die Vermeidung einer kardiopulmonalen Dekompensation und der damit verbundenen Verschlechterung sowohl der systemischen als auch der zerebralen Perfusion könnte es gelingen, eine optimierte Durchblutung des Gehirns aufrechtzuerhalten und das Auftreten von Vasospasmen sowie vasospastische Infarkte zu minimieren.

Darüber hinaus könnte in bestimmten Fällen die Implantation eines intraparenchymalen Mikrodialysekatheters als eine noch nicht weit verbreitete, aber vielversprechende Option in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem initial erhöhten TnI-Spiegel. Bei diesen Patienten wurde in dieser Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vasospasmen, schweren Vasospasmen und vasospastischen Infarkten nachgewiesen. Durch die kontinuierliche Überwachung biochemischer Parameter im Gehirn könnten Anzeichen von Gewebeschädigungen, beispielsweise infolge einer Minderperfusion im Rahmen eines Vasospasmus, frühzeitig erkannt und einer gezielten Behandlung zugeführt werden. Der Einsatz solcher innovativen Monitoringtechnologien könnte gleichfalls dazu beitragen, das Auftreten schwerwiegender Komplikationen zu reduzieren und das neurologische sowie das allgemeine Outcome dieser Patienten insgesamt zu verbessern.

4.8 Limitationen und Stärken der Studie

Trotz der hoffnungsvollen Ergebnisse der vorliegenden Studie unterliegt diese Arbeit mehreren Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden und in die Bewertung der neu gewonnenen Erkenntnisse einfließen sollten. Die größte Einschränkung liegt im monozentrischen und retrospektiven Studiendesign, das die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Die Datenerhebung aus bereits vorhandenen Patientenakten verhinderte die Durchführung serieller TnI-Messungen insbesondere zum Zeitpunkt des Auftretens zerebraler Vasospasmen. Durch diese Einschränkung war es nicht möglich, dynamische Veränderungen während der stationären Behandlung zu erfassen, was eine relevante Limitation in der Analyse des klinischen Verlaufs darstellt. Dieser Punkt stellt eine interessante Fragestellung für zukünftige Forschungsarbeiten dar und sollte in künftigen prospektiven Studien näher untersucht werden. Auch lassen sich durch den monozentrischen Charakter bestimmte Therapieansätze, Patientenpopulationen oder Krankheitsverläufe nicht zwangsläufig auf andere medizinische Zentren oder Bevölkerungsgruppen übertragen. Wenngleich die TCD-Messung objektive Daten liefert, können verschiedene Einflussfaktoren wie die Positionierung des Ultraschall-Kopfes sowie die Erfahrung des Untersuchers die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen. Zur Minimierung dieser Determinanten erfolgte die TCD-Messung regelhaft durch dieselbe medizinisch-technische Assistentin. Bei Abwesenheit dieser Assistentin wurde die TCD-Messung von einem erfahrenen neurochirurgischen Facharzt durchgeführt.

Als weiterer Kritikpunkt der Studie kann angeführt werden, dass die dopplersonographischen Vasospasmen nicht regelhaft mittels einer digitalen Subtraktionsangiographie verifiziert wurden. Nichtsdestotrotz zeigen mehrere hochwertige Studien, dass die TCD-Untersuchung eine zuverlässige und klinisch praxisrelevante Methode zur Detektion von Vasospasmen darstellt, deren Ergebnisse in vielen Fällen eine gute Übereinstimmung mit der DSA aufweisen. Gonzalez et al. konnten beispielsweise bei MMFV von über 120 cm/s über der Arteria cerebri media eine generelle Genauigkeit von 81,8 % für die Diagnose eines klinischen Vasospasmus sowie eine Genauigkeit von 77,2 % für die Diagnose eines angiographischen Vasospasmus nachweisen (Gonzalez et al. 2007). Zudem belegte Kumar et al. eine Spezifität von 71 %, eine Sensitivität von 90 % sowie einen negativ prädiktiven Wert von 92 % für den Nachweis eines dopplersonographisch definierten Vasospasmus bei verzögertem ischämischem neurologischem Defizit (Kumar et al., 2016). Diese Ergebnisse untermauern die hohe diagnostische Leistungsfähigkeit der TCD.

Eine Stärke der vorliegenden Studie liegt in der Kombination dopplersonographischer Messverfahren mit klinischen und laborchemischen Parametern wie TnI zur Risikoabschätzung von Vasospasmen. Dieser innovative und bislang wenig erforschte Ansatz erweitert die bestehende Forschung und bietet neue Perspektiven für die Beurteilung und die Behandlung von Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung. Durch die synergetische Nutzung dieser Parameter können die diagnostische Präzision verbessert und die Prognose sowie die Therapie individualisiert werden, was die Relevanz der Studie im Bereich der neurovaskulären Intensivmedizin unterstreicht. Eine weitere Stärke dieser Arbeit liegt in der umfangreichen Studienpopulation von Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung, deren Analyse auf detaillierten demographischen, laborchemischen, klinischen und radiologischen Daten aus intensivmedizinischen Patientenakten basiert.

4.9 Ausblick

Die vorliegende Analyse zeigt erstmals, dass eine initiale TnI-Erhöhung ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten dopplersonographisch diagnostizierter zerebraler Vasospasmen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung ist. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, inwieweit das initiale TnI in bestehende diagnostische Algorithmen integriert werden kann, um eine frühzeitige Identifikation gefährdeter Patientenkollektive zu ermöglichen.

Zur weiteren Validierung der Ergebnisse und zur Prüfung ihrer Übertragbarkeit auf verschiedene klinische Kontexte sind prospektive, multizentrische und randomisierte Studien erforderlich, die den Nutzen einer TnI-basierten Risikostratifizierung für therapeutische Entscheidungen und das klinische Outcome systematisch evaluieren.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Erhöhte Werte von Troponin I (TnI) treten bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung häufig auf und wurden sowohl mit kardiopulmonalen Komplikationen als auch mit ungünstigen neurologischen Verläufen in Verbindung gebracht. Der prädiktive Wert von TnI für die Entstehung eines zerebralen Vasospasmus ist bislang jedoch unklar. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen initialen TnI-Konzentrationen bei Aufnahme auf die Intensivstation und dem späteren Auftreten eines Vasospasmus zu untersuchen. In diese retrospektive Kohortenstudie wurden 142 Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung eingeschlossen, die zwischen Dezember 2014 und Januar 2021 auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen behandelt wurden. Die TnI-Werte wurden aus bei Aufnahme entnommenen Blutproben bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Analyse klinischer, radiologischer und demographischer Daten sowie kontinuierlicher Messungen mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD). Ein Vasospasmus wurde definiert durch eine maximale mittlere Flussgeschwindigkeit (eng. mean flow velocity, MMFV) > 120 cm/s. Ein schwerer Vasospasmus lag vor, wenn mindestens zwei MMFV-Messungen > 200 cm/s betrugten, ein Anstieg um > 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden auftrat oder eine neue neurologische Verschlechterung beobachtet wurde. Alle übrigen Fälle mit MMFV > 120 cm/s wurden als milder Vasospasmus klassifiziert. Die Patienten wurden anhand ihres Troponin I-Wertes bei Aufnahme unter Anwendung eines Cut-off-Werts von $0,05$ µg/l in eine TnI-negative und eine TnI-positive Gruppe eingeteilt. Bei 36,6 % der Patienten ($n = 52$) wurde bei Aufnahme ein erhöhter TnI-Wert festgestellt. Diese Patienten wiesen signifikant niedrigere GCS-Werte ($p < 0,001$), höhere WFNS-Grade ($p < 0,001$) sowie einen höheren modifizierten Fisher-Score ($p = 0,01$) auf. Darüber hinaus war eine TnI-Erhöhung mit einer erhöhten Inzidenz ischämischer Läsionen ($p = 0,02$), schlechteren funktionellen Ergebnissen bei Entlassung (höherer modifizierter Rankin-Skala Werte; $p < 0,001$) sowie einer erhöhten intrahospitalen Mortalität ($p = 0,02$) assoziiert. Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass eine TnI-Erhöhung einen unabhängigen Prädiktor sowohl für das Auftreten eines allgemeinen Vasospasmus (OR = 5,55; 95 %-KI: 1,77–17,41; $p = 0,003$) als auch für das Auftreten eines schweren Vasospasmus (OR = 3,3; 95 %-KI: 1,1–9,95; $p = 0,034$) darstellt. Initial erhöhte TnI-Werte bei Aufnahme sind somit unabhängig mit der Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung assoziiert. Die Ergebnisse sprechen für das Potenzial von TnI als einem frühen serumbasierten Risikomarker, der zu einer verbesserten Risikostratifizierung und Therapieplanung beitragen könnte. Zukünftige prospektive, randomisierte Studien sind

erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren und die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen weiter zu untersuchen.

6 Abstract

Elevated troponin I (TnI) levels are frequently observed in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage (ntSAH) and have been linked to both cardiopulmonary complications and unfavorable neurological outcomes. The predictive value of TnI for the development of cerebral vasospasm remains uncertain. This study aimed to explore the relationship between initial TnI concentrations at ICU admission and the subsequent occurrence of cerebral vasospasm in this patient population.

This retrospective cohort study included 142 patients with ntSAH who were treated in the neurosurgical intensive care unit of the University Hospital Giessen between December 2014 and January 2021. TnI levels were obtained from blood samples collected upon admission. In addition, clinical, radiological, and demographic data, as well as continuous transcranial Doppler (TCD) measurements, were analyzed. Vasospasm was defined by a maximum mean flow velocity (MMFV) exceeding 120 cm/s. Severe vasospasm was diagnosed if at least two MMFV readings surpassed 200 cm/s, if MMFV increased by more than 50 cm/s within 24 hours on consecutive days, or if a new neurological deterioration occurred. All other cases with MMFV >120 cm/s were categorized as mild vasospasm. Patients were grouped based on the presence or absence of elevated TnI values at admission, using a cut-off of 0.05 µg/l.

An elevated TnI level was found in 36.6 % of patients (n = 52) upon admission. These patients presented with significantly lower Glasgow Coma Scale scores ($p < 0.001$), higher World Federation of Neurosurgical Societies scores ($p < 0.001$), and higher modified Fisher scores ($p = 0.01$) than their counterparts. Furthermore, increased TnI levels were associated with a higher incidence of ischemic lesions ($p = 0.02$), worse functional outcomes at discharge as reflected by higher modified Rankin Scale scores ($p < 0.001$) and increased in-hospital mortality ($p = 0.02$). Logistic regression revealed that TnI elevation was an independent predictor of both overall vasospasm (OR = 5.55; 95% CI: 1.77–17.41; $p = 0.003$) and severe vasospasm (OR = 3.3; 95% CI: 1.1–9.95; $p = 0.034$).

Thus, elevated TnI levels at the time of admission were found to be independently associated with the development of vasospasm in ntSAH patients requiring intensive care treatment. These findings support the potential role of TnI as an early serum biomarker to improve risk assessment and guide therapeutic strategies. Future

prospective, randomized studies are needed to confirm these results and further investigate the underlying mechanisms.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BMI	Body-Mass-Index
CCT	Kranielle Computertomographie (engl. cranial computed tomography)
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck (engl. cerebral perfusion pressure)
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat (engl. cyclic guanosine monophosphate)
CTA	Computertomographie Angiographie
DCI	Verzögerte zerebrale Ischämie (engl. delayed cerebral ischemia)
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Frühe Hirnschädigung (engl. early brain injury)
ET-1	Endothelin-1
ET-A	Endothelin-A-Rezeptor
ET-B	Endothelin-B-Rezeptor
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (engl. endothelial nitric oxide synthase)
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GC	lösliche Guanylatzyklase (engl. soluble guanylat cyclase)
GCS	Glasgow Coma Scale
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor 1 (engl. hypoxia-inducible factor 1)
ICP	Intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssysteme
LD	Lumbaldrainage
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MMFV	Mittlere maximale Flussgeschwindigkeit
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobengröße (engl. number of subjects)
NO	Stickstoffmonoxid (engl. Nitric oxide)
OR	Odds-Ratio
p	p-Wert

PMSAB	Perimesenzepale Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
TCD	Transkranielle Dopplersonographie (engl. transcranial Doppler sonography)
TnI	Troponin I
TOF-MRA	Time-of-Flight MRA
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prozentuale Häufigkeit nicht-rupturierter Aneurysmen sowie rupturierter Aneurysmen	4
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale	7
Tabelle 3: Hunt and Hess-Score	8
Tabelle 4: World Federation of Neurosurgical Societies-Score.....	9
Tabelle 5: Fisher-Score	14
Tabelle 6: Mittlere physiologische Flussgeschwindigkeiten zerebraler Arterien in der TCD-Messung	29
Tabelle 7: Serum-Biomarker sowie laborchemisches Analyseverfahren	48
Tabelle 8: Modifizierte Rankin-Skala.....	51
Tabelle 9: Komorbiditäten bei Aufnahme	55
Tabelle 10: Vormedikation bei Aufnahme	55
Tabelle 11: GCS-Wert bei Aufnahme.....	56
Tabelle 12: WFNS-Score bei Aufnahme	56
Tabelle 13: Fisher-Score bei Aufnahme.....	56
Tabelle 14: Aneurysmalokalisation.....	58
Tabelle 15: Aneurysmathherapie	58
Tabelle 16: TCD-definierter Vasospasmus und DCI	60
Tabelle 17: Vergleich der demographischen Daten aller Patienten	62
Tabelle 18: Vergleich des intrahospitalen Outcome.....	63
Tabelle 19: Vergleich der Komorbiditäten bei Aufnahme	64
Tabelle 20: Vergleich der Dauermedikation bei Aufnahme	65
Tabelle 21: Vergleich der bildgebenden Daten	66
Tabelle 22: Vergleich der Aneurysmaversorgung	67
Tabelle 23: Vergleich der laborchemischen Parameter	68
Tabelle 24: Vergleich der Häufigkeit und Intensität von Vasospasmen, der Vasospasmustherapie sowie des Auftretens von DCI und vasospastischen Infarkten.....	70
Tabelle 25: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Analyse für unabhängige Prädiktoren eines allgemeinen dopplersonographischen Vasospasmus.....	71
Tabelle 26: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Analyse für unabhängige Prädiktoren eines schweren dopplersonographischen Vasospasmus.....	73

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kranielle Computertomographie (nativ) einer 44-jährigen Patientin mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	10
Abbildung 2: CT-Angiographie mit Darstellung eines Aneurysmas der Arteria cerebri media rechts.....	11
Abbildung 3: Digitale Subtraktionsangiographie mit Nachweis eines Aneurysmas an der Bifurkation der rechten Arteria cerebri media.....	12
Abbildung 4: Magnetresonanz-angiographische Darstellung eines Aneurysmas der Arteria carotis interna rechts	13
Abbildung 5: Darstellung der Fisher-Klassifikation aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen in der nativen Computertomographie	15
Abbildung 6: Intraoperatives Bild eines intrakraniellen Aneurysmas	21
Abbildung 7: 3D-DSA-Rekonstruktion eines Basilariskopfaneurysmas vor und nach endovaskulärer Behandlung.....	22
Abbildung 8: 3D-DSA-Rekonstruktion eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior vor und nach mikrochirurgischem Clipping	22
Abbildung 9: Illustration einer transkraniellen Dopplersonographie	27
Abbildung 10: Physiologisches Flussprofil der linken Arteria cerebri media im transkraniellen Farbduplex-Spektraldoppler.....	28
Abbildung 11: Pathologisches Flussprofil der linken Arteria cerebri media im transkraniellen Farbduplex-Spektraldoppler während eines Vasospasmus	28
Abbildung 12: Seitliche Darstellung des vorderen zerebralen Stromkreislaufs in der digitalen Subtraktionsangiographie mit deutlichen Vasospasmen im Bereich der rechten M2-Segmente der Arteria cerebri media	33
Abbildung 13: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion im Studienzeitraum mit Angabe der Gesamtkohorte, der Ausschlussgründe und der final eingeschlossenen Fälle mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung	53
Abbildung 14: Altersverteilung des gesamten Studienkollektivs	54
Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Verteilung der Patienten der Gesamtkohorte mit initial positivem bzw. negativem Tnl	57
Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Verteilung der Gesamtkohorte entsprechend dem Ausmaß eines zerebralen Vasospasmus.....	59
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Mortalität des Gesamtkollektivs mittels Kreisdiagramm	61

Abbildung 18: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren eines dopplersonographisch nachgewiesenen allgemeinen Vasospasmus	72
Abbildung 19: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren eines dopplersonographisch nachgewiesenen schweren Vasospasmus	73

10 Literaturverzeichnis

- Aaslid, R., Markwalder, T.-M., Nornes, H. 1982. 'Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries'. *Journal of Neurosurgery* 57(6):769–74. doi:10.3171/jns.1982.57.6.0769.
- Addis, A., Baggiani, M. and Citerio, G. 2023. 'Intracranial Pressure Monitoring and Management in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 39(1):59–69. doi:10.1007/s12028-023-01752-y.
- Adeeb, N., Mortazavi, M. M., Tubbs, R. S., Cohen-Gadol, A. A. 2012. 'The Cranial Dura Mater: A Review of Its History, Embryology, and Anatomy'. *Child's Nervous System* 28(6):827–37. doi:10.1007/s00381-012-1744-6.
- Agnihotri, S., Czap, A., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L. D. 2011. 'Peripheral Leukocyte Counts and Outcomes after Intracerebral Hemorrhage'. *Journal of Neuroinflammation* 8:160. doi:10.1186/1742-2094-8-160.
- Alakbarzade, V., Pereira, A. C. 2018. 'Cerebral Catheter Angiography and Its Complications'. *Practical Neurology* 18(5):393–98. doi:10.1136/practneurol-2018-001986.
- Algra, A. M., Klijn, C. J. M., Helmerhorst, F. M., Algra, A., Rinkel, G. J. E. 2012. 'Female Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review'. *Neurology* 79(12):1230–36. doi:10.1212/WNL.0b013e31826aace6.
- Alwageed, H. S. 2022. 'Detection of Subarachnoid Hemorrhage in Computed Tomography Using Association Rules Mining'. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2022:1133819. doi:10.1155/2022/1133819.
- Awad, I. A., Carter, L. P., Spetzler, R. F., Medina, M., Williams, F. C. 1987. 'Clinical Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Response to Hypervolemic Hemodilution and Arterial Hypertension.' *Stroke* 18(2):365–72. doi:10.1161/01.STR.18.2.365.
- Badjatia, N., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Lee, K., Claassen, J., Connolly, E. S., Mayer, S. A. 2010. 'Impact of Induced Normothermia on Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Case-Control Study.' *Neurosurgery* 66(4):696–700; discussion 700-701. doi:10.1227/01.NEU.0000367618.42794.AA.
- Baranova, O., Miranda, L. F., Pichiule, P., Dragatsis, I., Johnson R. S., Chavez, J. C. 2007. 'Neuron-Specific Inactivation of the Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Increases Brain Injury in a Mouse Model of Transient Focal Cerebral Ischemia.' *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27(23):6320–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.0449-07.2007.
- Belavadi, R., Gudigopuram, S. V. R., Raguthu, C. C., Gajjela, H., Kela, I., Kakarala, C. L., Hassan, M., Sange, I. 2021. 'Surgical Clipping Versus Endovascular Coiling in the Management of Intracranial Aneurysms.' *Cureus* 13(12):e20478. doi:10.7759/cureus.20478.
- Bender, M., Richter, E., Schwarm, F. S., Kolodziej, M. A., Uhl, E., Reinges, M. H. T., Stein, M. 2020. 'Transcranial Doppler Sonography Defined Vasospasm, Ischemic Brain Lesions, and Delayed Ischemic Neurological Deficit in Younger and Elderly Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *World Neurosurgery* 138:e718–24. doi:10.1016/j.wneu.2020.03.051.
- Bender, M., Stein, M., Uhl, E., Reinges, M. H. T. 2020. 'Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients.' *Journal of Intensive Care Medicine* 35(11):1173–79. doi:10.1177/0885066619837910.
- Bender, M., Stein, M., Kim, S. W., Uhl, E., Schöller, K. 2021. 'Serum Biomarkers for Risk Assessment of Intrahospital Transports in Mechanically Ventilated Neurosurgical Intensive Care Unit Patients'. *Journal of Intensive Care Medicine* 36(4):419–27. doi:10.1177/0885066619891063.

- Bender, M., Stein, M., Uhl, E., Reinges, M. H. T. 2020a. 'Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients.' *Journal of Intensive Care Medicine* 35(12):1368–73. doi:10.1177/0885066618824568.
- Bender, M., Stein, M., Uhl, E., Reinges, M. H. T. 2020b. 'Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients.' *Journal of Intensive Care Medicine* 35(12):1368–73. doi:10.1177/0885066618824568.
- Bender, M., Stein, M., Uhl, E., Reinges, M. H. T. 2020c. 'Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients.' *Journal of Intensive Care Medicine* 35(12):1368–73. doi:10.1177/0885066618824568.
- Biondi, A., Ricciardi, G. K., Puybasset, L., Abdenmour, L., Longo, M., Chiras, J., Van Effenterre, R. 2004. 'Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary Results.' *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 25(6):1067–76.
- Blanco, P., Abdo-Cuza, A. 2018a. 'Transcranial Doppler Ultrasound in Neurocritical Care'. *Journal of Ultrasound* 21(1):1–16. doi:10.1007/s40477-018-0282-9.
- Blanco, P., Abdo-Cuza, A. 2018b. 'Transcranial Doppler Ultrasound in Neurocritical Care'. *Journal of Ultrasound* 21(1):1–16. doi:10.1007/s40477-018-0282-9.
- Bollen Pinto, B., Ackland, G. L. 2024. 'Pathophysiological Mechanisms Underlying Increased Circulating Cardiac Troponin in Noncardiac Surgery: A Narrative Review.' *British Journal of Anaesthesia* 132(4):653–66. doi:10.1016/j.bja.2023.12.017.
- Bonow, R. H., Young, C. C., Bass, D. I., Moore, A., Levitt, M. R. 2019a. 'Transcranial Doppler Ultrasonography in Neurological Surgery and Neurocritical Care'. doi:10.3171/2019.9.FOCUS19611.
- Bonow, R. H., Young, C. C., Bass, D. I., Moore, A., Levitt, M. R. 2019b. 'Transcranial Doppler Ultrasonography in Neurological Surgery and Neurocritical Care'. *Neurosurgical Focus FOC* 47(6):E2. doi:10.3171/2019.9.FOCUS19611.
- Boogaarts, H. D., van Lieshout, J. H., van Amerongen, M. J., de Vries, J., Verbeek, A. L. M., Grotenhuis, J. A., Westert, G. P., Bartels, R. H. M. A. 2015. 'Aneurysm Diameter as a Risk Factor for Pretreatment Rebleeding: A Meta-Analysis.' *Journal of Neurosurgery* 122(4):921–28. doi:10.3171/2014.12.JNS14931.
- Bracard, S., Barbier, C., Derelle, A. L., Anxionnat, R. 2013. 'Endovascular Treatment of Aneurysms: Pre, Intra and Post Operative Management.' *European Journal of Radiology* 82(10):1633–37. doi:10.1016/j.ejrad.2013.02.012.
- Brisman, J. L., Berenstein, A. 2004. 'Factors Related to Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurosurgery* 54(4):1031. doi:10.1227/01.neu.0000117123.32806.f9.
- Buce-Satoba, I., Rozkalne, D., Mamaja, B., Krumina, G., Ozolina, A. 2022. 'Leukocytosis and C-Reactive Protein May Predict Development of Secondary Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 58(2). doi:10.3390/medicina58020323.
- Burns, S. K., Brewer, K. J., Jenkins, C., Miller, S. 2018. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm'. *AACN Advanced Critical Care* 29(2):163–74. doi:10.4037/aacnacc2018491.
- Burth, S., Meis, J., Kronsteiner, D., Heckhausen, H., Zweckberger, K., Kieser, M., Wick, W., Ulfert, C., Möhlenbruch, M., Ringleb, P., Schönenberger, S. 2023. 'Outcome Analysis for Patients with Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm Including Endovascular Treatment.' *Neurological Research and Practice* 5(1):57. doi:10.1186/s42466-023-00283-3.

- Byyny, R. L., Mower, W. R., Shum, N., Gabayan, G. Z., Fang, S., Baraff, L. J. 2008. 'Sensitivity of Noncontrast Cranial Computed Tomography for the Emergency Department Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage'. *Annals of Emergency Medicine* 51(6):697–703. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.10.007.
- Cagnazzo, F., Chalard, K., Lefevre, P.-H., Garnier, O., Derraz, I., Dargazanli, C., Gascou, G., Riquelme, C., Bonafe, A., Perrini, P., Di Carlo, D. T., Morganti, R., Le Corre, M., Pavillard, F., Perrigault, P.-F., Costalat, V. 2021. 'Optimal Intracranial Pressure in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Coiling and Requiring External Ventricular Drainage'. *Neurosurgical Review* 44(2):1191–1204. doi:10.1007/s10143-020-01322-2.
- Cahill, J., Calvert, J. W., Zhang, J. H. 2006. 'Mechanisms of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26(11):1341–53. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600283.
- Carra, G., Elli, F., Ianosi, B., Flechet, M., Huber, L., Rass, V., Depreitere, B., Güiza, F., Meyfroidt, G., Citerio, G., Helbok, R. 2021. 'Association of Dose of Intracranial Hypertension with Outcome in Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 34(3):722–30. doi:10.1007/s12028-021-01221-4.
- Cerdà-Esteve, M., Cuadrado-Godia, E., Chillaron, J. J., Pont-Sunyer, C., Cucurella, G., Fernández, M., Goday, A., Cano-Pérez, J. F., Rodríguez-Campello, A., Roquer, J. 2008. 'Cerebral Salt Wasting Syndrome: Review.' *European Journal of Internal Medicine* 19(4):249–54. doi:10.1016/j.ejim.2007.06.019.
- Suzuki, H., Kanamaru, H., Kawakita, F., Asada, R., Fujimoto, M., Shiba, M. 2021. 'Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Histology and Histopathology*' 36(2):143–58. doi:10.14670/HH-18-253.
- Chang, T. R., Kowalski, R. G., Carhuapoma, J. R., Tamargo, R. J., Naval, N.S., 2015. 'Impact of Case Volume on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Outcomes'. *Journal of Critical Care* 30(3):469–72. doi:10.1016/j.jcrc.2015.01.007.
- Chen, W., Ostrowski, R. P., Obenaus, A., Zhang, J. H., 2009. 'Prodeath or Prosurvival: Two Facets of Hypoxia Inducible Factor-1 in Perinatal Brain Injury.' *Experimental Neurology* 216(1):7–15. doi:10.1016/j.expneurol.2008.10.016.
- Chen, Y.-C., Sun, Z.-K. Li, M.-H., Li, Y.-D., Wang, W., Tan, H.-Q., Gu, B.-X., Chen, S.-W. 2012. 'The Clinical Value of MRA at 3.0 T for the Diagnosis and Therapeutic Planning of Patients with Subarachnoid Haemorrhage'. *European Radiology* 22(7):1404–12. doi:10.1007/s00330-012-2390-9.
- Chen, Y., Li, G., Chen, X., Wang, D., Fang, W., Kang, D., Ding, C. 2021. 'Non-Cerebral Vasospasm Factors and Cerebral Vasospasm Predict Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Chinese Medical Journal* 135(2):222–24. doi:10.1097/CM9.0000000000001844.
- Chwajol, M., Starke, R. M., Kim, G. H., Mayer, S. A., Connolly, E. S. 2008. 'Antifibrinolytic Therapy To Prevent Early Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 8(3):418–26. doi:10.1007/s12028-008-9088-5.
- Ciurea, A. V., Palade, C., Voinescu, D., Nica, D.A. 2013. 'Subarachnoid Hemorrhage and Cerebral Vasospasm - Literature Review.' *Journal of Medicine and Life* 6(2):120–25.
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., Mayer, S. A. 2001. 'Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 32(9):2012–20. doi:10.1161/hs0901.095677.
- Claassen, J., Park, S. 2022a. 'Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage'. *Lancet (London, England)* 400(10355):846–62. doi:10.1016/S0140-6736(22)00938-2.
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., Vespa, P. 2012. 'Guidelines for the Management

- of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.' *Stroke* 43(6):1711–37. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839.
- Czosnyka, M., Brady, K., Reinhard, M., Smielewski, P., Steiner, L. A. 2009. 'Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links.' *Neurocritical Care* 10(3):373–86. doi:10.1007/s12028-008-9175-7.
- Da Silva, I. R., Gomes, J. A., Wachsman, A., de Freitas, G. R., Provencio, J. J. 2016. 'Effect of Age on Transcranial Doppler Velocities in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *European Neurology* 76(5–6):261–66. doi:10.1159/000452273.
- Dankbaar, J. W., Slooter, A. J., Rinkel, G. J., van der Schaaf, I. C. 2010. 'Effect of Different Components of Triple-H Therapy on Cerebral Perfusion in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review.' *Critical Care (London, England)* 14(1):R23. doi:10.1186/cc8886.
- Dash, P. K., Zhao, J., Hergenroeder, G., Moore, A. N. 2010. 'Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Evaluation of Treatment Efficacy for Traumatic Brain Injury'. *Neurotherapeutics* 7(1):100. doi:10.1016/j.nurt.2009.10.019.
- Davies, B. M., Chung, K. H. C., Dulhanty, L., Galea, J., Patel, H. C. 2015. 'Pre-Protection Re-Haemorrhage Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: Where Are We Now?' *Clinical Neurology and Neurosurgery* 135:22–26. doi:10.1016/j.clineuro.2015.04.017.
- De Oliveira, J. G., Beck, J., Ulrich, C., Rathert, J., Raabe, A., Seifert, V. 2006. 'Comparison between Clipping and Coiling on the Incidence of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Neurosurgical Review* 30(1):22–31. doi:10.1007/s10143-006-0045-5.
- De Oliveira Manoel, A. L., Turkel-Parrella, D., Duggal, A., Murphy, A., McCredie, V., Marotta, T. R. 2015. 'Managing Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: It Takes a Team'. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 82(3):177–92. doi:10.3949/ccjm.82a.14021.
- De Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van Der Plas, J. A., Algra, A., Rinkel, G. J. E. 2007. 'Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review with Emphasis on Region, Age, Gender and Time Trends'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78(12):1365–72. doi:10.1136/jnnp.2007.117655.
- Dengler, J., Frenzel, C., Vajkoczy, P., Wolf, S., Horn, P. 2011. 'Cerebral Tissue Oxygenation Measured by Two Different Probes: Challenges and Interpretation'. *Intensive Care Medicine* 37(11):1809–15. doi:10.1007/s00134-011-2316-z.
- Diedler, J., Sykora, M., Hahn, P., Rupp, A., Rocco, A., Herweh, C., Steiner, T. 2009. 'C-Reactive-Protein Levels Associated with Infection Predict Short- and Long-Term Outcome after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage'. *Cerebrovascular Diseases* 27(3):272–79. doi:10.1159/000199465.
- Dietrich, H. H., Dacey, R. G. 2000. 'Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm.' *Neurosurgery* 46(3):517–30. doi:10.1097/00006123-200003000-00001.
- Diringer, M. N. 2009. 'Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Critical Care Medicine* 37(2):432–40. doi:10.1097/CCM.0b013e318195865a.
- Djilvesi, D., Horvat, I., Jelaca, B., Golubovic, J., Pajicic, F., Vulekovic, P. 2020. 'Comparison of Radiological versus Clinical Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Is Vasospasm Always Present?' *Neurological Research* 42(12):1027–33. doi:10.1080/01616412.2020.1796404.
- van Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Veeger, N. J. G. M., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J. D. M., Luijckx, G.-J., Groen, R. J. M., van Dijk, J. M. C. 2015. 'Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 46(8):2100–2106. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010037.

- Dorhout Mees, S. M., Kerr, R. S., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Molyneux, A. J. 2012. 'Occurrence and Impact of Delayed Cerebral Ischemia after Coiling and after Clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)'. *Journal of Neurology* 259(4):679–83. doi:10.1007/s00415-011-6243-2.
- Dority, J. S., Oldham, J. S. 2016. 'Subarachnoid Hemorrhage: An Update.' *Anesthesiology Clinics* 34(3):577–600. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.009.
- Dorsch, N. W. 1995. 'Cerebral Arterial Spasm--a Clinical Review.' *British Journal of Neurosurgery* 9(3):403–12. doi:10.1080/02688699550041403.
- Dubosh, N. M., Bellolio, M. F., Rabinstein, A. A., Edlow, J. A. 2016a. 'Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 47(3):750–55. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011386.
- Edlow, J. A., Malek, A. M., Ogilvy, C. S. 2008. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Update for Emergency Physicians.' *The Journal of Emergency Medicine* 34(3):237–51. doi:10.1016/j.jemermed.2007.10.003.
- Endo, H., Hagihara, Y., Kimura, N., Takizawa, K., Niizuma, K., Togo, O., Tominaga, T. 2022. 'Effects of Clazosentan on Cerebral Vasospasm-Related Morbidity and All-Cause Mortality after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Two Randomized Phase 3 Trials in Japanese Patients'. *Journal of Neurosurgery* 137(6):1707–17. doi:10.3171/2022.2.JNS212914.
- Ersahin, M., Toklu, H. Z., Cetinel, S., Yüksel, M., Yeğen, B. C., Sener, G. 2009. 'Melatonin Reduces Experimental Subarachnoid Hemorrhage-Induced Oxidative Brain Damage and Neurological Symptoms.' *Journal of Pineal Research* 46(3):324–32. doi:10.1111/j.1600-079X.2009.00664.x.
- Eskridge, J. M., McAuliffe, W., Song, J. K., Deliganis, A. V., Newell, D. W., Lewis, D. H., Mayberg, M. R., Winn, H. R. 1998. 'Balloon Angioplasty for the Treatment of Vasospasm: Results of First 50 Cases.' *Neurosurgery* 42(3):510–16; discussion 516-517. doi:10.1097/00006123-199803000-00016.
- Etminan, N., Chang, H.-S., Hackenberg, K., de Rooij, N. K., Vergouwen, M. D. I., Rinkel, G. J. E., Algra, A. 2019. 'Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population'. *JAMA Neurology* 76(5):588–97. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006.
- Etminan, N., de Sousa, D. A., Tiseo, C., Bourcier, R., Desal, H., Lindgren, A., Koivisto, T., Netuka, D., Peschillo, S., Lémeret, S., Lal, A., Vergouwen, M. D., Rinkel, G. J. E. 2022. 'European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Management of Unruptured Intracranial Aneurysms'. *European Stroke Journal* 7(3):V. doi:10.1177/23969873221099736.
- Fatima, K., Rehman, M. A. U., Asmar, A., Farooq, H., Ahmad, N.-U.-S., Danial, A., Rehman, M. E. U., Khan, A. A., Tahir, S., Ahmed, U., Zubair, S., Khawaja, A. 2023. 'The Efficacy of Antifibrinolytic Therapy in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Future Science OA* 9(6):FSO866. doi:10.2144/fsoa-2023-0014.
- Firlik, K. S., Kaufmann, A. M., Firlik, A. D., Jungreis, C. A., Yonas, H. 1999. 'Intra-Arterial Papaverine for the Treatment of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Surgical Neurology* 51(1):66–74. doi:10.1016/s0090-3019(97)00370-4.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., Davis, J. M. 1980. 'Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning'. *Neurosurgery* 6(1):1–9. doi:10.1227/00006123-198001000-00001.
- Fontanarosa, P. B. 1989. 'Recognition of Subarachnoid Hemorrhage.' *Annals of Emergency Medicine* 18(11):1199–1205. doi:10.1016/s0196-0644(89)80059-9.
- Fontanella, M., Valfrè, W., Benech, F., Carlino, C., Garbossa, D., Ferrio, M. F., Perez, R., Bernardino, M., Bradac, G. B., Ducati, A. 2008. 'Vasospasm after SAH Due to Aneurysm Rupture of the Anterior Circle of Willis: Value of TCD Monitoring'. *Neurological Research* 30(3):256–61. doi:10.1179/016164107X229939.

- Foreman, B. 2016. 'The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia.' *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 33(3):174–82. doi:10.1097/WNP.0000000000000273.
- Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., Macdonald, R. L., Mayer, S. A. 2006. 'PREDICTION OF SYMPTOMATIC VASOSPASMAFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: THE MODIFIED FISHER SCALE'. *Neurosurgery* 59(1):21–27. doi:10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c.
- Frontera, J. A., Lewin, J. J., Rabinstein, A. A., Aisiku, I. P., Alexandrov, A. W., Cook, A. M., Del Zoppo, G. J., Kumar, M., Peerschke, E. I. B., Stiefel, M. F., Teitelbaum, J. S., Wartenberg, K. E., Zerkow, C. L. 2016. 'Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine.' *Critical Care Medicine* 44(12):2251–57. doi:10.1097/CCM.0000000000002057.
- Fujii, M., Yan, J., Rolland, W. B., Soejima, Y., Caner, B., Zhang, J. H. 2013. 'Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research.' *Translational Stroke Research* 4(4):432–46. doi:10.1007/s12975-013-0257-2.
- Fujii, Y., Takeuchi, S., Sasaki, O., Minakawa, T., Koike, T., Tanaka, R. 1996. 'Ultra-Early Rebleeding in Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Neurosurgery* 84(1):35–42. doi:10.3171/jns.1996.84.1.0035.
- Gaasch, M., Schiefecker, A. J., Kofler, M., Beer, R., Rass, V., Pfausler, B., Thomé, C., Schmutzhard, E., Helbok, R. 2018. 'Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients.' *Critical Care Medicine* 46(5):774–80. doi:10.1097/CCM.0000000000003016.
- Gan, Z. S., Stein, S. C., Swanson, R., Guan, S., Garcia, L., Mehta, D., Smith, D. H. 2019. 'Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy'. *Frontiers in Neurology* 10:446. doi:10.3389/fneur.2019.00446.
- Gathier, C. S., Dankbaar, J. W., van der Jagt, M., Verweij, B. H., Oldenbeuving, A. W., Rinkel, G. J. E., van den Bergh, W. E., Slooter, A. J. C. 2015. 'Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial.' *Stroke* 46(11):3277–81. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010537.
- Gelfand, A. A., Josephson, S. A. 2011. 'Substantial Radiation Exposure for Patients with Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association* 20(2):131–33. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.11.011.
- Geraghty, J. R., Testai, F. D. 2017. 'Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology.' *Current Atherosclerosis Reports* 19(12):50. doi:10.1007/s11883-017-0690-x.
- Geraldini, F., De Cassai, A., Diana, P., Correale, C., Boscolo, A., Zampirolo, S., Disarò, L., Carere, A., Cacco, N., Navalesi, P., Munari, M. 2022. 'A Comparison Between Enteral and Intravenous Nimodipine in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis'. *Neurocritical Care* 36(3):1071–79. doi:10.1007/s12028-022-01493-4.
- Gigante, P., Hwang, B. Y., Appelboom, G., Kellner, C. P., Kellner, M. A., Connolly, E. S. 2010. 'External Ventricular Drainage Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage'. *British Journal of Neurosurgery* 24(6):625–32. doi:10.3109/02688697.2010.505989.

- Glushakova, O. Y., Glushakov, A. V., Miller, E. R., Valadka, A. B., Hayes, R. L. 2016. 'Biomarkers for Acute Diagnosis and Management of Stroke in Neurointensive Care Units'. *Brain Circulation* 2(1):28. doi:10.4103/2394-8108.178546.
- Gonzalez, N. R., Boscardin, W. J., Glenn, T., Vinuela, F., Martin, N. A. 2007. 'Vasospasm Probability Index: A Combination of Transcranial Doppler Velocities, Cerebral Blood Flow, and Clinical Risk Factors to Predict Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Neurosurgery* 107(6):1101–12. doi:10.3171/JNS-07/12/1101.
- Green, D. M., Burns, J. D., DeFusco, C. M. 2013. 'ICU Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Intensive Care Medicine* 28(6):341–54. doi:10.1177/0885066611434100.
- Guglielmi, G., Viñuela, F., Duckwiler, G., Dion, J., Lylyk, P., Berenstein, A., Strother, C., Graves, V., Halbach, V., Nichols, D., Hopkins, N., Ferguson, R., Sepetka, I. 1992. 'Endovascular Treatment of Posterior Circulation Aneurysms by Electrothrombosis Using Electrically Detachable Coils'. *Journal of Neurosurgery* 77(4):515–24. doi:10.3171/jns.1992.77.4.0515.
- Hafeez, S., Grandhi, R. 2019. 'Systematic Review of Intrathecal Nicardipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 31(2):399–405. doi:10.1007/s12028-018-0659-9.
- Haley, E. C. Jr, Kassell, N. F., Torner, J. C. 1992. 'The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American Experience.' *Stroke* 23(2):205–14. doi:10.1161/01.str.23.2.205.
- Hamm, C. W., Giannitsis, E., Katus, H. A. 2002. 'Cardiac Troponin Elevations in Patients without Acute Coronary Syndrome.' *Circulation* 106(23):2871–72. doi:10.1161/01.cir.0000044342.50593.63.
- Haverkamp, C., Kaier, K., Shah, M., von zur Mühlen, C., Beck, J., Urbach, H., Meckel, S. 2024. 'Cerebral Aneurysms: Germany-Wide Real-World Outcome Data of Endovascular or Neurosurgical Treatment from 2007 to 2019'. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 16(4):365. doi:10.1136/jnis-2023-020181.
- Hays, A., Diringer, M. N. 2006. 'Elevated Troponin Levels Are Associated with Higher Mortality Following Intracerebral Hemorrhage'. *Neurology* 66(9):1330–34. doi:10.1212/01.wnl.0000210523.22944.9b.
- Hellingman, C. A., van Den Bergh, W. M., Beijer, I. S., van Dijk, G. J., Algra, A., Van Gijn, J., Rinkel, G. J. E. 2007. 'Risk of Rebleeding After Treatment of Acute Hydrocephalus in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 38(1):96–99. doi:10.1161/01.STR.0000251841.51332.1d.
- Helton, R., Cui, J., Scheel, J. R., Ellison, J. A., Ames, C., Gibson, C., Blouw, B., Ouyang, L., Dragatsis, I., Zeitlin, S., Johnson, R. S., Lipton, S. A., Barlow, C. 2005. 'Brain-Specific Knock-out of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Reduces Rather than Increases Hypoxic-Ischemic Damage.' *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25(16):4099–4107. doi:10.1523/JNEUROSCI.4555-04.2005.
- Hoh, B. L., Ko, N. U., Amin-Hanjani, S., Hsiang-Yi Chou, S., Cruz-Flores, S., Dangayach, N. S., Derdeyn, C. P., Du, R., Hänggi, D., Hetts, S. W., Ifejika, N. L., Johnson, R., Keigher, K. M., Leslie-Mazwi, T. M., Lucke-Wold, B., Rabinstein, A. A., Robicsek, S. A., Stapleton, C. J., Suarez, J. I., Tjoumakaris, S. I., Welch, B. W. 2023. '2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association'. *Stroke* 54(7):e314–70. doi:10.1161/STR.0000000000000436.
- Hoh, B. L., Ogilvy, C. S. 2005. 'Endovascular Treatment of Cerebral Vasospasm: Transluminal Balloon Angioplasty, Intra-Arterial Papaverine, and Intra-Arterial Nicardipine.' *Neurosurgery Clinics of North America* 16(3):501–16, vi. doi:10.1016/j.nec.2005.04.004.

- Hunold, P., Janssen, I., Kinner, S., Schlamann, M. 2015. 'Bildgebende Verfahren in Der Intensivmedizin: Röntgen, Sonographie, CT, MRT, Nuklearmedizin Und Bildgesteuerte Interventionen'. Pp. 1–92 in *Die Intensivmedizin*, edited by G. Marx, E. Muhl, and K. Zacharowski. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hunt, W. E., Kosnik, E. J. 1974. 'Timing and Perioperative Care in Intracranial Aneurysm Surgery.' *Clinical Neurosurgery* 21:79–89. doi:10.1093/neurosurgery/21.cn_suppl_1.79.
- Hunt, W. E., Hess, R. E. 1968. 'Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms'. *Journal of Neurosurgery* 28(1):14–20. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014.
- Huttner H. et al. 2023. 'Intrakranieller Druck (ICP)'. <https://www.dgn.org/leitlinie/intrakranieller-druck-icp>.
- Jabbarli, R., Gläsker, S., Weber, J., Taschner, C., Olschewski, M., van Velthoven, V. 2013. 'Predictors of Severity of Cerebral Vasospasm Caused by Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association* 22(8):1332–39. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.006.
- Jabbarli, R., Shah, M., Taschner, C., Kaier, K., Hippchen, B., van Velthoven, V. 2014. 'Clinical Utility and Cost-Effectiveness of CT-Angiography in the Diagnosis of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage'. *Neuroradiology* 56(10):817–24. doi:10.1007/s00234-014-1406-3.
- Jenderka, K. V., Delorme, S. 2015. 'Verfahren Der Dopplersonographie'. *Der Radiologe* 55(7):593–610. doi:10.1007/s00117-015-2869-x.
- Jeon, I.-C., Chang, C.-H., Choi, B.-Y., Kim, M.-S., Kim, S.-W., Kim, S.-H. 2009. 'Cardiac Troponin I Elevation in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 46(2):99. doi:10.3340/jkns.2009.46.2.99.
- Jeong, J. H., Kim, J. W., Choi, D. H. 2020. 'Safety and Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage to Prevent Delayed Cerebral Ischemia after Fisher Grade 3 Subarachnoid Hemorrhage with Minimal Intraventricular Hemorrhage'. *Neurochirurgie* 66(4):225–31. doi:10.1016/j.neuchi.2020.03.003.
- Jeremias, A., Gibson, C. M. 2005. 'Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels When Acute Coronary Syndromes Are Excluded.' *Annals of Internal Medicine* 142(9):786–91. doi:10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015.
- Jiang, Y., Wu, J., Keep, R. F., Hua, Y., Hoff, J.-T., Xi, G. 2002. 'Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Accumulation in the Brain after Experimental Intracerebral Hemorrhage.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 22(6):689–96. doi:10.1097/00004647-200206000-00007.
- Johnson, U., Engquist, H., Howells, T., Nilsson, P., Ronne-Engström, E., Lewén, A., Rostami, E., Enblad, P. 2016. 'Bedside Xenon-CT Shows Lower CBF in SAH Patients with Impaired CBF Pressure Autoregulation as Defined by Pressure Reactivity Index (PRx)'. *Neurocritical Care* 25(1):47–55. doi:10.1007/s12028-016-0240-3.
- Jung, C. S., Lange, B., Zimmermann, M., Seifert, V. 2013. 'CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke Research and Treatment* 2013:560305. doi:10.1155/2013/560305.
- Kameda-Smith, M., Aref, M., Jung, Y., Ghayur, H., Farrokhyar, F. 2021. 'Determining the Diagnostic Utility of Lumbar Punctures in Computed Tomography Negative Suspected Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *World Neurosurgery* 148:e27–34. doi:10.1016/j.wneu.2020.11.152.

- Kasner, S. E. 2006. 'Clinical Interpretation and Use of Stroke Scales.' *The Lancet. Neurology* 5(7):603–12. doi:10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
- Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R., Nazar, G. 1985. 'Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Stroke* 16(4):562–72. doi:10.1161/01.str.16.4.562.
- Kassell, N. F., Torner, J. C., Haley, E. C. Jr, Jane, J. A., Adams, H. P., Kongable, G. L. 1990. 'The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall Management Results.' *Journal of Neurosurgery* 73(1):18–36. doi:10.3171/jns.1990.73.1.0018.
- Kassell, N. F., Torner, J. C., Jane, J. A., Haley, E. C. Jr, Adams, H. P. 1990. 'The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical Results.' *Journal of Neurosurgery* 73(1):37–47. doi:10.3171/jns.1990.73.1.0037.
- Katrakha, I. A. 2013. 'Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions.' *Biochemistry. Biokhimiia* 78(13):1447–65. doi:10.1134/S0006297913130063.
- Kerro, A., Woods, T., Chang, J. J. 2017. 'Neurogenic Stunned Myocardium in Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Critical Care* 38:27–34. doi:10.1016/j.jcrc.2016.10.010.
- Kivisaari, R. P., Salonen, O., Servo, A., Autti, T., Hernesniemi, J., Ohman, J. 2001. 'MR Imaging after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Surgery: A Long-Term Follow-up Study.' *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 22(6):1143–48.
- Kolb, B., Wolfson, D., Da Silva, I., Munich, S. A. 2022. 'Multimodal Monitoring to Guide Neurosurgical Intervention in High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Illustrative Case'. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons* 3(26):CASE22107. doi:10.3171/CASE22107.
- Kolikof, J., Peterson, K., Baker, A. M. 2025. 'Central Venous Catheter.' in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kono, T., Morita, H., Kuroiwa, T., Onaka, H., Takatsuka, H., Fujiwara, A. 1994. 'Left Ventricular Wall Motion Abnormalities in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Neurogenic Stunned Myocardium'. *Journal of the American College of Cardiology* 24(3):636–40. doi:10.1016/0735-1097(94)90008-6.
- Koopman, I., van Wijngaarden, P. B., Rinkel, G. J. E., Vergouwen, M. D. I. 2022. 'Devastating Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Frontiers in Neurology* 13:1016111. doi:10.3389/fneur.2022.1016111.
- Kosnik, E. J., Hunt, W. E. 1976. 'Postoperative Hypertension in the Management of Patients with Intracranial Arterial Aneurysms.' *Journal of Neurosurgery* 45(2):148–54. doi:10.3171/jns.1976.45.2.0148.
- Koza, Y., Aydin, N., Aydin, M. D., Koza, E. A., Bayram, E., Atalay, C., Altas, E., Kursad, H., Kabalar, M. E. 2019. 'Neurogenic Stress Cardiomyopathy Following Subarachnoid Hemorrhage Is Associated with Vagal Complex Degeneration: First Experimental Study'. *World Neurosurgery* 129:e741–48. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.005.
- Kramer, A. H. 2021. 'Critical ICP in Subarachnoid Hemorrhage: How High and How Long?' *Neurocritical Care* 34(3):714–16. doi:10.1007/s12028-021-01205-4.
- Kumar, G., Shahripour, R. B., Harrigan, M. R. 2016. 'Vasospasm on Transcranial Doppler Is Predictive of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Journal of Neurosurgery* 124(5):1257–64. doi:10.3171/2015.4.JNS15428.
- Kundra, S., Mahendru, V., Gupta, V., Choudhary, A. K. 2014. 'Principles of Neuroanesthesia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 30(3):328–37. doi:10.4103/0970-9185.137261.

- Kuo, L.-T., Huang, A. P. 2021. 'The Pathogenesis of Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *International Journal of Molecular Sciences* 22(9). doi:10.3390/ijms22095050.
- Kusaka, G., Ishikawa, M., Nanda, A., Granger, D. N., Zhang, J. H. 2004. 'Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 24(8):916–25. doi:10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E.
- Kwon, J.-H., Sung, S.-K., Song, Y.-J., Choi, H.-J., Huh, J.-T., Kim, H.-D. 2008. 'Predisposing Factors Related to Shunt-Dependent Chronic Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 43(4):177. doi:10.3340/jkns.2008.43.4.177.
- Langham, J., Reeves, B. C., Lindsay, K. W., van der Meulen, J. H., Kirkpatrick, P. J., Gholkar, A. R., Molyneux, A. J., Shaw, D. M., Copley, L., Browne, J. P. 2009. 'Variation in Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Study of Neurosurgical Units in UK and Ireland.' *Stroke* 40(1):111–18. doi:10.1161/STROKEAHA.108.517805.
- Lantigua, H., Ortega-Gutierrez, S., Schmidt, J. M., Lee, K., Badjatia, N., Agarwal, S., Claassen, J., Connolly, E. S., Mayer, S. A. 2015. 'Subarachnoid Hemorrhage: Who Dies, and Why?' *Critical Care* 19(1):309. doi:10.1186/s13054-015-1036-0.
- Lee, K. H., Lukovits, T., Friedman, J. A. 2006. "Triple-H" Therapy for Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 4(1):68–76. doi:10.1385/NCC:4:1:068.
- Lindbohm, J. V., Kaprio, J., Jousilahti, P., Salomaa, V., Korja, M. 2017. 'Risk Factors of Sudden Death From Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 48(9):2399–2404. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018118.
- Lindegaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J., Sorteberg, W., Nakstad, P. 1989. 'Cerebral Vasospasm Diagnosis by Means of Angiography and Blood Velocity Measurements.' *Acta Neurochirurgica* 100(1–2):12–24. doi:10.1007/BF01405268.
- de Liyis, B. G., Surya, S. C., Tini, K. 2024. 'Effectivity and Safety of Endovascular Coiling versus Microsurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *Clinical Neurology and Neurosurgery* 236:108058. doi:10.1016/j.clineuro.2023.108058.
- Long, B., Koyfman, A., Runyon, M. S. 2017. 'Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management'. *Vascular Disasters* 35(4):803–24. doi:10.1016/j.emc.2017.07.001.
- Lord, A. S., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Mayer, S. A., Claassen, J., Lee, K., Connolly, E. S., Badjatia, N. 2012. 'Effect of Rebleeding on the Course and Incidence of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurology* 78(1):31–37. doi:10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4.
- Lysakowski, C., Walder, B., Costanza, M. C., Tramèr, M. R. 2001. 'Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm Due to a Ruptured Cerebral Aneurysm: A Systematic Review'. *Stroke* 32(10):2292–98. doi:10.1161/hs1001.097108.
- Macdonald, R. L., Weir, B. K. 1991. 'A Review of Hemoglobin and the Pathogenesis of Cerebral Vasospasm.' *Stroke* 22(8):971–82. doi:10.1161/01.str.22.8.971.
- Macdonald, R. L., Higashida, R. T., Keller, E., Mayer, S. A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., Nowbakht, P., Roux, S., Kassell, N. 2012. 'Randomized Trial of Clazosentan in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling.' *Stroke* 43(6):1463–69. doi:10.1161/STROKEAHA.111.648980.
- Macdonald, R. L., Kassell, N. F., Mayer, S., Ruefenacht, D., Schmiedek, P., Weidauer, S., Frey, A., Roux, S., Pasqualin, A. 2008. 'Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring after Subarachnoid Hemorrhage

- (CONSCIOUS-1): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Dose-Finding Trial.' *Stroke* 39(11):3015–21. doi:10.1161/STROKEAHA.108.519942.
- Macdonald, R. L., Schweizer, T. A. 2017. 'Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage'. *The Lancet* 389(10069):655–66. doi:10.1016/S0140-6736(16)30668-7.
- Mack, W. J., King, R. G., Ducruet, A. F., Kreiter, K., Mocco, J., Maghoub, A., Mayer, S., Connolly, E. S. 2003. 'Intracranial Pressure Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Monitoring Practices and Outcome Data'. *Neurosurgical Focus* 14(4):1–5. doi:10.3171/foc.2003.14.4.3.
- Magge, S. N., Chen, H. I., Ramakrishna, R., Cen, L., Chen, Z., Elliott, J. P., Winn, H. R., Le Roux, P. D. 2010. 'Association of a Younger Age with an Increased Risk of Angiographic and Symptomatic Vasospasms Following Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Neurosurgery* 112(6):1208–15. doi:10.3171/2009.9.JNS081670.
- Malinova, V., Schatlo, B., Voit, M., Suntheim, P., Rohde, V., Mielke, D. 2016. 'Identification of Specific Age Groups with a High Risk for Developing Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurosurgical Review* 39(3):429–36. doi:10.1007/s10143-016-0701-3.
- McGirt, M. J., Mavropoulos, J. C., McGirt, L. Y., Alexander, M. J., Friedman, A. H., Laskowitz, D. T., Lynch, J. R. 2003b. 'Leukocytosis as an Independent Risk Factor for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Neurosurgery* 98(6):1222–26. doi:10.3171/jns.2003.98.6.1222.
- Mejía Mantilla, J. H., Amaya, P. F., Villarreal, L. G. 2022. 'Transcranial Doppler (TCD/TCCS) and Cerebral Blood Flow Velocities: Parameters of Normality'. Pp. 163–76 in *Neurosonology in Critical Care : Monitoring the Neurological Impact of the Critical Pathology*, edited by Rodríguez, C. N., Baracchini, C., Mejia-Mantilla, J. H., Czosnyka, M., Suarez, J. I., Csiba, L., Puppo, C., Bartels, E. Cham: Springer International Publishing.
- Memar Montazerin, S., Chi, G., Marandi, R., Najafi, H., Shojaei, F., Lee, J. J., Marszalek, J., Seifi, A. 2022. 'Evaluation of Cardiac Troponin and Adverse Outcomes After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *Neurocritical Care* 36(2):650–61. doi:10.1007/s12028-021-01368-0.
- Merrill, D., Craven, J. M., Silvey, S., Gouger, D., Wang, C., Patel, R., Yajnik, V. 2024. 'The Impact of Fluid Balance on Acute Kidney Injury in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Intensive Care Medicine* 39(7):693–700. doi:10.1177/08850666241226900.
- Mielke, D., Döring, K., Behme, D., Psychogios, M. N., Rohde, V., Malinova, V. 2022. 'The Impact of Endovascular Rescue Therapy on the Clinical and Radiological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Safe and Effective Treatment Option for Hemodynamically Relevant Vasospasm?' *Frontiers in Neurology* 13:838456. doi:10.3389/fneur.2022.838456.
- Miller, C. M., Palestrant, D., Schievink, W. I., Alexander, M. J. 2011. 'Prolonged Transcranial Doppler Monitoring after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Fails to Adequately Predict Ischemic Risk.' *Neurocritical Care* 15(3):387–92. doi:10.1007/s12028-011-9564-1.
- Mistry, A. M., Saver, J., Mack, W., Kamel, H., Elm, J., Beall, J. 2024. 'Subarachnoid Hemorrhage Trials: Cutting, Sliding, or Keeping mRS Scores and WFNS Grades.' *Stroke* 55(3):779–84. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044790.
- Miyazaki, M., Kato, K. 1965. 'Measurement of Cerebral Blood Flow by Ultrasonic Doppler Technique : THEORY'. *Japanese Circulation Journal* 29(4):375–82. doi:10.1253/jcj.29.375.
- Mokri, B. 2001. 'The Monro-Kellie Hypothesis: Applications in CSF Volume Depletion.' *Neurology* 56(12):1746–48. doi:10.1212/wnl.56.12.1746.

- Molyneux, A. J., Kerr R., Stratton I., Sandercock P., Clarke M., Shrimpton J., Holman R.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1267-74. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11314-6. PMID: 12414200.
- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., Kerr, R. S. C. 2015. 'The Durability of Endovascular Coiling versus Neurosurgical Clipping of Ruptured Cerebral Aneurysms: 18 Year Follow-up of the UK Cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)'. *The Lancet* 385(9969):691–97. doi:10.1016/S0140-6736(14)60975-2.
- Montrief, T., Alerhand, S., Jewell, C., Scott, J. 2019. 'Incorporation of Transcranial Doppler into the ED for the Neurocritical Care Patient.' *The American Journal of Emergency Medicine* 37(6):1144–52. doi:10.1016/j.ajem.2019.03.003.
- Mori, K., Arai, H., Nakajima, K., Tajima, A., Maeda, M. 1995. 'Hemorheological and Hemodynamic Analysis of Hypervolemic Hemodilution Therapy for Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Stroke* 26(9):1620–26. doi:10.1161/01.str.26.9.1620.
- Morita, K. I., Abe, H., Takeuchi, S., Fujii, Y., Tanaka, R. 2001. 'Thrombosing Aneurysm Diagnosed with Contrast-Enhanced MR Angiography.' *Acta Neurochirurgica* 143(8):845–46. doi:10.1007/s007010170040.
- Müller, D., Müller, O. 2018. '[Neurointensive Care: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage - State of the Art].' *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 53(10):654–67. doi:10.1055/s-0043-118963.
- Naidech, A. M., Janjua, N., Kreiter, K. T., Ostapkovich, N. D., Fitzsimmons, B.-F. M., Parra, A., Commichau, C., Connolly, E. S., Mayer, S. A. 2005. 'Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage'. *Archives of Neurology* 62(3):410–16. doi:10.1001/archneur.62.3.410.
- Naidech, A. M., Jovanovic, B., Wartenberg, K. E., Parra, A., Ostapkovich, N., Connolly, E. S., Mayer, S. A., Commichau, C. 2007. 'Higher Hemoglobin Is Associated with Improved Outcome after Subarachnoid Hemorrhage.' *Critical Care Medicine* 35(10):2383–89. doi:10.1097/01.CCM.0000284516.17580.2C.
- Naidech, A. M., Kreiter, K. T., Janjua, N., Ostapkovich, N. D., Parra, A., Commichau, C., Fitzsimmons, B.-F. M., Connolly, E. S., Mayer, S. A. 2005. 'Cardiac Troponin Elevation, Cardiovascular Morbidity, and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage.' *Circulation* 112(18):2851–56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620.
- Nasr, D. M., Brown, R. D. 2016. 'Management of Unruptured Intracranial Aneurysms'. *Current Cardiology Reports* 18(9):86. doi:10.1007/s11886-016-0763-4.
- Nastasovic, T., Milakovic, B., Marinkovic, J. E., Grujicic, D., Stosic, M. 2017. 'Could Cardiac Biomarkers Predict Neurogenic Pulmonary Edema in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage?' *Acta Neurochirurgica* 159(4):705–12. doi:10.1007/s00701-017-3091-6.
- Neifert, S. N., Chapman, E. K., Martini, M. L., Shuman, W. H., Schupper, A. J., Oermann, E. K., Mocco, J., Macdonald, R. L. 2021. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Last Decade'. *Translational Stroke Research* 12(3):428–46. doi:10.1007/s12975-020-00867-0.
- New, P. W., Buchbinder, R. 2006. 'Critical Appraisal and Review of the Rankin Scale and Its Derivatives'. *Neuroepidemiology* 26(1):4–15. doi:10.1159/000089536.
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H. H., de Rooij, N. K., Rinkel, G. J. E. 2009. 'Changes in Case Fatality of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage over Time, According to Age, Sex, and Region: A Meta-Analysis'. *The Lancet. Neurology* 8(7):635–42. doi:10.1016/S1474-4422(09)70126-7.

- Oddo, M., Frangos, S., Milby, A., Chen, I., Maloney-Wilensky, E., Mac Murtrie, E., Stiefel, M., Kofke, W. A., Le Roux, P. D., Levine, J. M. 2009. 'Induced Normothermia Attenuates Cerebral Metabolic Distress in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Refractory Fever.' *Stroke* 40(5):1913–16. doi:10.1161/STROKEAHA.108.534115.
- Olsen, M. H., Orre, M., Leisner, A. C. W., Rasmussen, R., Bache, S., Welling, K.-L., Eskesen, V., Møller, K. 2019. 'Delayed Cerebral Ischaemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: Functional Outcome and Long-Term Mortality.' *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 63(9):1191–99. doi:10.1111/aas.13412.
- Omeh, D. J., Shlofmitz, E. 2024. 'Angiography.' in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Osgood, M. L. 2021. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies'. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 21(9):50. doi:10.1007/s11910-021-01136-9.
- Ostrowski, R. P., Colohan, A. R. T., Zhang, J. H. 2005. 'Mechanisms of Hyperbaric Oxygen-Induced Neuroprotection in a Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 25(5):554–71. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600048.
- Pandey, A. S., Elias, A. E., Chaudhary, N., Thompson, B. G., Gemmete, J. J. 2013. 'Endovascular Treatment of Cerebral Vasospasm: Vasodilators and Angioplasty.' *Neuroimaging Clinics of North America* 23(4):593–604. doi:10.1016/j.nic.2013.03.008.
- Papadimitriou-Oliveris, M., Zotou, A., Koutsileou, K., Aretha, D., Boulovana, M., Vrettos, T., Sklavou, C., Marangos, M., Fligou, F. 2019. '[Risk factors for mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study].' *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)* 69(5):448–54. doi:10.1016/j.bjan.2019.06.004.
- Papanikolaou, J., Makris, D., Zakynthinos, E. 2014. 'The Role of Nuclear Cardiac Imaging in Redefining Neurogenic Stunned Myocardium in Subarachnoid Hemorrhage: A Deeper Look into the Heart'. *Critical Care* 18(4):490. doi:10.1186/s13054-014-0490-4.
- Parekh, N., Venkatesh, B., Cross, D., Leditschke, A., Atherton, J., Miles, W., Winning, A., Clague, A., Rickard, C. 2000. 'Cardiac Troponin I Predicts Myocardial Dysfunction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of the American College of Cardiology* 36(4):1328–35. doi:10.1016/s0735-1097(00)00857-3.
- Park, S.-H., Kim, T. J., Ko, S.-B. 2022. 'Transcranial Doppler Monitoring in Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Neurosonology and Neuroimaging* 14(1):1–9. doi:10.31728/jnn.2022.00115.
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Lee, J. S., Eisenhauer, M., Symington, C., Mortensen, M., Sutherland, J., Lesiuk, H., Wells, G. A. 2010. 'High Risk Clinical Characteristics for Subarachnoid Haemorrhage in Patients with Acute Headache: Prospective Cohort Study.' *BMJ (Clinical Research Ed.)* 341:c5204. doi:10.1136/bmj.c5204.
- Petridis, A. K., Kamp, M. A., Cornelius, J. F., Beez, T., Beseoglu, K., Turowski, B., Steiger, H.-J. 2017. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Deutsches Arzteblatt International* 114(13):226–36. doi:10.3238/arztebl.2017.0226.
- Picetti, E., Berardino, M., Bertuccio, A., Bertuetti, R., Boccardi, E. P., Caricato, A., Castioni, C. A., Cenato, M., Chierigato, A., Citerio, G., Gritti, P., Longhi, L., Martino, C., Munari, M., Rossi, S., Stocchetti, N., Zoerle, T., Rasulo, F., Robba, C. 2021b. 'Early Management of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Hospital without Neurosurgical/Neuroendovascular Facilities: A Consensus and Clinical Recommendations of the Italian Society of

- Anesthesia and Intensive Care (SIAARTI). *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care* 1(1):10. doi:10.1186/s44158-021-00012-9.
- Pickard, J. D., Murray, G. D., Illingworth, R., Shaw, M. D., Teasdale, G. M., Foy, P. M., Humphrey, P. R., Lang, D. A., Nelson, R., Richards, P. 1989. 'Effect of Oral Nimodipine on Cerebral Infarction and Outcome after Subarachnoid Haemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial.' *BMJ* 298(6674):636–42. doi:10.1136/bmj.298.6674.636.
- Pinto, V. L., Tadi, P., Adeyinka, A. 2025. 'Increased Intracranial Pressure.' in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Pluta, R. M., Afshar, J. K., Boock, R. J., Oldfield, E. H. 1998. 'Temporal Changes in Perivascular Concentrations of Oxyhemoglobin, Deoxyhemoglobin, and Methemoglobin after Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Neurosurgery* 88(3):557–61. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0557.
- Pugh, C. W., Ratcliffe, P. J. 2003. 'Regulation of Angiogenesis by Hypoxia: Role of the HIF System.' *Nature Medicine* 9(6):677–84. doi:10.1038/nm0603-677.
- Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L., Moy, C. S., Silbergleit, R., Steiner, T., Suarez, J. I., Toyoda, K., Wang, Y., Yamamoto, H., Yoon, B.-W. 2016. 'Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage'. *The New England Journal of Medicine* 375(11):1033–43. doi:10.1056/NEJMoa1603460.
- Raabe, A., Beck, J., Berkefeld, J., Deinsberger, W., Meixensberger, J., Schmiedek, P., Seifert, V., Steinmetz, H., Unterberg, A., Vajkoczy, P., Werner, C. 2005. 'Empfehlungen zum Management der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung'. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 66:79–91. doi:10.1055/s-2005-836479.
- Rabinstein, A. A., Weigand, S., Atkinson, J. L. D., Wijdicks, E. F. M. 2005. 'Patterns of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 36(5):992–97. doi:10.1161/01.STR.0000163090.59350.5a.
- Radolovich, D. K., Czosnyka, M., Timofeev, I., Lavinio, A., Hutchinson, P., Gupta, A., Pickard, J. D., Smielewski, P. 2009. 'Reactivity of Brain Tissue Oxygen to Change in Cerebral Perfusion Pressure in Head Injured Patients.' *Neurocritical Care* 10(3):274–79. doi:10.1007/s12028-009-9190-3.
- Ramappa, P., Thatai, D., Coplin, W., Gellman, S., Carhuapoma, J. R., Quah, R., Atkinson, B., Marsh, J. D. 2008. 'Cardiac Troponin-I: A Predictor of Prognosis in Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurocritical Care* 8(3):398–403. doi:10.1007/s12028-007-9038-7.
- Rieg, A. D. 2017. 'Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update – Teil I'. *Rieg AD, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, Schulze-Steinen H: Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update – Teil I* (9–2017):481–94. doi:10.19224/ai2017.481.
- Rigante, L., van Lieshout, J. H., Vergouwen, M. D. I., van Griensven, C. H. S., Vart, P., van der Loo, L., de Vries, J., Vinke, R. S., Etminan, N., Aquarius, R., Gruber, A., Mocco, J., Welch, B. G., Menovsky, T., Klijn, C. J. M., Bartels, R. H. M. A., Germans, M. R., Hänggi, D., Boogaarts, H. D. 2022. 'Time Trends in the Risk of Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.' *Neurosurgical Focus* 52(3):E2. doi:10.3171/2021.12.FOCUS21473.
- Rinkel, G. J. E. 2008. 'Natural History, Epidemiology and Screening of Unruptured Intracranial Aneurysms'. *Journal of Neuroradiology* 35(2):99–103. doi:10.1016/j.neurad.2007.11.004.
- Risselada, R., Lingsma, H. F., Bauer-Mehren, A., Friedrich, C. M., Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Yarnold, J., Sneade, M., Steyerberg, E. W., Sturkenboom, M. C. J. M. 2010. 'Prediction of 60 Day Case-Fatality after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: Results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial

- (ISAT). *European Journal of Epidemiology* 25(4):261–66. doi:10.1007/s10654-010-9432-x.
- Romero, F. R., Cataneo, D. C., Cataneo, A. J. M. 2014. 'C-Reactive Protein and Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Acta Cirurgica Brasileira* 29(5):340–45. doi:10.1590/S0102-86502014000500009.
- Roongsritong, C., Warraich, I., Bradley, C. 2004. 'Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction: Incidence and Clinical Significance.' *Chest* 125(5):1877–84. doi:10.1378/chest.125.5.1877.
- Roos, Y., de Haan, R. J., Beenen, L., Groen, R., Albrecht, K., Vermeulen, M. 2000. 'Complications and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: A Prospective Hospital Based Cohort Study in The Netherlands'. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 68(3):337–41. doi:10.1136/jnnp.68.3.337.
- Rose, M. J. 2011. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Update on the Medical Complications and Treatments Strategies Seen in These Patients'. *Current Opinion in Anesthesiology* 24(5). https://journals.lww.com/co-anesthesiology/fulltext/2011/10000/aneurysmal_subarachnoid_hemorrhage__a_n_update_on.7.aspx.
- Rosen, D. S., Macdonald, R. L. 2005. 'Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: A Systematic Review.' *Neurocritical Care* 2(2):110–18. doi:10.1385/NCC:2:2:110.
- Rosengart, A. J., Schultheiss, K. E., Tolentino, J., Macdonald, R. L. 2007. 'Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 38(8):2315–21. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484360.
- Rosenwasser, R. H., Armonda, R. A., Thomas, J. E., Benitez, R. P., Gannon, P. M., Harrop, J. 1999. 'Therapeutic Modalities for the Management of Cerebral Vasospasm: Timing of Endovascular Options.' *Neurosurgery* 44(5):975–79; discussion 979-980. doi:10.1097/00006123-199905000-00022.
- Rumalla, K., Lin, M., Ding, L., Gaddis, M., Giannotta, S. L., Attenello, F. J., Mack, W. J. 2021. 'Risk Factors for Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Population-Based Study of 8346 Patients.' *World Neurosurgery* 145:e233–41. doi:10.1016/j.wneu.2020.10.008.
- Ryttlefors, M., Howells, T., Nilsson, P., Ronne-Engström, E., Enblad, P. 2007. 'SECONDARY INSULTS IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: OCCURRENCE AND IMPACT ON OUTCOME AND CLINICAL DETERIORATION'. *Neurosurgery* 61(4). https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2007/10000/secondary_insults_in_subarachnoid_hemorrhage_.3.aspx.
- Sailer, A. M. H., Wagemans, B. A. J. M., Nelemans, P. J., de Graaf, R., van Zwam, W. H. 2014. 'Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography'. *Stroke* 45(1):119–26. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003133.
- Sarrafzadeh, A. S., Sakowitz, O. W., Kiening, K. L., Benndorf, G., Lanksch, W. R., Unterberg, A. W. 2002. 'Bedside Microdialysis: A Tool to Monitor Cerebral Metabolism in Subarachnoid Hemorrhage Patients?'. *Critical Care Medicine* 30(5):1062.
- Schubert, G. A., Schilling, L., Thomé, C. 2008. 'Clazosentan, an Endothelin Receptor Antagonist, Prevents Early Hypoperfusion during the Acute Phase of Massive Experimental Subarachnoid Hemorrhage: A Laser Doppler Flowmetry Study in Rats.' *Journal of Neurosurgery* 109(6):1134–40. doi:10.3171/JNS.2008.109.12.1134.
- Senn, R., Elkind, M. S. V., Montaner, J., Christ-Crain, M., Katan, M. 2014. 'Potential Role of Blood Biomarkers in the Management of Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage'. *Cerebrovascular Diseases* 38(6):395–409. doi:10.1159/000366470.

- Shah, V. A., Gonzalez, L. F., Suarez, J. I. 2023. 'Therapies for Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurocritical Care* 39(1):36–50. doi:10.1007/s12028-023-01747-9.
- Sharma, D. 2020. 'Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review'. *Anesthesiology* 133(6):1283. doi:10.1097/ALN.0000000000003558.
- Simon, M., Grote, A. 2021. 'Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review'. *International Journal of Molecular Sciences* 22(8). doi:10.3390/ijms22084133.
- Solomon, R. A., Fink, M. E., Lennihan, L. 1988. 'Early Aneurysm Surgery and Prophylactic Hypervolemic Hypertensive Therapy for the Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurosurgery* 23(6):699–704. doi:10.1227/00006123-198812000-00002.
- Spencer, P., Jiang, Y., Liu, N., Han, J., Li, Y., Vodovoz, S., Dumont, A. S., Wang, X. 2020. 'Update: Microdialysis for Monitoring Cerebral Metabolic Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage'. *Journal of Clinical Medicine* 10(1):100. doi:10.3390/jcm10010100.
- Spetzler, R. F., Albuquerque, F. C., Partovi, S. 2013. 'The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-Year Results'. *J Neurosurg* 119.
- Springborg, J. B., Frederiksen, H. J., Eskesen, V., Olsen, N. V. 2005. 'Trends in Monitoring Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage'. *British Journal of Anaesthesia* 94(3):259–70. doi:10.1093/bja/aei004.
- Starke, R. M., Connolly, E. S. 2011. 'Rebleeding after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *Neurocritical Care* 15(2):241–46. doi:10.1007/s12028-011-9581-0.
- Stein, M., Brokmeier, L., Herrmann, J., Scharbrodt, W., Schreiber, V., Bender, M., Oertel, M. F. 2015. 'Mean Hemoglobin Concentration after Acute Subarachnoid Hemorrhage and the Relation to Outcome, Mortality, Vasospasm, and Brain Infarction.' *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22(3):530–34. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.026.
- Steiner, L. A., Andrews, P. J. D. 2006. 'Monitoring the Injured Brain: ICP and CBF.' *British Journal of Anaesthesia* 97(1):26–38. doi:10.1093/bja/ael110.
- Steiner, L. A., Czosnyka, M., Piechnik, S. K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D. K., Pickard, J. D. 2002. 'Continuous Monitoring of Cerebrovascular Pressure Reactivity Allows Determination of Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Patients with Traumatic Brain Injury'. *Critical Care Medicine* 30(4). https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2002/04000/continuous_monitoring_of_cerebrovascular_pressure.2.aspx.
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., Rinkel, G. 2013. 'European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage'. *Cerebrovascular Diseases* 35(2):93–112. doi:10.1159/000346087.
- Steinmetz, H. 2012. '[Spontaneous subarachnoid hemorrhage]'. *Der Nervenarzt* 83(6):785–93. doi:10.1007/s00115-011-3440-2.
- Steinmetz, H. 2024. 'Unrupturierte Intrakranielle Aneurysmen'. *DGNeurologie* 7(5):390–98. doi:10.1007/s42451-024-00682-z.
- Suarez, J. I., Sheikh, M. K., Macdonald, R. L., Amin-Hanjani, S., Brown, R. D., de Oliveira Manoel, A. L., Derdeyn, C. P., Etminan, N., Keller, E., LeRoux, P. D., Mayer, S. A., Morita, A., Rinkel, G., Rufennacht, D., Stienen, M. N., Torner, J., Vergouwen, M. D. I., Wong, G. K. C., Bijlenga, P., Ko, N., McDougall, C. G., Mocco, J., Murayama, Y., Werner, M. J. H., Broderick, J., Dhar, R., Jauch, E. C., Kirkpatrick, P. J., Martin, R. H., Muehlschlegel, S., Mutoh, T., Nyquist, P., Olson, D., Mejia-Mantilla, J. H., van der Jagt, M., Bambakidis, N. C., Brophy, G., Bulsara, K., Claassen, J., Connolly, E. S., Hoffer, S. A., Hoh, B. L.,

- Holloway, R. G., Kelly, A., Nakaji, P., Rabinstein, A., Vajkoczy, P., Woo, W., Zipfel, G. J., Chou, S., Doré, S., Dumont, A. S., Gunel, M., Kasuya, H., Roederer, A., Ruigrok, Y., Vespa, P. M., Sarrafzadeh-Khorrasani, A., S., Hackenberg, K., Huston, J., Krings, T., Lanzino, G., Meyers, P. M., Wintermark, M., Daly, J., Ogilvy, C., Rhoney, D. H., Roos, Y. B., Siddiqui, A., Algra, A., Frösen, J., Hasan, D., Juvela, S., Langer, D. J., Salman, R. A.-S., Hanggi, D., Schweizer, T., Visser-Meily, J., Amos, L., Ludet, C., Moy, C., Odenkirchen, J., Ala'i, S., Esterlitz, J., Joseph, K., Sheikh, M., the Unruptured Intracranial Aneurysms and SAH CDE Project Investigators. 2019. 'Common Data Elements for Unruptured Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage Clinical Research: A National Institute for Neurological Disorders and Stroke and National Library of Medicine Project'. *Neurocritical Care* 30(1):4–19. doi:10.1007/s12028-019-00723-6.
- Suarez, J. I., Tarr, R. W., Selman, W. R. 2006. 'Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.' *The New England Journal of Medicine* 354(4):387–96. doi:10.1056/NEJMr052732.
- Suarez-Rivera, O. 1998a. 'Acute Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage.' *Surgical Neurology* 49(5):563–65. doi:10.1016/s0090-3019(97)00342-x.
- Suwatcharakoon, S., Meyers, E., Falo, C., Schmidt, J. M., Agarwal, S., Claassen, J., Mayer, S. A. 2016. 'Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury.' *JAMA Neurology* 73(1):28–35. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3188.
- Svedung Wettervik, T., Howells, T., Lewén, A., Ronne-Engström, E., Enblad, P. 2021. 'Temporal Dynamics of ICP, CPP, PRx, and CPPopt in High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and the Relation to Clinical Outcome.' *Neurocritical Care* 34(2):390–402. doi:10.1007/s12028-020-01162-4.
- Sweeney, K., Silver, N., Javadpour, M. 2016. 'Subarachnoid Haemorrhage (Spontaneous Aneurysmal)'. *BMJ Clinical Evidence* 2016:1213.
- Tanaka, Y., Kassell, N. F., Machi, T., Toshima, M., Dougherty, D. A. 1992. 'Effect of Bilirubin on Rabbit Cerebral Arteries in Vivo and in Vitro.' *Neurosurgery* 30(2):195–201. doi:10.1227/00006123-199202000-00008.
- Taub, P. R., Fields, J. D., Wu, A. H. B., Miss, J. C., Lawton, M. T., Smith, W. S., Young, W. L., Zaroff, J. G., Ko, N. U. 2011. 'Elevated BNP Is Associated with Vasospasm-Independent Cerebral Infarction Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Neurocritical Care* 15(1):13–18. doi:10.1007/s12028-011-9535-6.
- Tawk, R. G., Hasan, T. F., D'Souza, C. E., Peel, J. B., Freeman, W. D. 2021. 'Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Mayo Clinic Proceedings* 96(7):1970–2000. doi:10.1016/j.mayocp.2021.01.005.
- Teasdale, G., Jennett, B. 1974. 'Assessment of Coma and Impaired Consciousness. A Practical Scale.' *Lancet (London, England)* 2(7872):81–84. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
- Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., De Villiers, J. C. 1988. 'A Universal Subarachnoid Hemorrhage Scale: Report of a Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies.' *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 51(11):1457.
- Tejada, J. G., Taylor, R. A., Ugurel, M. S., Hayakawa, M., Lee, S. K., Chaloupka, J. C. 2007. 'Safety and Feasibility of Intra-Arterial Nicardipine for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-Associated Vasospasm: Initial Clinical Experience with High-Dose Infusions.' *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 28(5):844–48.
- The UCAS Japan Investigators; Morita A., Kirino T., Hashi K., Aoki N., Fukuhara S., Hashimoto N., Nakayama T., Sakai M., Teramoto A., Tominari S., Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. N

- Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2474-82. doi: 10.1056/NEJMoa1113260. PMID: 22738097.
- Toi, H., Matsumoto, N., Yokosuka, K., Matsubara, S., Hirano, K., Uno, M. 2013. 'Prediction of Cerebral Vasospasm Using Early Stage Transcranial Doppler'. *Neurologia Medico-Chirurgica* 53(6):396–402. doi:10.2176/nmc.53.396.
- Tokareva, B., Meyer, L., Heitkamp, C., Wentz, R., Faizy, T. D., Meyer, H. S., Bester, M., Fiehler, J., Thaler, C. 2024. 'Early and Recurrent Cerebral Vasospasms after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Impact of Age.' *European Stroke Journal* 9(1):172–79. doi:10.1177/23969873231209819.
- Tomkins, M., Lawless, S., Martin-Grace, J., Sherlock, M., Thompson, C. J. 2022. 'Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults.' *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 107(10):2701–15. doi:10.1210/clinem/dgac381.
- Torbey, M. T., Hauser, T.-K., Bhardwaj, A., Williams, M. A., Ulatowski, J. A., Mirski, M. A., Razumovsky, A. Y. 2001. 'Effect of Age on Cerebral Blood Flow Velocity and Incidence of Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 32(9):2005–11. doi:10.1161/hs0901.094622.
- Tung, P., Kopelnik, A., Banki, N., Ong, K., Ko, N., Lawton, M. T., Gress, D., Drew, B., Foster, E., Parmley, W., Zaroff, J. 2004. 'Predictors of Neurocardiogenic Injury after Subarachnoid Hemorrhage.' *Stroke* 35(2):548–51. doi:10.1161/01.STR.0000114874.96688.54.
- Uricchio, M., Gupta, S., Jakowenko, N., Levito, M., Vu, N., Doucette, J., Liew, A., Papatheodorou, S., Khawaja, A. M., Aglio, L. S., Aziz-Sultan, M. A., Zaidi, H., Smith, T. R., Mekary, R. A. 2019. 'Computed Tomography Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Postclipping Aneurysm Obliteration Detection'. *Stroke* 50(2):381–88. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023614.
- Vajkoczy, P., Horn, P., Bauhuf, C., Munch, E., Hubner, U., Thome, C., Poeckler-Schoeninger, C., Roth, H., Schmiedek, P. 2001. 'Effect of Intra-Arterial Papaverine on Regional Cerebral Blood Flow in Hemodynamically Relevant Cerebral Vasospasm'. *Stroke* 32(2):498–505. doi:10.1161/01.STR.32.2.498.
- Vale, F. L., Bradley, E. L., Fisher, W. S. 1997. 'The Relationship of Subarachnoid Hemorrhage and the Need for Postoperative Shunting'. *Journal of Neurosurgery* 86(3):462–66. doi:10.3171/jns.1997.86.3.0462.
- Veldeman, M., Höllig, A., Clusmann, H., Stevanovic, A., Rossaint, R., Coburn, M. 2016. 'Delayed Cerebral Ischaemia Prevention and Treatment after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review'. *British Journal of Anaesthesia* 117(1):17–40. doi:10.1093/bja/aew095.
- Velthuis, B. K., Rinkel, G. J., Ramos, L. M., Witkamp, T. D., Berkelbach Van Der Sprenkel, J. W., Vandertop, W. P., Van Leeuwen, M. S. 1998. 'Subarachnoid Hemorrhage: Aneurysm Detection and Preoperative Evaluation with CT Angiography.' *Radiology* 208(2):423–30. doi:10.1148/radiology.208.2.9680571.
- Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J. E., Wijdicks, E. F., Muizelaar, J. P., Mendelow, A. D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K. G., Macdonald, R. L., Diringer, M. N., Broderick, J. P., Dreier, J. P., Roos, Y.B. W. E. M. 2010. 'Definition of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a Multidisciplinary Research Group.' *Stroke* 41(10):2391–95. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- Wachter, D., Hans, F., Kreitschmann-Andermahr, I., Rohde, V. 2011. 'Lower Incidence of Transcranial Doppler and Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Aneurysm Clipping in the Elderly Patient?' *Neurosurgery* 69(2):261–66; discussion 266-267. doi:10.1227/NEU.0b013e31821d2b49.
- Wagner, M., Steinbeis, P., Güresir, E., Hattingen, E., du Mesnil de Rochemont, R., Weidauer, S., Berkefeld, J. 2013. 'Beyond Delayed Cerebral Vasospasm:

- Infarct Patterns in Patients with Subarachnoid Hemorrhage.' *Clinical Neuroradiology* 23(2):87–95. doi:10.1007/s00062-012-0166-x.
- Wang, C.-H., Kuo, L.-T., Hung, M.-J., Cherng, W.-J. 2002. 'Coronary Vasospasm as a Possible Cause of Elevated Cardiac Troponin I in Patients with Acute Coronary Syndrome and Insignificant Coronary Artery Disease.' *American Heart Journal* 144(2):275–81. doi:10.1067/mhj.2002.123843.
- van der Wee, N., Rinkel, G. J. E., Hasan, D., van Gijn, J. 1995. 'Detection of Subarachnoid Haemorrhage on Early CT: Is Lumbar Puncture Still Needed after a Negative Scan?' *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 58(3):357. doi:10.1136/jnnp.58.3.357.
- Weidauer, S., Lanfermann, H., Raabe, A., Zanella, F., Seifert, V., Beck, J. 2007. 'Impairment of Cerebral Perfusion and Infarct Patterns Attributable to Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage'. *Stroke* 38(6):1831–36. doi:10.1161/STROKEAHA.106.477976.
- Wellman, G. C., Koide M. 2013. 'Impact of Subarachnoid Hemorrhage on Parenchymal Arteriolar Function.' *Acta Neurochirurgica. Supplement* 115:173–77. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5_33.
- Wermer, M. J. H., van der Schaaf, I. C., Algra, A., Rinkel, G. J. E. 2007. 'Risk of Rupture of Unruptured Intracranial Aneurysms in Relation to Patient and Aneurysm Characteristics'. <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.STR.0000260955.51401.cd>.
- White, P. M., Wardlaw, J. M., Easton, V. 2000. 'Can Noninvasive Imaging Accurately Depict Intracranial Aneurysms? A Systematic Review.' *Radiology* 217(2):361–70. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv06361.
- Woertgen, C., Ullrich, O., Rothoerl, R., Brawanski, A. 2003. 'Comparison of the Claassen and Fisher CT Classification Scale to Predict Ischemia after Aneurysmal SAH?' *Zentralblatt Für Neurochirurgie* 64(03):104–8. doi:10.1055/s-2003-41880.
- Woitzik, J., Dreier, J. P., Hecht, N., Fiss, I., Sandow, N., Major, S., Winkler, M., Dahlem, Y. A., Manville, J., Diepers, M., Muench, E., Kasuya, H., Schmiedek, P., Vajkoczy, P. 2012. 'Delayed Cerebral Ischemia and Spreading Depolarization in Absence of Angiographic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32(2):203–12. doi:10.1038/jcbfm.2011.169.
- Wolf, S., Mielke, D., Barner, C., Malinova, V., Kerz, T., Wostrack, M., Czorlich, P., Salih, F., Engel, D. C., Ehlert, A., Staykov, D., Alturki, A. Y., Sure, U., Bardutzky, J., Schroeder, H. W. S., Schürer, L., Beck, J., Juratli, T. A., Fritsch, M., Lemcke, J., Pohrt, A., Meyer, B., Schwab, S., Rohde, V., Vajkoczy, P. 2023. 'Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial.' *JAMA Neurology* 80(8):833–42. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1792.
- Wolfert, C., Maurer, C. J., Berlis, A., Schneider, H., Steininger, K., Motov, S., Krauss, P., Sommer, B., Shibani, E. 2022. 'Hydrocephalus, Cerebral Vasospasm, and Delayed Cerebral Ischemia Following Non-Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhages: An Underestimated Problem.' *Neurosurgical Review* 46(1):23. doi:10.1007/s10143-022-01919-9.
- Xiao, M., Li, Q., Feng, H., Zhang, L., Chen, Y. 2017. 'Neural Vascular Mechanism for the Cerebral Blood Flow Autoregulation after Hemorrhagic Stroke'. *Neural Plasticity* 2017:5819514. doi:10.1155/2017/5819514.
- Yan, J., Chen, C., Lei, J., Yang, L., Wang, K., Liu, J., Zhou, C. 2006. '2-Methoxyestradiol Reduces Cerebral Vasospasm after 48 Hours of Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats.' *Experimental Neurology* 202(2):348–56. doi:10.1016/j.expneurol.2006.06.009.

- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T. 1988. 'A Novel Potent Vasoconstrictor Peptide Produced by Vascular Endothelial Cells.' *Nature* 332(6163):411–15. doi:10.1038/332411a0.
- Yin, L., Ma, C. Y., Li, Z. K., Wang, D. D., Bai, C. M. 2011. 'Predictors Analysis of Symptomatic Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage.' *Acta Neurochirurgica. Supplement* 110(Pt 2):175–78. doi:10.1007/978-3-7091-0356-2_32.
- Yue, H., Ling, W., Ou, Y., Chen, H., Po, Z., Wang, B., Yu, J., Guo, D. 2019. 'Intracranial Subarachnoid Hemorrhage Resulting from Non-Cervical Spinal Arteriovenous Lesions: Analysis of Possible Cause of Bleeding and Literature Review.' *Clinical Neurology and Neurosurgery* 184:105371. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105371.
- Zahid, T., Eskander, N., Emamy, M., Ryad, R., Jahan, N. 2020b. 'Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage.' *Cureus* 12(8):e9792. doi:10.7759/cureus.9792.
- Zaroff, J. G., Pawlikowska, L., Miss, J. C., Yarlagadda, S., Ha, C., Achrol, A., Kwok, P.-Y., McCulloch, C. E., Lawton, M. T., Ko, N., Smith, W., Young, W. L. 2006. 'Adrenoceptor Polymorphisms and the Risk of Cardiac Injury and Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage.' *Stroke* 37(7):1680–85. doi:10.1161/01.STR.0000226461.52423.dd.
- Zhang, L., Wang, Z., Qi, S. 2015b. 'Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24(10):2375–84. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.030.
- Zheng, J., Yu, Z., Ma, L., Guo, R., Lin, S., You, C., Li, H. 2018. 'Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *World Neurosurgery* 114:e756–65. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.077.
- Zhou, M.-L., Shi, J.-X., Hang, C.-H., Cheng, H.-L., Qi, X.-P., Mao, L., Chen, K.-F., Yin, H.-X. 2007. 'Potential Contribution of Nuclear Factor-kappaB to Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rabbits.' *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27(9):1583–92. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600456.
- Zhou, W., He, Y. 2023. 'The Association between Blood Pressure at Admission and In-Hospital Mortality in Patients with Subarachnoid Hemorrhage'. *Acta Neurochirurgica* 165(11):3339–51. doi:10.1007/s00701-023-05811-3.
- Zimmermann, M., Seifert, V. 1998. 'Endothelin and Subarachnoid Hemorrhage: An Overview.' *Neurosurgery* 43(4):863–75; discussion 875-876. doi:10.1097/00006123-199810000-00083.
- Ziu, E., Suheb, M. Z. K., Mesfin, F. B. 2025. 'Subarachnoid Hemorrhage.' in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

11 Publikationsverzeichnis

11.1 Originalarbeiten

1. Bauer P, Kraushaar L, Hölscher S, **Tajmiri-Gondai S**, Dörr O, Nef H, Hamm C, Most A. Elite athletes as research model: vitamin D insufficiency associates with elevated central blood pressure in professional handball athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Oct;119(10):2265-2274. doi: 10.1007/s00421-019-04210-w. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428859.
2. Bauer P, Kraushaar L, Most A, Hölscher S, **Tajmiri-Gondai S**, Dörr O, Troidl C, Bauer T, Nef H, Hamm CW, Keller T. Impact of Vascular Function on Maximum Power Output in Elite Handball Athletes. *Res Q Exerc Sport*. 2019 Dec;90(4):600-608. doi: 10.1080/02701367.2019.1639602. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397640.
3. Bender M, Haferkorn K, **Tajmiri-Gondai S**, Uhl E, Stein M. Fibrinogen to Albumin Ratio as Early Serum Biomarker for Prediction of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2022 Jul 20;11(14):4214. doi: 10.3390/jcm11144214. PMID: 35887976; PMCID: PMC9316478.
4. Bender M, Haferkorn K, **Tajmiri-Gondai S**, Stein M, Uhl E. Serum Urea-to-Albumin Ratio Is an Independent Predictor of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2023 May 18;12(10):3538. doi: 10.3390/jcm12103538. PMID: 37240644; PMCID: PMC10218974.
5. Bender M, Stein M, **Tajmiri-Gondai S**, Haferkorn K, Voigtmann H, Uhl E. Troponin I as a Predictor of Transcranial Doppler Sonography Defined Vasospasm in Intensive Care Unit Patients After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med*. 2024 Nov;39(11):1138-1145. doi: 10.1177/08850666241253213. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38839250; PMCID: PMC11491041.

11.2 Vorträge und Poster

Tajmiri-Gondai S, Bender M, Stein M, Haferkorn K, Voigtmann H, Uhl E
Der Nutzen von Troponin I zur Prädiktion des Auftretens von Vasospasmen in der transkraniellen Dopplersonographie bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung.

75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC),
Göttingen, 09.06. – 12.06.2024

Tajmiri-Gondai S, Bender M, Uhl E

Troponin I als frühzeitiger Prognoseparameter für das Auftreten von Vasospasmen bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung.

39. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM),
Ludwigsburg, 20.01. – 22.01.2022

Tajmiri-Gondai S, Haferkorn K, Gött H, Stein M, Uhl E, Bender M.

Einfluss der initialen Harnstoff/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei neuro- chirurgischen Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung.

40. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM),
Berlin, 19.01. – 21.01.2023,

Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung und Plexus 2023; 1:10.

Tajmiri-Gondai S, Stein M, Uhl E, Bender M

Troponin I als frühzeitiger Serum-Biomarker zur Prädiktion von dopplersonographischen Vasospasmen und vasospastischen Infarkten bei Patienten mit nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung.

41. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM),
Kassel, 01.02. – 03.02.2024

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Während der Arbeit an dieser Dissertation durfte ich auf den Rückhalt und die Hilfe wichtiger Menschen bauen, denen meine Dankbarkeit gilt. Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Prof. Dr. Uhl für die wissenschaftliche Betreuung und fachliche Unterstützung.

Ebenso gilt ein großer Dank Herrn PD Dr. Bender für die beständige Unterstützung, zuverlässige Hilfe und bedeutende Rolle, die er in meinem gesamten Werdegang eingenommen hat. Zudem danke ich Frau Gisela Dabelow für die regelmäßige und zuverlässige Durchführung der Doppleruntersuchungen, die maßgeblich zur Datengrundlage dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinen Eltern Ghorban-Ali Tajmiri-Gondai und Fahimeh Karimi-Harati danke ich für ihre unerschütterliche Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebenslagen. Meiner Freundin Jasmin Talebi Dangchi danke ich für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre Zuversicht, die mir während dieser Zeit große Kraft und Motivation gegeben hat.