

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Quantitative Auswertung der CT-Perfusion für die  
Diagnostik und Früherkennung zerebraler Ischämien  
durch Vasospasmen bei Patienten mit  
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Lengsfeld, Benno Valentin**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Ernemann  
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Tag der Disputation: 22.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1 Einleitung .....	1
1.1 Einführung in das klinische Bild der Subarachnoidalblutung.....	1
1.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese.....	1
1.1.2 Klinik .....	7
1.1.3 Diagnostik.....	8
1.1.4 Therapie.....	10
1.1.5 Generelle Komplikationen und deren Management .....	11
1.2 Delayed Cerebral Ischemia .....	15
1.2.1 Vasospasmen und DCI .....	15
1.2.2 Pathophysiologie der SAB und Pathogenese der DCI .....	17
1.2.3 Prophylaxe der Vasospasmen und der DCI .....	18
1.2.4 Diagnostik der DCI.....	19
1.2.4.1 Klinische Diagnostik und Ultraschalldiagnostik.....	19
1.2.4.2 CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion .....	20
1.2.4.3 Invasives multimodales Neuromonitoring.....	22
1.2.5 Therapie der DCI .....	22
1.3 Berechnung der physiologischen quantitativen CTP Parameter .....	23
1.4 Fragestellung und Hypothesenformulierung .....	29

2	Material und Methoden.....	31
2.1	Ethikvotum .....	31
2.2	Studienaufbau .....	31
2.2.1	Auswertung von Daten aus dem Zeitraum 2008 - 2013.....	31
2.2.2	Auswertung von Daten aus dem Zeitraum 2016 – 2017 .....	33
2.2.2.1	Auswertung der Daten des neurochirurgischen Monitorings und Vergleich mit den quantitativen CTP Daten .....	35
2.3	Auswertung der CTP Datensätze.....	36
2.3.1	Technische Einstellungen der CTP-Aufnahme und Softwareeinstellungen der retrospektiven Auswertung der Daten von 2008 – 2013 .....	36
2.3.2	Technische Einstellungen der CTP-Aufnahme und Softwareeinstellungen der Auswertung der Daten aus dem Zeitraum 2016 – 2017 .....	37
2.3.3	Definierung der Regions of Interest .....	37
2.4	Datenberechnung und Statistik .....	39
2.4.1	Auswertung der Daten von 2008 – 2013.....	39
2.4.2	Auswertung der Daten von 2016 – 2017.....	40
2.4.3	Neurochirurgisches Monitoring .....	41
3	Ergebnisse .....	43
3.1	Ergebnisse der Auswertung der CTP-Datensätze von 2008–2013....	43

3.2	Ergebnisse der Auswertung der CTP-Datensätze aus dem Zeitraum 2016–2017 .....	55
3.2.1	Ergebnisse der Diagnostik von Tag eins nach SAB und des Follow-up.....	63
3.2.2	Korrelationsberechnung und Vergleich mit multimodaler Diagnostik der neurochirurgischen Intensivstation .....	65
4	Diskussion.....	69
4.1	Quantitative CTP-Daten können durch definierte Grenzwerte eine hilfreiche Stütze in der DCI-Diagnostik sein .....	69
4.2	Unterscheidung von Arealen mit zukünftiger DCI-Entwicklung und ohne DCI anhand quantitativer CTP-Daten an Tag eins nach SAB .....	73
4.3	Multimodale intensivmedizinische Diagnostik und die Korrelation mit den quantitativen Daten der CTP .....	75
4.4	Schlussfolgerung.....	77
5	Zusammenfassung.....	80
6	Tabellenverzeichnis .....	81
7	Abbildungsverzeichnis.....	83
8	Literaturverzeichnis .....	86
9	Erklärung zum Eigenanteil .....	100
10	Danksagung .....	101

## Abkürzungsverzeichnis

AIF.....	<i>Arterial Input Function</i>
ASPECTS.....	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
CBF.....	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CBV.....	<i>Cerebral Blood Volume</i>
CSI.....	<i>Cortical Spreading Ischemia</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
CTA.....	<i>CT-Angiographie</i>
CTP.....	<i>CT-Perfusion, Perfusions-CT</i>
DCI.....	<i>Delayed Cerebral Ischemia</i>
EBI.....	<i>Early Brain Injury</i>
IQR.....	<i>Interquartilsrange</i>
LMCA.....	<i>Left Medial Cerebral Artery</i>
LPR.....	<i>Laktat-Pyruvat-Ratio</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MTT.....	<i>Mean Transit Time</i>
RMCA.....	<i>Right Medial Cerebral Artery</i>
ROI.....	<i>Region of Interest</i>
SAB.....	<i>Subarachnoidalblutung</i>
TCD.....	<i>Transkranielle Dopplersonographie</i>
Tmax.....	<i>Time to Maximum</i>
TTD.....	<i>Time to Drain</i>

TTP ..... *Time to Peak*  
VOF ..... *Venous Output Function*  
WFNS ..... *World Federation of Neurological Surgeons*  
z. B. .... *zum Beispiel*

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung in das klinische Bild der**

### **Subarachnoidalblutung**

#### **1.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese**

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert als Untergruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle und macht 5% aller Schlaganfälle aus. (Etminan et al. 2019; Diener et al. 2019) Sie hat fatale Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten. So kam es zwischen 1960 und 1990 in 32 – 67 % der Fälle zu einem tödlichen Ausgang der Erkrankung. (Hop et al. 1997 Mar) Zwischen den Jahren 2000 und 2008 reduzierte sich die Letalität in den hochentwickelten Industrieländern auf ca. 25 – 35 %. (Feigin et al. 2009) Die Diagnose ist jedoch neben der primär hohen Letalität auch mit schweren neurologischen Komplikationen und Folgeschäden vergesellschaftet. Insbesondere die verzögerte zerebrale Ischämie („delayed cerebral ischemia“, DCI) ist eine bedeutsame Ursache für Morbidität, schwere neurologische Defizite und funktionelle Einbußen der Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. (Francoeur und Mayer 2016) Sie ist nach überstandener SAB und dem Risiko der Nachblutung die häufigste Ursache für ein schlechtes neurologisches Outcome. (Roos, Y B W E M et al. 2000) Somit kommt neben der Diagnostik und Therapie der SAB dem optimalen Management in der Phase der Vasospasmen eine besondere Bedeutung zu.

Die Inzidenz der spontanen Subarachnoidalblutung variiert je nach Region von zwei bis zu 25 Menschen pro 100.000 Einwohnern stark. So ist die Inzidenz in den USA, Finnland und Japan wesentlich höher als in Süd- und Zentralamerika. Die Zahlen schwanken dabei von bis zu 2.5fach höheren Werten (Finnland) bis 2.2fach niedrigeren Werten (Süd- und Zentralamerika) im Vergleich zum Rest der Welt. Weltweit wird von einer durchschnittlichen Inzidenz von ca. neun pro 100.000 Einwohnern ausgegangen. (Rooij et al. 2007) Hughes et al. gehen



aktuell von einer globalen durchschnittlichen Inzidenz von knapp 6,67 pro 100.000 Einwohnern aus. Abbildung 1 zeigt die Inzidenz auf Basis ihrer Datengrundlage aufgeteilt nach WHO-Regionen weltweit. Dabei lassen sich die Regionen mit höherer und niedriger Inzidenz direkt erkennen. (Hughes et al. 2018)

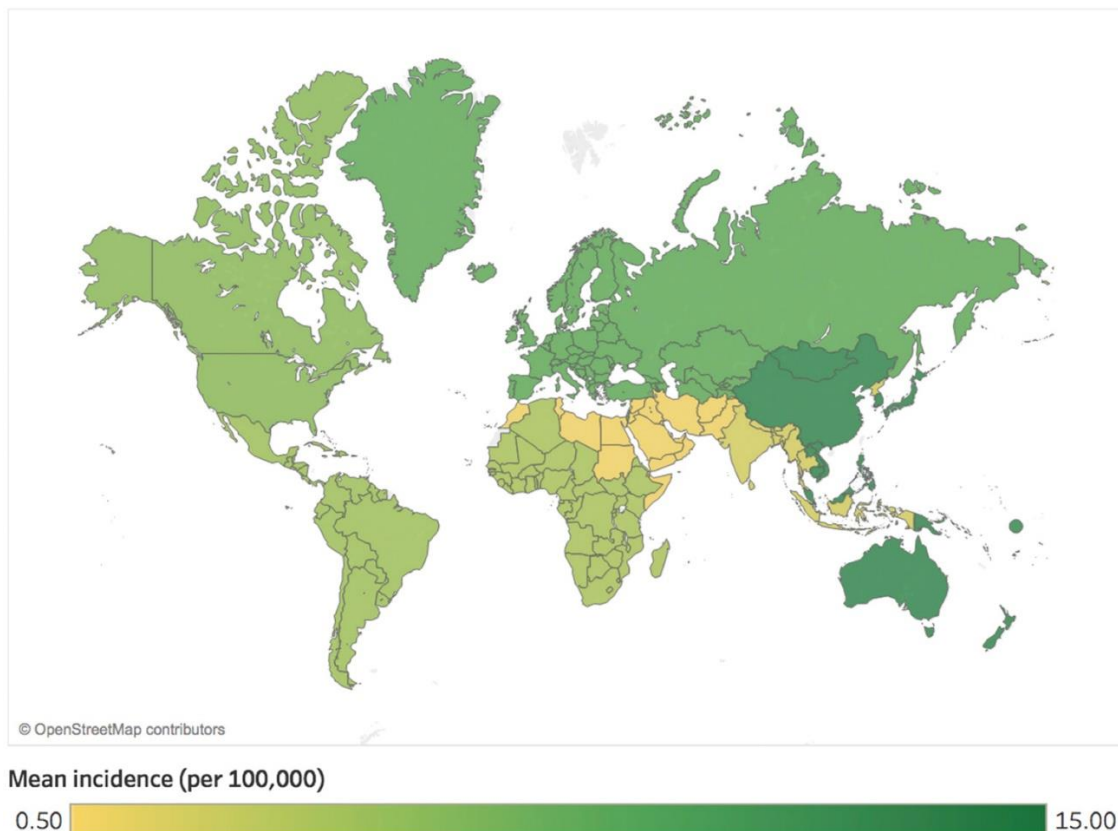


Abbildung 1: Weltkarte mit Darstellung der geschätzten Inzidenz der aneurysmatischen SAB aufgeteilt nach WHO-Regionen (Hughes et al. 2018) Lizenznummer: 4887601355191

Betrachtet man Faktoren, welche das Risiko für eine Subarachnoidalblutung erhöhen, kann keine generelle Aussage über ein erhöhtes Risiko von Frauen gegenüber Männern gemacht werden, da auch hier starke regionale Unterschiede bestehen. (Ingall et al. 2000) Es gibt jedoch Anzeichen dafür, dass die Inzidenz im Alter über 55 Jahren bei Frauen signifikant höher ist als bei Männern (Rooij et al. 2007). Neben dem geschlechtsspezifischen Unterschied scheint vor allem die Höhe des Blutdrucks sowie eine positive Raucheranamnese einen Einfluss auf das Blutungsrisiko zu haben. So sinkt die Inzidenz der

Subarachnoidalblutung mit den durchschnittlichen Blutdruckwerten der Bevölkerung und der sinkenden Prävalenz an Rauchern der entsprechenden Region. Es kam in Europa beispielsweise insgesamt zu einem Rückgang der Inzidenz der SAB von ca. 40% zwischen den Jahren 1980 und 2010. Dies ist wahrscheinlich auch durch den gesellschaftlichen Wandel bedingt, da mit der Abnahme an Rauchern um jeweils ein Prozent auch die Inzidenz der SAB um ca. zwei Prozent sinkt. (Etminan et al. 2019)

Ein häufigeres Auftreten einer spontanen Subarachnoidalblutung bei vorhandener positiver Familienanamnese ist bereits nachgewiesen. (Okamoto et al. 2003) Dies erlaubt jedoch keinen direkten Rückschluss auf eine hauptsächlich genetische Komponente, denn der Großteil der Subarachnoidalblutungen scheint nicht genetischen Ursprungs zu sein. Bei monozygoten Zwillingen wurde lediglich eine Konkordanz von 3,1% diesbezüglich gefunden. (Korja et al. 2010) Es gibt jedoch bereits Nachweise spezifischer Genabschnitte, die mit dem Auftreten intrakranieller Aneurysmen assoziiert sind. (Alg et al. 2013 Jun 4) Neben den bereits genannten Faktoren konnte außerdem ein erhöhtes Risiko für die Subarachnoidalblutung bei exzessivem Alkoholkonsum (relatives Risiko von 2,1) festgestellt werden. (Feigin et al. 2005 Dec)

Ursächlich für die spontane Subarachnoidalblutung ist zu 85% die Ruptur eines zerebralen sackförmigen arteriellen Aneurysmas und der damit verbundene Blutaustritt in die mit Liquor gefüllten Räume. Andere Ursachen sind zu 10 % die perimesenzephalische Subarachnoidalblutung und zu 5 % seltenerere Ursachen wie die arterielle Dissektion, die cerebrale arteriovenöse Malformation oder durale arteriovenöse Fisteln. (van Gijn und Rinkel 2001)

Am häufigsten entstehen mit 35% Aneurysmen im Bereich der Arteria communicans anterior des Circulus arteriosus Willisii. Danach folgen mit 30 % die Arteria carotis interna und deren zugehörige Abgänge, sowie mit 22% die Arteria cerebri media. Seltener entstehen sie im Bereich des posterioren Stromgebiets. Häufig (30%) kommen multiple Aneurysmen vor. (Keedy 2006)

Da der Großteil der Subarachnoidalblutungen durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas entsteht, überschneiden sich also auch die Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung, mit denen, die für die Entstehung eines Aneurysmas ursächlich sind. Die Prävalenz von Aneurysmen in der Allgemeinbevölkerung liegt insgesamt bei ca. 1-2%. (Brown und Broderick 2014; Lawton und Vates 2017) Für deren Entstehung gilt Nikotinabusus generell als Risikofaktor. Hierbei spielt die Hemmung von alpha1-Antitrypsin eine Rolle, was zur Instabilität von Bindegewebe wie der Arterienwand führen kann. Somit stellt auch der generelle alpha1-Antitrypsin Mangel einen Risikofaktor dar. Die arterielle Hypertonie ist ebenfalls nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung einer Subarachnoidalblutung, sondern auch für die ursächliche Entstehung eines Aneurysmas. (Schievink 1997) Neben den umweltbedingten Faktoren sind seltener auch genetische Faktoren ursächlich für das Vorkommen von Aneurysmen. Sie treten familiär gehäuft im Zuge von genetischen Bindegewebserkrankungen auf. Hierzu zählen beispielsweise das Ehlers-Danlos Syndrom, das Marfan-Syndrom oder auch die Neurofibromatose Typ I. (Schievink et al. 1994b; Schievink 1997; Schievink et al. 1994a) Da die Inzidenz familiärer Aneurysmen niedrig ist, spielen sie jedoch eine eher untergeordnete Rolle in der Entstehung. (Gasparotti und Liserre 2005)

Arterielle Aneurysmen treten häufiger intrakraniell auf als in der Peripherie. Die Ursache könnte an einer schwächeren Tunica media und einem Fehlen der elastischen Lamina externa liegen. (Schievink 1997) Pathologische Untersuchungen konnten einen beinahe vollständigen Verlust der Gefäßstruktur und seiner regulären Wandschichtung im Bereich der Aussackung nachweisen. (Schievink 1997; Austin et al. 1993) Dabei reißen Aneurysmen typischerweise im Bereich der Spitze der Vorwölbung. (Schievink 1997) Bezüglich deren Pathogenese existieren vor allem drei Hypothesen. Dazu zählen eine angeborene Schwäche der Tunica media, eine degenerative Veränderung der inneren elastischen Membran und die Kombination beider Ursachen. Insbesondere hämodynamischer Stress kann zu einer degenerativen Veränderung der arteriellen Gefäßwand führen. (Gasparotti und Liserre 2005)

Dieser entsteht besonders im Bereich arterieller Bifurkationen, weshalb der Großteil der intrakraniellen Aneurysmen hier auftritt. (Foutrakis et al. 1999) Das Risiko der Ruptur eines bereits bekannten Aneurysmas ist stark erhöht bei einer Größe über sieben Millimeter. Da die SAB jedoch häufig durch Ruptur eines Aneurysmas kleiner 7 mm oder sogar kleiner 5 mm auftritt, ist eine alleinige Risikobewertung aufgrund der Größe nicht zielführend. (Connolly et al. 2012; Lall et al. 2009)

Die wahrscheinlich umfangreichsten Daten bezüglich nicht rupturierter Aneurysmen liefert die „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms“. Sie untersuchte einerseits Unterschiede hinsichtlich des Rupturrisikos der Aneurysmen zwischen der Gruppe ohne und mit vorbestehender Subarachnoidalblutung. Andererseits wurden die Subgruppen mit konservativer, neurochirurgischer und endovaskulärer Therapie bezüglich des Outcomes nach Größe und Lokalisation der Aneurysmen und des Alters der Patienten untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Risiko der Ruptur bei Patienten ohne vorbestehende SAB stark mit der Größe der Aneurysmen zusammenhängt. Patienten mit vorbestehender SAB wiederum hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Ruptur bei Aneurysmen kleiner 7 mm als die der anderen Gruppe. Die Rupturrate innerhalb von fünf Jahren abhängig von Lokalisation und Größe ist in Tabelle 1 dargestellt. (Wiebers et al. 2003)

*Tabelle 1: Kumulative Rupturrate innerhalb fünf Jahren aufgeteilt nach Größe und Lokalisation der bisher nicht rupturierten Aneurysmen; „Cavernous ACI“ = Pars cavernosa der A. carotis interna; „AC“ = A. communicans anterior & A. cerebri anterior; „MC“ = A. cerebri media; „IC“ = A. carotis interna (ausgenommen pars cavernosa); „Post-P comm“ = A. vertebralis/basilaris, A. cerebri posterior oder A. communicans posterior. (Wiebers et al. 2003)*

	<7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥25 mm
	ohne SAB	mit SAB			
<b>Cavernous ACI (n=210)</b>	0	0	0	3,0%	6,4%
<b>AC/MC/IC (n=1037)</b>	0	1,5%	2,6%	14,5%	40%
<b>Post-P comm (n=445)</b>	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

Als Prädiktor für eine SAB wurden neben der Größe auch die spezifischen Lokalisationen (Spitze der A. basilaris, RR = 2,3; Pars cavernosa der A. carotis interna, RR = 0,15 und A. communicans posterior RR = 2,1) festgemacht. Als Prädiktor für ein schlechtes Outcome konnte für die neurochirurgische wie für die endovaskuläre Therapie eine Größe über 12 mm und die Lokalisation des Aneurysmas in den Gefäßen der posterioren Zirkulation nachgewiesen werden. Das Alter war nur eindeutig für die chirurgische Therapie Risikofaktor für ein schlechtes Outcome. (Wiebers et al. 2003)

Der 2013 erstmals veröffentlichte PHASES Score (Greving et al. 2014) wurde zur Risikoeinschätzung der kumulativen 5-Jahres-Rupturrate entwickelt und beinhaltet als weitere rupturgefährdete Lokalisation das vordere Stromgebiet der A. cerebri anterior und ihrer Abgänge. Das Scoring-System konnte in einer prospektiven Studie durch einen Vergleich mit einer durch Experten eines multidisziplinären Teams erstellten Therapieentscheidung validiert werden. Patienten mit einem PHASES Score <3 wurden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit beobachtet, während die mit einem Score >4 häufiger in die Gruppe der Interventionen eingeteilt wurde. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation nimmt der Anteil der Patienten mit SAB ab einem Score von vier deutlich zu. Die Kriterien des PHASES Scores sind in Tabelle 2 dargestellt. (Bijlenga et al. 2017)

Tabelle 2: Prädiktoren und Kriterien, die für die Berechnung des PHASES Scores mit einfließen, um die Rupturrate innerhalb der nächsten 5 Jahre abzuschätzen. (Bijlenga et al. 2017; Greving et al. 2014)

PHASES Score	
Kriterien	Punkte
<b>Population</b>	
Nordamerika, Europa (exklusive Finnland)	0
Japan	3
Finnland	5
<b>Bluthochdruck</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>Alter</b>	
<70 Jahre	0
≥70 Jahre	1
<b>Aneurysmagröße</b>	
<7,0 mm	0
7,0-9,9 mm	3
10,0-19,9 mm	6
≥20,0 mm	10
<b>Vorbestehende SAB durch anderes Aneurysma</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>Aneurysmalokalisation</b>	
A. carotis interna	0
A. cerebri media	2
A. cerebri anterior/A. communicans posterior/Posteriore Zirkulation	4

### 1.1.2 Klinik

Klinisch präsentiert sich ein Patient mit Subarachnoidalblutung typischerweise mit sehr starken Kopfschmerzen, den stärksten, die ihm bisher bekannt waren. Diese treten bei bis zu 80% der Patienten mit SAB auf und erscheinen häufig sehr plötzlich und mit maximaler Intensität, als sogenannte Donnerschlag- oder Vernichtungskopfschmerzen. Andere häufig auftretende Symptome können Übelkeit und Erbrechen, Bewusstseinsstörungen bzw. Bewusstlosigkeit oder eine Nackensteifigkeit sein. Bis zu 15% der Patienten erreichen nicht mehr die Notaufnahme oder eine andere klinische Versorgung, da sie bereits vorher

versterben. (Connolly et al. 2012; Fontanarosa 1989) Die Symptomatik der SAB kann jedoch stark variieren und sich weniger eindeutig präsentieren. So kommt es in der Notaufnahme bei ca. fünf Prozent der Patienten zu Fehldiagnosen. (Diener et al. 2019; Vermeulen und Schull 2007) Hier sind besonders Patienten mit milder klinischer Symptomatik und einer niedrigen Graduierung betroffen (siehe 1.1.3; Tabelle 3). Diese haben bei korrekter Diagnose und Therapie ein exzellentes Outcome, das sich durch die Fehldiagnose jedoch massiv verschlechtert (91% vs. 53%). (Mayer et al. 1996) Bei 10 – 43% der Patienten kommt es im Zeitraum von ca. 14 Tagen vor der eigentlichen SAB zu einem sogenannten „Sentinel-Kopfschmerz“ (Wächterkopfschmerz). Dieser scheint durch eine Mikroblutung aus dem bestehenden Aneurysma zu entstehen. Er kann jedoch auch ohne ein solches Korrelat wie die Mikroblutung auftreten. (Connolly et al. 2012; Falco 2004; Polmear 2003)

### **1.1.3 Diagnostik**

Die primäre Diagnostik erfolgt nach klinischer Untersuchung durch eine native kraniale CT (Computertomographie). Es hat sich gezeigt, dass deren Sensitivität und Spezifität, sowie positiver und negativer prädiktiver Wert bei 100% liegt, wenn dieses innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn des Kopfschmerzereignisses durchgeführt und von einem qualifizierten Radiologen bewertet wird. (Rinkel 2016; Perry et al. 2011) Auch an nichtakademischen Krankenhäusern konnte ein negativ prädiktiver Wert von 99,9% nachgewiesen und somit die Genauigkeit der modernen CT-Diagnostik in dieser Hinsicht bestätigt werden. (Rinkel 2016; Blok et al. 2015) Bei negativem CT-Befund und einem Zeitpunkt von über sechs Stunden nach Beginn des Kopfschmerzereignisses sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, da die Sensitivität der CT-Diagnostik mit steigender Dauer abnimmt. Ist das Ergebnis der Lumbalpunktion ebenfalls negativ, kann eine SAB mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Ein positives Ergebnis muss jedoch kritisch überdacht werden, da die Liquor-Probe durch Blutkörperchen aus dem Einstichkanal verunreinigt sein kann. Deshalb ist für den Nachweis der SAB nur die durch Bilirubin verursachte Xanthochromie des Probenüberstands nach

Zentrifugation entscheidend. (Diener et al. 2019; Linn et al. 2005; Macdonald und Schweizer 2017) Der Ausschluss der Xanthochromie kann visuell erfolgen und muss nur bei positivem visuellem Befund durch die Spektrometrie quantifiziert werden. (Linn et al. 2005; Diener et al. 2019) Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass die Sensitivität bei visueller Beurteilung der Probe der Lumbalpunktion zu niedrig und ein Ausschluss nur mithilfe der Spektrometrie sicher möglich ist. (Macdonald und Schweizer 2017; Arora et al. 2010)

Nach Diagnosestellung einer SAB können Aneurysmen als Blutungsquelle durch die CT-Angiographie (CTA) ab einer Größe von zwei Millimetern zuverlässig dargestellt werden. Sie liefert verlässliche Daten zum Ausschluss von Aneurysmen als Blutungsquelle bei nachgewiesener perimesenzephaler Blutung oder ohne Blutungsnachweis in der nativen CT. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bleibt jedoch weiterhin Goldstandard für den Ausschluss sowie für die Darstellung der Aneurysmen und deren anatomischer Details, auch für die damit verbundene weitere Therapieplanung. (Lawton und Vates 2017; Agid et al. 2010) Aufgrund der diagnostischen Wertigkeit der CTA wird heutzutage häufig zum Zeitpunkt der nativen CT parallel bereits eine CTA durchgeführt. (Lawton und Vates 2017)

Die diagnostizierte SAB kann anhand der klinischen Symptomatik bei Aufnahme nach der bereits seit 1968 bestehenden Klassifikation von Hunt und Hess in fünf Schweregrade eingeteilt werden. Sie erlaubt neurologische Langzeitprognosen anhand der jeweiligen Stadien. Eine weitere Klassifikation ist die Einteilung nach der „World Federation of Neurological Surgeons“ (WFNS). Beide sind in Tabelle 3 dargestellt. (Diener et al. 2019; Hunt und Hess 1968)



Tabelle 3: Klinische Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt und Hess sowie anhand der WFNS-Klassifikation. Tabelle nach Diener et al. 2019; Hunt und Hess 1968

Hunt und Hess Grad	Klinische Charakteristik	WFNS-Grad	Glasgow-Coma-Scale	Motorisches Defizit oder Aphasie
I	Asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus	1	15	Nicht vorhanden
II	Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalzeichen außer Hirnnervenausfälle	2	13-14	Nicht vorhanden
III	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte ZNS-Fokalzeichen	3	13-14	Vorhanden
IV	Sopor, vegetative Störungen, mäßige bis schwere ZNS-Fokalzeichen	4	7-12	Nicht vorhanden oder vorhanden
V	Koma, Einklemmungszeichen	5	3-6	Nicht vorhanden oder vorhanden

#### 1.1.4 Therapie

Zur Versorgung des Aneurysmas stehen das neurochirurgische Clipping und endovaskuläre Verfahren zur Verfügung. Ziel beider Interventionen ist die möglichst vollständige Abtrennung des Gefäßsacks vom Blutstrom unter Erhaltung des arteriellen Gefäßverlaufs. Sie sollte spätestens innerhalb der ersten 72 Stunden nach Erstereignis durchgeführt werden, um das Risiko der Nachblutung möglichst gering zu halten. Nachdem für lange Zeit nur das Clipping als Therapie zur Verfügung stand, haben sich mittlerweile endovaskuläre Verfahren als alternative Therapie etabliert. (Grasso et al. 2017; van der Schaaf et al. 2005) Besonders die „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) hat 2005 eine signifikant bessere Überlebensrate der Coiling-Gruppe gegenüber der Clipping-Gruppe nach einem Jahr feststellen können. Der frühe Vorteil in der Überlebensrate hielt sich auch bei einem Vergleich nach sieben Jahren. Gleichzeitig hatten die Patienten ein niedrigeres Risiko für epileptische Anfälle, jedoch ein höheres Nachblutungsrisiko. Als Limitation der Studie muss jedoch festgehalten werden, dass nur ein kleiner Teil der möglichen Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurde. Der Großteil wurde direkt

endovaskulär oder chirurgisch behandelt. Dadurch entstand eine Studienpopulation, bei der 88% dem WFNS-Grad 1-2 zuzuordnen waren und nur wenige große Aneurysmen der vorderen Zirkulation vorkamen. Auch Aneurysmen der A. cerebri media waren unterrepräsentiert, da sie meist direkt neurochirurgisch therapiert wurden. (Molyneux et al. 2005) Der Überlebensvorteil der Coiling-Gruppe der ISAT-Studie konnte auch nach zehn Jahren in der Kohorte der Patienten aus Großbritannien bestätigt werden. Trotz häufigerer Nachblutungen blieb die Gesamtmortalität der Coiling-Gruppe niedriger. (Molyneux et al. 2015) Ein Vergleich des „Barrow Ruptured Aneurysm Trials“ (BRAT) nach sechs und nach zehn Jahren zeigte einen signifikanten Unterschied in der vollständigen Ausschaltung der Aneurysmen zum Vorteil des Clippings. Nach sechs Jahren wurde bei keinem der Patienten der Coiling-Gruppe eine Nachblutung festgestellt, jedoch war die Rate der notwendigen Nachbehandlungen hier höher. Nach zehn Jahren kam es bei zwei Patienten der Coiling-Gruppe zur Nachblutung. Im Bereich des posterioren Stromgebiets konnte ein Vorteil des Coilings gegenüber dem Clipping bestätigt werden. Im Bereich des anterioren Stromgebiets konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. (Spetzler et al. 2015; Spetzler et al. 2019) Jiang et al. kommen in einer aktuellen Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied im Risiko für ein schlechtes Outcome zwischen Clipping und Coiling rupturierter Aneurysmen bestehe. Bei alleiniger Betrachtung von randomisiert kontrollierten Studien habe das Clipping jedoch ein höheres Risiko für ein schlechtes Outcome. (Jiang et al. 2020)

Grundsätzlich kann man sagen, dass eine Behandlung in Zentren mit über 100 Fällen erfolgversprechender ist. Dies zeigt sich an einer niedrigeren Todesfallrate und einer höheren Entlassquote. (Rinkel 2016)

#### **1.1.5 Generelle Komplikationen und deren Management**

Kurz nach dem Erstereignis (2-12 Stunden) ist das Risiko einer erneuten Blutung am höchsten. Sie tritt bei 4 bis 13,6% der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Dabei ist eine frühe Nachblutung mit einem schlechteren Outcome

vergesellschaftet als eine Nachblutung zu einem späteren Zeitpunkt (Cha et al. 2010). Deshalb sollte die Zeit bis zur definitiven Versorgung des Aneurysmas möglichst kurz sein. Die Okklusion innerhalb einer Stunde auf Basis einer 24-Stunden-Versorgung durchzuführen, bringt jedoch nur in wenigen Fällen einen Vorteil und der Nutzen hinsichtlich eines besseren Outcomes ist ungewiss (Tack et al. 2019). Um die Zeit bis zur Ausschaltung des Aneurysmas zu überbrücken, müssen beeinflussbare Risikofaktoren für eine Nachblutung therapiert werden. Entscheidend hierfür ist die Blutdruckkontrolle und ein Vermeiden hoher Spitzenwerte (Ohkuma et al. 2001). Eine einheitliche Empfehlung bezüglich eines Grenzwerts und spezifischer Wirkstoffe, die hinsichtlich des Outcomes untersucht wurden, existiert jedoch nicht. Hier muss ein Mittelweg gefunden werden, der das Risiko der Nachblutung minimieren und gleichzeitig das Risiko einer zerebralen Minderperfusion oder gar Ischämie nicht erhöhen sollte. Die „American Stroke Association“ gibt als Empfehlung einen maximalen systolischen Blutdruck von 160 mmHg an. (Connolly et al. 2012) In einer retrospektiven Studie konnte ein Vorteil bezüglich des frühen Nachblutungsrisikos unter einer aggressiven Blutdrucktherapie auf einen systolischen Wert von 120 +/-20 mmHg festgestellt werden. Damit konnte diese Komplikation allerdings auch nicht gänzlich beseitigt werden und eine Betrachtung hinsichtlich des Risikos der zerebralen Minderperfusion wurde nicht durchgeführt. (Rinkel 2016; Oheda et al. 2015)

Wenn ein größeres Zeitfenster zur Aneurysmaversorgung überbrückt werden muss, kann für eine Dauer von maximal 72 Stunden die Gabe von Antifibrinolytika wie beispielsweise Tranexamsäure erwogen werden. (Connolly et al. 2012; Rinkel 2016) Eine generelle Gabe reduziert zwar das Risiko der Nachblutung, verbessert jedoch nicht nachweislich das klinische Outcome (Baharoglu et al. 2013). Dies kann durch ein erhöhtes Risiko für einen Hydrozephalus, eine DCI und Vasospasmen (Kassell et al. 1984) und durch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Venenthrombosen erklärt werden. (Rinkel 2016) Ein früher Einsatz im Bereich des Zeitraums mit hohem Risiko für eine Nachblutung (<72 Stunden), bevor das Risiko für Vasospasmen ab Tag vier steigt, kann deshalb

sinnvoll sein. (Starke et al. 2008) Eine generelle Empfehlung für den Einsatz von Tranexamsäure gibt es aber noch nicht. (Rinkel 2016) Momentan (März 2020) steht noch eine randomisierte prospektive Multicenter-Studie in den Niederlanden im Hinblick auf den sehr frühen Einsatz (<24 Stunden) von Tranexamsäure aus. (Post et al. 2020)

Eine weitere häufige Komplikation ist die Entstehung eines Hydrozephalus, welche vor allem Auswirkungen auf das neurologische Outcome haben kann. Er tritt in den ersten drei Tagen nach SAB bei ca. 20 % der Patienten auf und bei 10-20% als chronische Form nach 14 Tagen. Die Therapie kann durch eine Ventrikeldrainage beim Okklusionshydrozephalus oder eine Lumbaldrainage beim Hydrozephalus malresorptivus erfolgen. Bei persistierendem Hydrozephalus malresorptivus existiert mit dem ventrikuloperitonealen Shunt eine dauerhafte Therapieoption. Der Hydrozephalus geht dabei nicht zwingend mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einher. (Chen et al. 2017; Hufschmidt et al. 2017)

Weitere Komplikationen im Erkrankungsverlauf sind Elektrolytstörungen wie eine Hypo- oder Hypernatriämie, neurokardiogene Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und eine neurogene Herzinsuffizienz sowie das Auftreten von Hirnödemen. Dieses kann Folge des erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP) durch den Blutaustritt sein. Weitere Ursachen sind die zerebrale Ischämie und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Mocco et al. 2007). Zusätzlich treten häufig epileptische Anfälle auf. Diese können früh entstehen und dabei zu einer fälschlicherweise hohen klinischen Schweregradeinteilung der SAB führen, obwohl sie im Vergleich mit höhergradigen SAB ein signifikant besseres Outcome zeigen (Fung et al. 2015). Eine hohe Zahl von Anfällen im Verlauf geht jedoch mit einem schlechteren kognitiven und funktionellen Outcome nach drei Monaten einher (Marchis et al. 2016). (Hufschmidt et al. 2017)

Eine generelle intrakranielle Drucksteigerung auf über 20mmHg tritt in etwa bei jedem zweiten Patienten nach SAB auf. Sie ist auch häufig bei Patienten mit einer anfänglich niedrigen Schweregradeinteilung. (Heuer et al. 2004) Als Therapie

kommen, neben der medikamentösen Behandlung und Allgemeinmaßnahmen, die primäre oder sekundäre Craniektomie in Frage. Gerade bei hohen Schweregraden ist die medikamentöse Therapie häufig erfolglos, eine Craniektomie kann das Langzeit-Outcome bei therapierefraktärem, erhöhten ICP verbessern. (Kolias et al. 2013) Empfehlungen bezüglich der ICP-Einstellung von Patienten mit SAB sind meist abgeleitet von Erfahrungen und Studien bei Patienten mit traumatischem Hirnschaden. So ist in diesem Zusammenhang ein maximaler ICP von 20 mmHg und ein zerebraler Perfusionsdruck von 50-70 mmHg empfehlenswert. (Macdonald und Schweizer 2017) Zu der allgemeinen Therapie eines erhöhten ICP zählen eine ausreichende Sedierung und Analgesie, eine milde Hyperventilation und eine Verbesserung des venösen zerebralen Abflusses. Zu den spezifischeren Maßnahmen gehören die Therapie mit Mannitol, Infusion von hypertoner Kochsalzlösung, die therapeutische Hypothermie und die Barbituratnarkose. Auch diese Maßnahmen stammen aus Daten von Patienten mit traumatischer Hirnschädigung. Hinsichtlich des klinischen Outcomes können im Speziellen bei Patienten mit aneurysmatischer SAB nur bedingt evidenzbasierte Empfehlungen gegeben werden. So kann die Infusion hypertoner Kochsalzlösungen und die sekundäre Cranieektomie das klinische Outcome verbessern. Die Barbituratnarkose kann aufgrund fehlender Datenlage und bekannter Nebenwirkungen nicht generell empfohlen werden. (Mak et al. 2013) Auch eine Hyperventilation ist wegen der physiologischen zerebro-vaskulären Reaktion auf eine Hypokapnie kritisch zu bewerten. Gerade die Auswirkung auf Hirnregionen, die sowieso bereits geschädigt sind, ist nicht unmittelbar abzuschätzen. (Coles et al. 2007) Eine ausgeglichene Normoventilation mit einem arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruck von 35-40 mmHg erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll und ist neben einer Kopf-Hochlagerung von 30-45° sehr einfach durchzuführen und gleichzeitig nebenwirkungsarm. (Oliveira Manoel et al. 2016)

Überstehen Patienten die initiale Blutung und das Risiko der Nachblutung, besteht mit Vasospasmen und der verzögerten zerebralen Ischämie ein sehr großes Risiko für ein schlechtes Outcome und neurologische Einbußen. Deren

Prävention, Diagnostik und Therapie im Verlauf ist anspruchsvoll und aufwändig. Ein entsprechendes Management der Intensivstation kann das Outcome der Patienten damit jedoch stark beeinflussen. (Francoeur und Mayer 2016) Eine Aufarbeitung dieser Thematik erfolgt aufgrund der Komplexität deshalb in einem eigenen Abschnitt.

## **1.2 Delayed Cerebral Ischemia**

### **1.2.1 Vasospasmen und DCI**

Vasospasmen der großen zuführenden zerebralen Arterien treten bei bis zu 70% der Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung auf (Brathwaite und Macdonald 2014). Am häufigsten entstehen sie ungefähr zwischen Tag 4 und 14 nach initialer Blutung, erreichen den Höhepunkt zwischen Tag 6 und Tag 10 und bilden sich zumeist spontan nach ca. zwei bis drei Wochen zurück (Brathwaite und Macdonald 2014). Das Risiko für Vasospasmen korreliert dabei unter anderem mit der Menge des Bluts im Subarachnoidalraum (Reilly et al. 2004). Darauf basierend wurde bereits 1980 die sogenannte Fisher Skala entwickelt, die den Zusammenhang von Blut im Subarachnoidalraum und dem Risiko der Entstehung von Vasospasmen darstellt. Fisher et al. fanden vier Gruppen, von denen gerade die Gruppe mit Blutauflagerungen (>1mm) in der interhemisphärischen Fissur oder der Inselzisterne schwere Vasospasmen mit neurologischer Symptomatik entwickelte (Fisher et al. 1980). Die Skala wurde im Laufe der Zeit überarbeitet und eine modifizierte Fisher Skala veröffentlicht. Dabei wird neben dem Blut im Subarachnoidalraum noch ein Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung bewertet (Frontera et al. 2006).

Vasospasmen wurden lange als Hauptursache oder gar Synonym für die DCI verwendet, da sie im gleichen Zeitraum, gerade zwischen Tag vier und Tag zehn nach SAB, am häufigsten auftreten (Rinkel 2016). Ein bedeutsamer Faktor in der Pathogenese der Vasospasmen scheinen kaskadenartige Abläufe zu sein, die durch Abbauprodukte des Hämoglobins im Subarachnoidalraum in Gang gesetzt werden. Dabei spielt neben dem durch Sauerstoffradikale verursachte Endothelschaden und der damit verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid

(NO) in den Gefäßen auch eine gesteigerte Entzündungskaskade und die Freisetzung von Endothelin 1 eine Schlüsselrolle. Dessen Konzentration steigt mit dem Vorkommen von Oxyhämoglobin im Subarachnoidalraum an und damit auch der vaskuläre Muskeltonus. Dieser Mechanismus scheint einen großen Effekt zu haben, da durch die Gabe eines Endothelin-1-Rezeptorantagonisten eine signifikante Reduktion von schweren Vasospasmen erreicht werden konnte. Diese effiziente Therapie der Vasospasmen besserte das klinische Outcome jedoch nicht (Macdonald et al. 2011). Die Pathogenese der DCI bzw. einer neurologischen Verschlechterung im Verlauf scheint also wesentlich komplexer und vielfältiger zu sein und nicht allein durch Vasospasmen der großen arteriellen Gefäße erklärt werden zu können. (Brathwaite und Macdonald 2014; Pluta et al. 2009) Es kommt bei Patienten mit schweren Vasospasmen in 50 % zu neurologischen Defiziten, sodass durchaus ein deutlicher Zusammenhang zwischen Vasospasmen und der DCI besteht. Genauso können jedoch Patienten mit schweren Vasospasmen gar nicht symptomatisch werden oder bereits Defizite beim Auftreten von milden Vasospasmen erleiden. Das Auftreten und die Auswirkungen von Vasospasmen sind somit vielfältig und nicht direkt abzusehen. Sie treten neben den großen Arterien auch im Bereich der Arteriolen auf. (Connolly et al. 2012)

Aufgrund des gemeinsamen Vorkommens von Vasospasmen und der DCI kam es in der Literatur häufig zu einer Verwendung als Synonym. Mit der folgenden 2010 vorgeschlagenen Definition der DCI soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass Vasospasmen und DCI sich nicht gegenseitig bedingen und es soll eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Studien ermöglicht werden. So ist eine DCI definiert als fokalneurologisches Defizit wie eine Hemiparese, Aphasie, Hemianopsie oder ein Neglect. Auch zählt hierzu die Abnahme des GCS um zwei Punkte. Sie muss mindestens eine Stunde andauern, darf nicht kurz nach der Aneurysmaversorgung durch Clipping oder Coiling aufgetreten sein und nicht durch andere Ursachen erklärt werden können. Ein zerebraler Infarkt durch eine DCI ist definiert durch den Nachweis in der CT oder MRT (Magnetresonanztomographie) innerhalb von sechs Wochen nach SAB und darf

nicht innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Clipping oder Coiling aufgetreten sein. (Vergouwen et al. 2010)

### **1.2.2 Pathophysiologie der SAB und Pathogenese der DCI**

Moderne Studien gehen mittlerweile von einem vielfältigen Entstehungsmodell der DCI aus. Vasospasmen sind dabei nur ein - wenn auch bedeutsamer - Teil in der komplexen Pathogenese. Vermutet wird ein Zusammenspiel von Kaskaden und Prozessen, die bereits mit dem Beginn der SAB in Gang gesetzt werden. Durch die Blutung selbst kann es zu einem starken plötzlichen Anstieg des ICP und damit einer massiven Verminderung des CBF (Cerebral Blood Flow) kommen. Dies kann zu einer transienten globalen Ischämie führen, die für eine initiale Bewusstlosigkeit verantwortlich sein kann. Sie ist aber auch neben weiteren Faktoren wie einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, oxidativem Stress, einer Ödembildung und inflammatorischer Kaskaden mitverantwortlich für die sogenannte frühe Hirnschädigung (Early Brain Injury = EBI). Diese beschreibt als Oberbegriff verschiedene Mechanismen, die in der frühen Phase der SAB (<72 Stunden) zu einer Schädigung des Gewebes führen. Sie wird als ein weiterer Teil der Pathogenese der DCI gesehen. (Brathwaite und Macdonald 2014; Francoeur und Mayer 2016; Oliveira Manoel et al. 2016)

Weitere Faktoren sind Mikrothromboembolien, die Mikrovaskuläre Konstriktion und die kortikal streuende Ischämie (Cortical Spreading Ischemia = CSI). Mikrothromboembolien wurden gehäuft bei Patienten mit DCI in Autopsien sowie in transkraniellen Doppleruntersuchungen gefunden. Durch die SAB kommt es zu einer gesteigerten Aktivität der Gerinnungskaskade. Als Ursache hierfür wird eine Zerstörung der Glykokalix des Endothels diskutiert. Die kortikal streuende Ischämie resultiert aus einer kortikal streuenden Depolarisation. Diese beschreibt eine Welle, die sich über die graue Substanz des zentralen Nervensystems ausbreitet und im gesunden Hirngewebe, durch einen nachlassenden Gefäßtonus, eine transiente Hyperperfusion verursacht. In geschädigtem Gewebe wie bei der SAB entsteht jedoch durch die gestörte Autoregulation eine



schwere Hypoperfusion, die sich im Sinne einer CSI ausbreitet. (Brathwaite und Macdonald 2014; Chugh und Agarwal 2019; Dreier 2011)

### **1.2.3 Prophylaxe der Vasospasmen und der DCI**

Das Management der Vasospasmen und der DCI umfasst verschiedene Maßnahmen bezüglich der Diagnostik und der Prophylaxe. Medikamentöse Therapien für die Prävention von Vasospasmen und der Entstehung einer DCI wurden bereits vielfältig durch randomisierte, kontrollierte Studien untersucht. In diesen zeigten sich hauptsächlich negative Ergebnisse hinsichtlich einer signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes. Beispiele dafür sind die Therapie mit Clazosentan (Endothelin-Rezeptorantagonist) (Macdonald et al. 2011; Macdonald et al. 2012), Aspirin (van den Bergh et al. 2006), Simvastatin (STASH-Trial) (Kirkpatrick et al. 2014) und Magnesium (Mees et al. 2012). (Francoeur und Mayer 2016)

Methylprednisolon kann theoretisch aufgrund der vermuteten inflammatorischen Kaskade in der Pathogenese der DCI einen Benefit liefern. Es zeigte sich ein verbessertes funktionelles Outcome nach einem Jahr, ohne Unterschied hinsichtlich dem Auftreten von Vasospasmen und cerebralen Infarkten (Gomis et al. 2010). (Veldeman et al. 2016) Auch bezüglich Erythropoetin scheint die Datenlage für einen möglichen Benefit zu sprechen, eindeutige Hinweise auf ein verbessertes klinisches Outcome fehlen jedoch noch. (Turner et al. 2010) Einen Erfolg könnte laut einer Metaanalyse von Studien aus den Jahren 2009-2017 Cilostazol bringen. Cilostazol reduzierte demnach das Risiko für schwere Vasospasmen, für zerebrale Infarkte und für ein schlechtes Outcome. (Saber et al. 2018)

Als einziges Medikament mit einem mehrfach nachgewiesenen Benefit bezüglich des Outcomes wird Nimodipin bereits seit Jahren in der klinischen Routine eingesetzt. Es hat nicht nur einen Effekt auf Vasospasmen und den Ausgang der DCI, sondern es konnte auch eine Wirkung auf die CSI und Umwandlung in CSH = cortical spreading hyperaemia im Tierversuch nachgewiesen werden (Dreier et

al. 1998; Brathwaite und Macdonald 2014). Eine weitere Maßnahme ist die konsequente Therapie mit kristalloiden Infusionslösungen, um einen euvolämen Zustand zu sichern und eine Hyponatriämie zu vermeiden. (Francoeur und Mayer 2016)

## **1.2.4 Diagnostik der DCI**

### *1.2.4.1 Klinische Diagnostik und Ultraschalldiagnostik*

Die primäre Diagnostik einer DCI sollte durch eine neurologische Untersuchung sichergestellt werden. Bei wachen Patienten kann sie sehr zuverlässig eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nachweisen. Gerade bei Patienten, die stark von der SAB beeinträchtigt und möglicherweise komatös und beatmet sind, können jedoch in der klinischen Untersuchung Hinweise auf eine DCI fehlen. (Francoeur und Mayer 2016) In solchen Fällen sind technische Messverfahren zur Abschätzung der Hirnperfusion notwendig.

Mit dem transkraniellen Doppler-Ultraschall (TCD) ist eine schnelle Untersuchung am Patientenbett möglich, die ohne Strahlenbelastung und kostengünstig durchführbar ist. Aufgrund der einfachen Modalität wird sie als primäre funktionelle Diagnostik und Überwachung der Vasospasmen täglich, meist ab Tag drei, durchgeführt. Dabei korreliert die Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media mit der Schwere der Vasospasmen. Werte von 120 – 180 cm/s sprechen für ein mittleres und Werte von über 180 bzw. 200 cm/s sprechen dabei für ein hohes Vasospasmusrisiko, sodass weitere Diagnostik notwendig ist. (Francoeur und Mayer 2016; Oliveira Manoel et al. 2014) Der Nachweis der Flussbeschleunigung erfolgt zwar zur Risikoabschätzung bezüglich einer DCI, sie kann jedoch nicht als alleinige Maßnahme zur Beurteilung herangezogen werden. So kann es bei Patienten, die eine DCI entwickeln, vorkommen, dass die Grenze von 120 cm/s im TCD gar nicht überschritten wird (Carrera et al. 2009). (Francoeur und Mayer 2016) Gleichzeitig kann es bei der TCD-Untersuchung zu falsch negativen Werten kommen (Washington und Zipfel 2011).

#### 1.2.4.2 CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion

Besteht der stärkere Verdacht auf eine drohende DCI durch eine neurologische Verschlechterung oder schwere Vasospasmen mit Flussbeschleunigung, kann durch multimodale CT-Aufnahmen eine genauere Diagnostik erfolgen. Da die DCI eine Diagnose ist, bei der andere Ursachen für das neurologische Defizit ausgeschlossen werden müssen, eignet sich das native cranielle CT zum Ausschluss bereits demarkierter Infarkte, eines neu aufgetretenen Hydrocephalus, einer Nachblutung oder von Ödemen. Für die Diagnostik der Vasospasmen eignet sich als nicht-invasive Alternative zur konventionellen Angiographie die CTA. Sie bleibt der Angiographie jedoch unterlegen, da große Gefäße häufig in ihrem Durchmesser als zu niedrig eingeschätzt werden und die Graduierung der Vasospasmen fehlerhaft sein kann. (Washington und Zipfel 2011; Oliveira Manoel et al. 2014)

Für die CT-Angiographie wird ein intravenöser Kontrastmittelbolus injiziert und die Messserie des Spiral-CTs wird durch Überschreiten einer festgelegten Kontrastmittelschwelle ausgelöst. Hierfür wird als Trigger eine Region of Interest (ROI) zumeist im Aortenbogen platziert. Kurz danach startet der CT-Scanner die Aufnahme über den zu untersuchenden Bereich. Durch die Kontrastmittelverteilung in den Gefäßen kann der arterielle Gefäßverlauf zumeist in der früharteriellen Phase inklusive Gefäßdurchmesser auch dreidimensional dargestellt und beurteilt werden. Somit können Aneurysmen detektiert und Vasospasmen durch einen verringerten Durchmesser erkannt werden. (Pomerantz et al. 2006; Wannamaker et al. 2019)

Für die CT-Perfusion (CTP) wird ebenfalls ein Kontrastmittelbolus intravenös injiziert. Dabei wird nach einer festgelegten zeitlichen Verzögerung eine repetitive Messserie über einen definierten Bereich zur Darstellung der Perfusion des Hirnparenchyms gestartet. Durch Messung der Kontrastmittelanflutung, Verteilung im Gewebe und Abfluss kann wie bei der gewöhnlichen Schlaganfalldiagnostik eine Perfusionsstörung des Gewebes dargestellt werden. Die Auswertung erfolgt dabei qualitativ mithilfe berechneter Farbkarten im relativen Vergleich der unterschiedlichen Gefäßterritorien. Die Farbkarten

ermöglichen eine schnelle Visualisierung und Darstellung der Verteilung der quantitativ gemessenen Werte. Da es keine einheitlichen quantitativen Grenzwerte gibt, erfolgt die Auswertung der Farbkarten relativ im Seitenvergleich durch qualifizierte Radiologen. (Pomerantz et al. 2006; Wannamaker et al. 2019)

Die CTP hat sich über die Jahre zu einem verwendbaren Tool hinsichtlich der DCI Diagnostik entwickelt. Es gibt mittlerweile viele Studien, die den Einsatz bei einer vorhandenen klinischen neurologischen Verschlechterung, die im Zeitraum von Tag 4-14 nach SAB-Ereignis auftritt, untersucht haben. Dabei zeigte sich, dass mit dem Nachweis einer Abnahme des CBF und einer Zunahme der MTT (Mean Transit Time) zwischen Patienten mit und ohne DCI unterschieden werden kann. Bei den Werten des CBV (Cerebral Blood Volume) konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden und für Werte der TTP (Time to Peak) gab es bislang wenig Daten. Frühe CTP-Aufnahmen innerhalb der ersten 72 Stunden konnten bisher keine prognostisch wertvollen Daten bezüglich einer folgenden DCI liefern. (Oliveira Manoel et al. 2014; Cremers et al. 2014; Sun et al. 2013) Aktuelle Studien geben Hinweise darauf, dass in der CTP in der frühen Phase nach SAB (innerhalb der ersten 24 bzw. 72 Stunden nach Ereignis) Unterschiede hinsichtlich der TTP bzw. der T<sub>max</sub> (Time to Maximum) sichtbar sein können. (Dong et al. 2019; Fragata et al. 2019) Es wurde bei abweichenden TTP-Werten eine Korrelation mit einem schlechteren klinischen Outcome drei Monate nach SAB-Erstereignis gefunden. (Fragata et al. 2019) Mit der Erhöhung der T<sub>Max</sub> über 2,240s wurde ein möglicher Prädiktor für die Entstehung einer DCI diskutiert. (Dong et al. 2019) Weitere Hinweise und quantitative Schwellenwerte lieferte eine Studie, die CTP-Daten vom dritten Tag nach SAB mit dem Ereignis einer späteren DCI und dem klinischen Outcome verglich. Hier zeigte sich besonders in der Time to drain (TTD), aber auch in den anderen Parametern eine Assoziation mit dem Auftreten einer DCI, jedoch nicht mit dem klinischen Outcome. (Malinova et al. 2019) Sinnvoll erscheint die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs der individuellen Perfusionsparameter für eine Prognose der DCI. Ein Vergleich der CTP Daten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach SAB, am vierten Tag und am siebten Tag erhoben wurden, zeigte besonders

Unterschiede in der CBF, der relativen CBF und der deltaMTT zwischen der DCI- und der non-DCI-Gruppe. Die Werte unterschieden sich zwischen dem vierten und siebten Tag nicht mehr wesentlich. (Shi et al. 2020) So scheint die CTP bezüglich der Prognose der DCI in Zukunft einen Beitrag leisten zu können. Problematisch ist dabei eine mögliche fehlende Vergleichbarkeit, wenn Scanner-Unterschiede oder Unterschiede in der Datenrekonstruktion bestehen (Oliveira Manoel et al. 2014).

#### *1.2.4.3 Invasives multimodales Neuromonitoring*

Bezüglich der Diagnostik und Früherkennung der DCI bei Patienten mit einem schweren Verlauf spielt zusätzlich das invasive Neuromonitoring (multimodales Monitoring) eine weitere Rolle. Hierbei werden über entsprechende Sonden und Drainagen nicht nur der ICP und der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) gemessen, sondern auch die Messung der Oxygenierung des Hirngewebes sowie über die Mikrodialyse die Einschätzung der aktuellen Stoffwechsellage ermöglicht. Hierfür wird die extrazelluläre Konzentration des Laktats und des Pyruvats gemessen und ins Verhältnis gesetzt. So können einige Stunden vor dem Beginn einer DCI bereits metabolische Veränderungen gemessen werden. (Francoeur und Mayer 2016)

#### **1.2.5 Therapie der DCI**

Die dargestellte Diagnostik dient zur weiteren Einschätzung der Vasospasmengraduierung und einer Therapieentscheidung bezüglich der DCI. Als „first line“-Therapie stehen einfache und schnell durchführbare Maßnahmen zu Verfügung. Dazu zählt die durch Vasopressoren induzierte Hypertonie, bei der systolische Blutdruckwerte zwischen 160 und 180 mmHg angestrebt werden. Sie führt zu einer signifikanten Verbesserung des CBF (Jost et al. 2005) und der neurologischen Symptome (Muench et al. 2007). Bei schwergradigen SAB-Patienten muss der Therapieerfolg durch die Messung des CPP abgeschätzt werden. Aus der alleinigen akuten Therapie durch Induktion einer Hypertonie hat sich die sogenannte „Triple-H“-Therapie entwickelt, die heutzutage zur

konservativen intensivmedizinischen Standardtherapie zählt. Die weiteren Bestandteile dieser Therapie sind die Hypervolämie und die Hämodilution. Der Benefit der Hypervolämie steht aktuell jedoch in Frage, da es zu Nebenwirkungen wie einem Lungenödem (Raabe et al. 2005) und einem schlechten Outcome der SAB (Kissoon et al. 2015) kommen kann. Weiterhin ist der tatsächliche positive Effekt auf die DCI fraglich. (Francoeur und Mayer 2016)

Bei einem refraktären Verlauf kommen weitere, zum Teil invasivere Maßnahmen in Frage. Auch möglich, aber umstritten, ist eine Bluttransfusion mit Erythrozytenkonzentraten, um das Hämoglobinlevel über 80 g/L aufrecht zu erhalten. Die Optimierung des kardialen Outputs ist möglich durch inotrope Medikamente und sollte durch die invasive intensivmedizinische Messung des Herzzeitvolumens (transpulmonale Thermodilution) überwacht werden. Die endovaskuläre Therapie beinhaltet neben der lokalen intraarteriellen Spasmolyse mit Nimodipin auch die perkutane transluminale Ballonangioplastie. Sie zeigt bei früher Intervention in einigen Fallserien eine hohe und lang anhaltende Erfolgsrate (Chalouhi et al. 2014). (Francoeur und Mayer 2016)

### **1.3 Berechnung der physiologischen quantitativen CTP Parameter**

Während der Durchführung der CTP wird, durch die Messung des zeitlichen Verlaufs der Kontrastmittel An- und Abflutung, die sogenannte Time attenuation curve erstellt. Da zwischen der Abschwächung der Röntgenstrahlung und der vorhandenen Konzentration an jodhaltigem Kontrastmittel ein linearer Zusammenhang besteht, kann über eine Korrekturberechnung der sogenannten Baseline Werte von der Time attenuation curve auf die Time concentration curve zurückgeschlossen werden. Prinzipiell führt der Anstieg der Dichte von 1mg/ml Kontrastmittel zu einem Anstieg der Abschwächung der Röntgenstrahlung von 25-30 Hounsfield Units. (Grainger und Allison 2015; Konstas et al. 2009) Es besteht somit ein linearer Zusammenhang zwischen der Time attenuation curve und der Time concentration curve.

Die Parameter CBF, CBV, MTT, TTP und  $T_{Max}$  können nicht ohne Weiteres auf die gleiche Art und Weise berechnet werden. Nur die TTP stellt eine rein deskriptive Auswertung dar und kann direkt aus der Time concentration curve abgelesen werden. Hierfür sind keine zusätzlichen Berechnungen notwendig, die Daten sind also ohne großen Aufwand oder Rechnerkapazitäten verfügbar. (Fieselmann et al. 2011; Wittsack 2007)

Der folgende Abschnitt der Berechnung von CBV, CBF und MTT orientiert sich an den Ausarbeitungen von Konstas et al. (2009) sowie Fieselmann et al. (2011).

Für die Berechnung des CBV sind tiefergehende Überlegungen und Berechnungen notwendig. Zuerst einmal muss angenommen werden, dass das Kontrastmittel, welches durch das Kapillarbett fließt, bei intakter Blut-Hirnschranke nicht metabolisiert und vom Gewebe aufgenommen wird. Dies trifft für gesundes Hirngewebe zu, beinhaltet jedoch Fehler bei geschädigtem Gewebe und kann somit zu fälschlicherweise hohen Werten des CBV führen.

In der CTP wird die Veränderung der Dichte des arteriellen Zustroms (arterial input function = AIF oder  $c_{artery}$ ), des Voxel of interests ( $c_{voi} = c_{tissue}$ ) und des venösen Abstroms (venous output function = VOF oder  $c_{ven}$ ) des Kapillarbetts gemessen. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel der gewöhnlichen Funktionen, die bei der Messung entstehen. Auf der linken Seite ist die AIF und die VOF zu sehen, auf der rechten Seite ist durch die Vergrößerung die Funktion des Voxel of interests dargestellt.

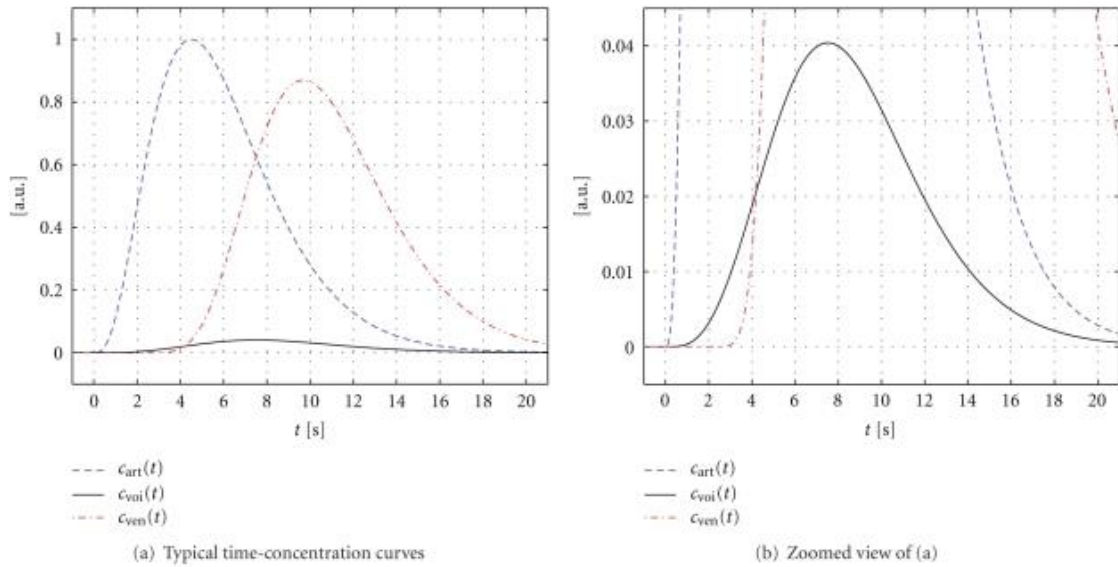


Abbildung 2: Darstellung der typischen arterial input function (AIF), venous output function (VOF) und der  $c_{voi}$ -Funktion (Fieselmann et al. 2011); Lizenz CC BY 3.0

Da somit der Zu- und Abstrom des Kontrastmittels eines Voxels bekannt ist, kann der Volumenanteil  $f$  der Gefäße am Gesamtvolumen und somit das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels mit der folgenden Formel berechnet werden:

$$f = \frac{V_{vasc}}{V_{vasc} + V_{cells} + V_{interstitium}} = \frac{V_{vasc}}{V} \quad (1)$$

Dabei steht  $V_{vasc}$  für das Volumen eines Voxels, das durch die Gefäße des Kapillarnetzes beansprucht wird,  $V_{cells}$  für das Volumen der Zellen und  $V_{interstitium}$  für das Volumen des Interstitiums. Da in der computergestützten Verarbeitung durch geeignete Algorithmen große Gefäße weitgehend segmentiert werden, kann davon ausgegangen werden, dass in einer gemessenen Region of Interest (ROI) diese nicht mehr in die Berechnung mit einbezogen werden. Es kann angenommen werden, dass die in der CTP gemessene Kontrastmittelkonzentration im Gewebe ( $c_{tissue}$ ) niedriger ist als die Kontrastmittelkonzentration in den Gefäßen ( $c_{vasc}$ ). Und zwar um den vorher berechneten Volumenanteil der Gefäße am Gesamtvolumen. Dies wird durch die Beziehung  $c_{tissue} = f \times c_{vasc}$  dargestellt.



Die Gesamtmenge an Kontrastmittel, die durch das Gewebe geflossen ist, lässt sich folgendermaßen darstellen:

$$CBF \times \int_0^t c_{artery} dt \quad (2)$$

Da die Menge des arteriellen Zustroms der des Abstroms aus den Kapillaren entspricht (bei intakter Blut-Hirn-Schranke), kann diese mit der folgenden Formel gleichgesetzt werden:

$$CBF \times \int_0^t c_{vasc} dt = CBF \times \int_0^t c_{artery} dt \quad (3)$$

Dadurch lässt sich das Volumenverhältnis nun folgendermaßen bilden:

$$f = \frac{\int_0^t c_{tissue}(t) dt}{\int_0^t c_{artery}(t) dt} \quad (4)$$

Bezieht man nun den Faktor der Röntgenabschwächung des Gewebes  $\rho$  und einen Korrekturfaktor  $CH$ , der der Tatsache Rechnung trägt, dass der Hämatokrit in den Kapillaren sich von dem der Arterien unterscheidet, mit ein, so lässt sich das CBV berechnen.

$$CBV = \frac{CH \int_0^t c_{tissue}(t) dt}{\rho \int_0^t c_{artery}(t) dt} \quad (5)$$

Für die Berechnung des CBF gibt es zwei grundlegende Möglichkeiten der mathematischen Herangehensweise, die auf dem Modell der Entfaltung (Deconvolution) oder auf Berechnungen ohne Entfaltung (z. B. Maximum-Slope-Methode) basieren. Im Folgenden soll zuerst die entfaltungsbasierte Methode beschrieben werden.

Die in der CTP gemessene Funktion der Gewebekonzentration von Kontrastmittel in Abhängigkeit von der Zeit  $c_{tissue}(t)$  kann durch zwei Funktionen beschrieben werden. Eine davon ist die „arterial input function“ (AIF) oder

$c_{artery}(t)$ , welche als Annäherung des tatsächlichen Zuflusses in das Voxel of interests (VOI) verwendet wird. Diese ist insofern fehlerbehaftet, da sie lediglich eine Abschätzung durch Messung der großen Referenzgefäße wie der Arteria cerebri media darstellt. Gerade bei Bewegungsartefakten kann es deshalb zu fehlerhaften CBF-Werten kommen. Die zweite Funktion ist die sogenannte „residue function“  $R(t)$ , die den noch verbleibenden Anteil von Kontrastmittel im VOI darstellt. Hierfür wird von einer idealen Injektion mit plötzlichem Anfluss ausgegangen, bei der der verbliebene Kontrastmittelanteil zum Zeitpunkt null gleich eins ist. Dieser Anteil nimmt in Abhängigkeit von der Zeit und der Gewebespezifischen Hämodynamik im VOI ab bis zum Wert 0. Die Funktion  $c_{tissue}(t)$  kann durch die Faltungsoption der beiden Funktionen wie im Folgenden beschrieben werden. Hierbei stehen  $CH$  und  $\rho$  für die gleichen Faktoren wie vorher beschrieben.

$$\begin{aligned}
 c_{tissue}(t) &= \frac{CH}{\rho} \times CBF \times [AIF(t) * R(t)] \\
 &= \frac{CH}{\rho} \times CBF \times \int_{\tau}^t AIF(\tau)R(t - \tau)d\tau
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

Da neben dem CBF auch die Funktion  $R(t)$  unbekannt ist, muss für dessen Auflösung die Faltungsoption aufgelöst werden. Dies kann über eine parametrische und eine nichtparametrische Herangehensweise ermöglicht werden. Bei der parametrischen Vorgehensweise wird eine Annäherung der Funktion  $R(t)$  und damit der spezifischen Gewebeeigenschaften abgeschätzt. Aufgrund dieser Ungenauigkeiten findet heutzutage die Berechnung meist über nichtparametrische Methoden statt. Hierfür wird am Häufigsten die sogenannte „singular value decomposition“ (SVD) angewandt. Bei dieser Methode wird das Integral der vorliegenden Formel in eine Matrizenform umgeschrieben, anhand derer die Berechnung des CBF stattfinden kann. Dabei ist sie stabil, was die Anfälligkeit für Artefakte in der  $AIF(t)$  oder der  $c_{tissue}(t)$ -Funktion betrifft und liefert somit zuverlässige CBF-Werte. Wie oben beschrieben, kann es durch die Anfälligkeit der AIF für Bewegungsartefakte zu fehlerhaften CBF-Ergebnissen kommen. Deshalb wurde in der Auswertung eine Bewegungskorrektur bei

vorliegenden Artefakten mit syngo.via (Siemens Healthcare GmbH) durchgeführt. (Konstas et al. 2009; Fieselmann et al. 2011)

Die MTT kann darauffolgend anhand der mathematischen Beziehung der Parameter untereinander, der zentralen Volumentheorie, mit der Formel  $MTT = \frac{CBV}{CBF}$  berechnet werden. (Konstas et al. 2009) Auch die MTT und das CBV selbst können direkt über eine entfaltungsbasierte Methode berechnet werden. (Fieselmann et al. 2011) Bei der auf Entfaltung basierten Berechnungsmethode kann aus  $R(t)$  auch die sogenannte Time to Maximum (Tmax) berechnet werden. Sie stellt in der Theorie die Verzögerung zwischen der AIF und der  $c_{tissue}(t)$  Funktion dar. (Calamante et al. 2010)

Die von der Deconvolution unabhängige Maximum-Slope-Methode benötigt aufgrund einfacher Rechenalgorithmen nur wenig Zeit und wenig Rechenkapazität zur Berechnung des CBF. Dafür benötigt sie einen hohen Kontrastmittelfluss von mindestens 10 ml/s, um den vorher getroffenen starken Vereinfachungen gerecht zu werden. Sie ist deshalb weniger zur Berechnung absoluter Parameter geeignet und die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Patienten ist begrenzt. Eine weitere Limitation dieser Methode ist die Tatsache, dass die MTT nicht direkt berechnet werden kann, sondern nur aus der Beziehung zwischen CBV und CBF. Dafür ist sie im Vergleich zur entfaltungsbasierten Berechnung robuster bei Bewegungsartefakten. Für die Berechnung des CBF wird eine Formel aufgestellt, die die gesamte, in einem Voxel akkumulierte Kontrastmittelmenge  $Q(T)$  repräsentiert. Dafür muss angenommen werden, dass in dem definierten Zeitraum kein venöser Abfluss stattgefunden hat. Diese Vereinfachung wird mit einem Zeitraum von maximal 4-6 s angenommen, da dieser die minimale cerebrale Durchflusszeit darstellt. (Konstas et al. 2009; Fieselmann et al. 2011)

Damit kann  $Q(T)$  im Folgenden beschrieben werden:

$$\begin{aligned}
Q(T) &= CBF \int_0^T [c_{artery}(t) - c_{ven}(t)] dt & (7) \\
&= CBF \int_0^T [c_{artery}(t)] dt
\end{aligned}$$

$c_{ven}(t)$  stellt hierbei den venösen Abfluss aus dem definierten VOI über die Zeit dar. Durch Ableitung der Gleichung und die Überlegung, dass die Akkumulationsrate sein Maximum annimmt, wenn der arterielle Zufluss maximal ist, kann CBF berechnet werden. (Konstas et al. 2009; Fieselmann et al. 2011)

$$CBF = \frac{\left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]_{Max}}{[c_{artery}(t)]_{Max}} \quad (8)$$

Neben den dargestellten Methoden bestehen weitere Möglichkeiten zur Abschätzung der Parameter, auf deren Darstellung hier verzichtet wurde.

#### 1.4 Fragestellung und Hypothesenformulierung

Bei der Versorgung von Patienten mit akuter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung lassen sich zwei kritische Phasen unterscheiden. Zu Beginn sind die Patienten durch die unmittelbaren Folgen der Blutung und das Risiko der Nachblutung gefährdet. Ist die primäre Phase überstanden, sind das intensivmedizinische Management, die Prävention, Diagnostik und Therapie der Vasospasmen und der DCI entscheidend für das neurologische Outcome und den Krankheitsverlauf. Für die Diagnostik der DCI stehen unterschiedliche Untersuchungsmethoden wie die transkranielle Dopplersonographie und die CT-Perfusion zu Verfügung. Die CT-Perfusion wird in der Regel nur relativ im Seitenvergleich beurteilt. Durch globales Auftreten von Vasospasmen birgt dies die Problematik, die Schwere der Vasospasmen und das Risiko der DCI zu unterschätzen. Zudem führen wiederholte CTP-Messungen gerade bei jungen Patienten zu einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung. Mit der Möglichkeit einer zuverlässigeren Risikoabschätzung, könnte mit einer wesentlich gezielteren Diagnostik bei wenig gefährdeten Patienten Strahlendosis eingespart und bei Risikopatienten eine frühzeitige intensivierete Therapie eingeleitet werden.

Es hat sich gezeigt, dass die CTP sinnvolle quantitative Daten liefern kann. Einerseits für die Diagnostik der DCI in der kritischen Phase, andererseits für eine mögliche Früherkennung. Diagnostische Algorithmen, Grenzwerte und Auswertungsmodalitäten sind jedoch nicht festgelegt und uneinheitlich. Die Studienlage ist vielfältig, zeigt unterschiedliche Ergebnisse und es bedarf noch weiterer Daten, auch hinsichtlich einer möglichen Früherkennung. Die Schwierigkeit der qualitativen CTP-Auswertung bei globalen Vasospasmen könnte durch gesicherte quantitative Grenzwerte und Daten erleichtert werden.

Die grundlegende Fragestellung dieser Arbeit ist dementsprechend, ob ein signifikanter Unterschied in quantitativen Daten der CTP zwischen Arealen mit DCI und ohne DCI festzustellen ist. Weiterhin sollte überprüft werden, ob ein Unterschied zwischen Arealen, die später eine DCI entwickeln und Arealen ohne DCI-Entwicklung bereits frühzeitig an Tag eins nach SAB nachgewiesen und damit eine Form der Früherkennung ermöglicht werden kann. Zuletzt soll überprüft werden, ob die gemessenen physiologischen Parameter mit den Daten des diagnostischen Monitorings der Intensivmedizin korrelieren.

Somit ergeben sich die folgenden Hypothesen:

Hypothese 1: Es gibt einen signifikanten Unterschied der gemessenen quantitativen CTP-Daten zwischen Arealen mit DCI und ohne DCI

- a) nach erlittener DCI.
- b) bereits am ersten Tag nach SAB.

Hypothese 2: Es gibt eine Korrelation zwischen den physiologischen Parametern der CTP und den Daten des intensivmedizinischen Monitorings.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Für die der Arbeit grundlegende Studie lag ein positives Ethikvotum mit der Projektnummer 367/2018BO2 vor. Es gab keine Bedenken gegen die retrospektive Auswertung der in der Diagnostik und Therapie entstandenen Daten, auch ohne Einholung einer Einverständniserklärung der Patienten.

### **2.2 Studienaufbau**

#### **2.2.1 Auswertung von Daten aus dem Zeitraum 2008 - 2013**

Der Aufbau der Studie erfolgte in zwei Schritten, da Daten von zwei unterschiedlichen CT-Geräten, die zu den genannten Zeiträumen in der Abteilung verfügbar waren, ausgewertet wurden. In einem ersten Schritt sollte die Möglichkeit der Verwendung quantitativer CTP-Daten zur Unterscheidung von Arealen des Hirngewebes mit DCI und ohne DCI untersucht werden. Für die Auswertung wurden in einer retrospektiven Analyse Patienten ausgewählt, die den Einschlusskriterien einer aneurysmatischen SAB und radiologisch diagnostizierter Vasospasmen entsprachen.

Für die Auswertung der Kontrollgruppe wurden CTP-Datensätze ausgewählt, die möglichst zwischen Tag 6 und Tag 10 entstanden sind. Aufgrund der Tatsache, dass die originalen Datensätze sehr große Speichermengen benötigen, werden diese nach einem gewissen Zeitraum gegebenenfalls nicht mehr gespeichert. In diesem Fall sind nur noch die bereits berechneten Farbkarten gespeichert. Deshalb war nicht jede ursprüngliche CTP-Aufnahme für die quantitative Auswertung mit syngo.via verwendbar und es musste gegebenenfalls auf ein anderes zeitnahes Datum ausgewichen werden. Weiterhin wurde, wenn mehrere Aufnahmen im genannten Zeitraum vorlagen, unterschieden inwiefern starke Bewegungsartefakte oder Artefakte durch Fremdmaterial vorlagen. Somit gab es Einschränkungen bei der Auswahl der jeweiligen CTP-Aufnahme. Die Datensätze konnten jedoch bis auf wenige Ausnahmen aus dem Zeitraum gewählt werden.

Bei Patienten mit DCI wurden solche CTP-Aufnahmen ausgewählt, welche möglichst zeitnah nach Diagnosestellung der DCI durchgeführt wurden. Hierfür wurden Aufnahmen verwendet, die zwischen ein und drei Tagen nach diagnostizierter DCI entstanden sind. Weiterhin musste auch in dieser Patientengruppe der originale Rohdatensatz für die Auswertung vorgelegen haben. Wenn also ein Nachweis einer Perfusionsstörung durch die CTP stattgefunden hat, ist nicht zwingend genau dieser Datensatz vorhanden gewesen. Dies zeigt die Schwierigkeit und Problematik der retrospektiven Auswertung beziehungsweise der Auswahl der Datensätze.

Es erfolgte eine Aufarbeitung bereits vorhandener CTP Daten aus dem Zeitraum 2008 – 2013 von Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen. Von 147 Datensätzen von Patienten mit aneurysmatischer SAB, waren 77 von Patienten mit nachgewiesenem Vasospasmus, ohne dass es zur Entwicklung einer DCI kam. 10 Patienten entwickelten eine DCI. Von 77 Patienten mit SAB und Vasospasmus gab es 46 auswertbare Datensätze, aus welchen per Zufall 20 als Kontrollgruppe ausgewählt wurden. Davon blieben im Verlauf 17 übrig, da drei wegen starker Artefakte aussortiert werden mussten. (Abbildung 3)

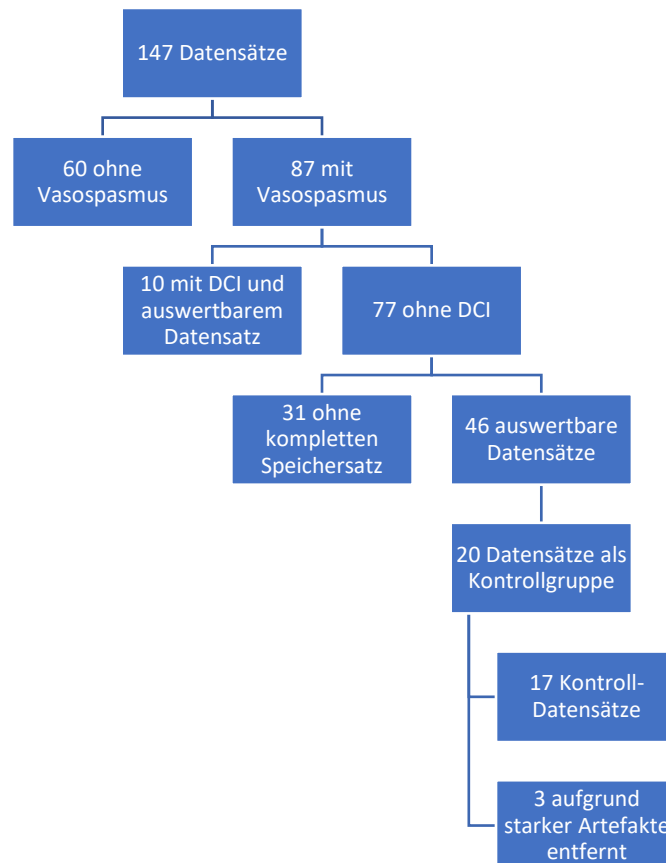


Abbildung 3: Auswahl der retrospektiv ausgewerteten Datensätze aus dem Zeitraum 2008 - 2013

Der spätere Erkrankungsverlauf blieb unberücksichtigt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und des damit verbundenen geringen Patientenkollektivs erfolgte keine Fallzahlberechnung, sondern die Auswertung aller Patienten mit DCI und einer adäquaten Kontrollgruppengröße.

### 2.2.2 Auswertung von Daten aus dem Zeitraum 2016 – 2017

In einem zweiten Schritt wurden die Daten aus dem Zeitraum von Februar 2016 bis Ende Mai 2017, die in der Routinediagnostik bei Patienten mit SAB entstanden sind retrospektiv analysiert. Neben der gewöhnlichen CTP-Diagnostik im kritischen Zeitraum erfolgte für die klinische Routine standardisiert die erste CTP-Diagnostik an Tag eins nach SAB. Es fanden sich 143 Patientenfälle, die wegen einer SAB hospitalisiert waren. Von den 143 Fällen fanden sich 41 auswertbare CTP-Aufnahmen von insgesamt 33 Patienten mit einer ursächlich aneurysmatischen SAB. Von den 41 Datensätzen waren neun



von Patienten ohne Vasospasmen und 32 von Patienten mit Vasospasmen. Bei sechs Patienten mit Vasospasmen fand bereits am ersten Tag nach der SAB eine CTP-Aufnahme statt. Vier dieser Patienten erlitten keine DCI, zwei jedoch schon. Von zwei Patienten ohne Vasospasmen lagen ebenfalls Datensätze an Tag eins nach SAB vor. Von Patienten, bei denen im gleichen Zeitraum wie der retrospektiven Auswertung eine CTP durchgeführt wurde, dazu gehören auch die Patienten mit Aufnahmen von Tag eins, gab es 26. Insgesamt fanden sich sieben Datensätze von fünf Patienten mit DCI. Bei einem Patienten lag das ischämische Areal jedoch außerhalb der Messebene, sodass die Auswertung der ROI in diesem Gebiet selbst nicht möglich war. Die Ergebnisse dieses Patienten flossen nur für einen Teil der Auswertung mit ein. (Abbildung 4)

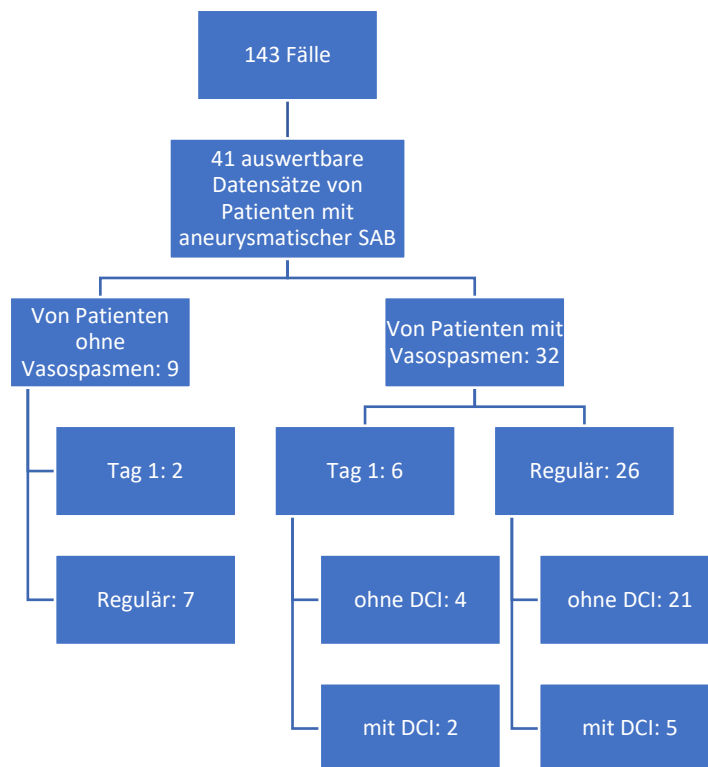


Abbildung 4: Verteilung der gesammelten Datensätze aus dem Zeitraum von Februar 2016 – Mai 2017

Die Einschlusskriterien, Auswahl der Datensätze und Auswertung wurden analog zum Abschnitt 2.2.1 bestimmt und durchgeführt. Bei der Auswertung mit syngo.via gab es wegen eines neueren CT-Geräts zusätzlich eine weitere Auswertungsebene in Richtung Vertex für die Definition der Regions of Interest.

### 2.2.2.1 Auswertung der Daten des neurochirurgischen Monitorings und Vergleich mit den quantitativen CTP Daten

Zuletzt erfolgte von Patienten mit vorhandenen CTP-Daten aus dem Zeitraum 2016 – 2017 eine Auswertung der Daten des intensivmedizinischen neurochirurgischen Monitorings und daraufhin der Vergleich dieser mit den CTP-Messungen. Hierfür wurde überprüft, ob die Ergebnisse der quantitativen CTP-Daten mit den Ergebnissen des intensivmedizinischen neurochirurgischen Monitorings korrelieren. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein radiologischer Nachweis von Vasospasmen stattgefunden hatte. Die Daten der Neurochirurgie wurden möglichst mit dem gleichen Erhebungsdatum wie dem der CTP-Messung ausgewählt. Es ergab sich eine maximale Differenz von einem Tag, wenn am selben Tag keine Daten vorhanden waren. (Abbildung 5)

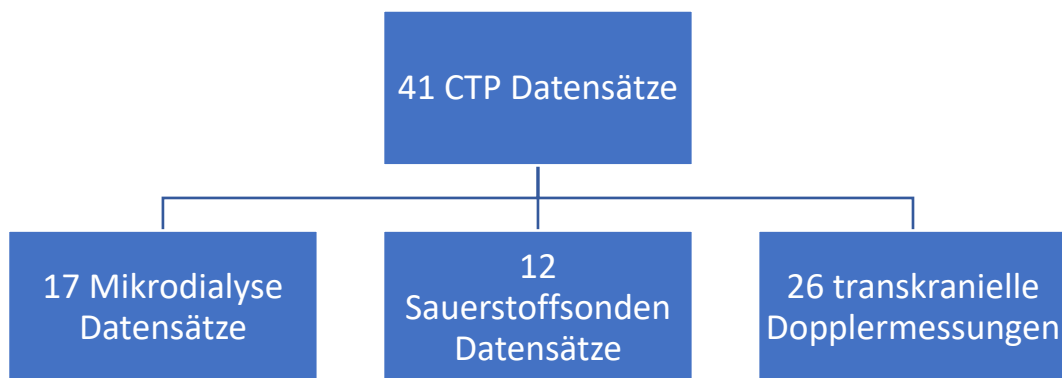


Abbildung 5: Vorhandene Daten der Intensivmedizinischen Überwachung

Von den 41 auswertbaren CTP-Datensätzen gab es 17, bei denen ebenfalls Daten der Mikrodialyse vorhanden waren. Bei 12 waren Daten der Sauerstoffsonden und bei 26 Doppler-Messungen der linken und rechten Arteria cerebri media vorhanden.

## **2.3 Auswertung der CTP Datensätze**

Die Auswertung der Datensätze erfolgte bei jedem Patienten nach einem einheitlichen Schema durch die Software „syngo.via“ (Siemens Healthcare GmbH). Für jeden Datensatz wurden die Einstellungen, wie im Folgenden genannt, verwendet.

### **2.3.1 Technische Einstellungen der CTP-Aufnahme und Softwareeinstellungen der retrospektiven Auswertung der Daten von 2008 – 2013**

Diese CTP-Datensätze stammen alle vom Siemens-Gerät „Sensation 16“. Die CTP-Aufnahmen wurden mit einer Röhrenspannung von 80 kV und einem Röhrenstrom von 209 mAs durchgeführt. In der Bildrekonstruktion wurden Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 12 mm berechnet.

Ausgewertet wurde mit den folgenden Softwareeinstellungen. Die Bewegungskorrektur wurde durchgeführt sobald Bewegungsartefakte im zeitlichen Verlauf sichtbar waren. Softwareseitig wurde die automatische Segmentierung des Hirngewebes und die Kalottenentfernung durchgeführt und visuell überprüft. Daraufhin erfolgte die automatische Gefäßsegmentierung durch „syngo.via“ mit Darstellung der Funktion des arteriellen Zuflusses (arterial input function, AIF) sowie der Funktion des venösen Abflusses (venous output function, VOF) und deren Überprüfung auf Plausibilität. Es wurde kein „4D Noise Filter“ angewandt. Als Berechnungsmethode der Parameter wurde die Methode der Entfaltung (Deconvolution) eingestellt.

### **2.3.2 Technische Einstellungen der CTP-Aufnahme und Softwareeinstellungen der Auswertung der Daten aus dem Zeitraum 2016 – 2017**

Die CT-Diagnostik erfolgte in diesem Zeitraum mit dem Siemens-Gerät „SOMATOM Definition AS+“. Die Aufnahmen wurden mit einer Röhrenspannung von 70-80 kV und einem Röhrenstrom von 200mAs durchgeführt. Die Rekonstruktion der Bilddaten ergab eine minimale Schichtdicke von 0,75mm und wurde nach Möglichkeit mit dieser Schichtdicke ausgewertet. Die Einstellungen der Software syngo.via wurden analog zum Abschnitt 2.3.1 gewählt und die Auswertung auf die gleiche Weise durchgeführt.

### **2.3.3 Definierung der Regions of Interest**

Die Auswahl der Regions of Interest erfolgte standardisiert in Anlehnung an die definierten Regionen des Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). In der Auswertung wurden die axiale Schnittbildebene der Basalganglien eingestellt, die Mittellinie des Schädels definiert und die Regionen A1, WS1, M1, M2, M3, WS2, P2,P1 und BG (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7) in die Seite der rechten Hirnhälfte, bevorzugt in die graue Substanz, kreisförmig gezogen. Diese wurden auf die andere Hirnhälfte gespiegelt, daraufhin nochmals auf die korrekte Lage überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Dabei wurde die ROI „BG“ im Nucleus caudatus und die ROI „P1“ im Thalamus platziert.

Da das CT-Gerät Somatom Definition AS+ die Möglichkeit bietet die CTP-Aufnahme über nahezu das ganze Großhirn durchzuführen, konnte bei den Datensätzen aus dem Zeitraum 2016 – 2017 eine zusätzliche zweite Ebene der ASPECTS Regionen ausgewertet werden. Diese war im anderen Teil nicht auszuwerten. Hier erfolgte die ROI-Definierung auf die gleiche Art und Weise wie im ersten Teil mit den zusätzlichen Regionen A2, WS3, M4, M5, M6, WS4 und P3. Auch in diesem Fall wurden die ROI entsprechend kreisförmig gezogen, bis auf die Region „A2“. Hier erfolgte eine ellipsenförmige Freihand-Zeichnung, die sich anhand der Form der entsprechenden Region orientiert. Für ein Beispiel der

Auswertung siehe Abbildung 7, die ASPECTS-Regionen sind in Abbildung 6 dargestellt.

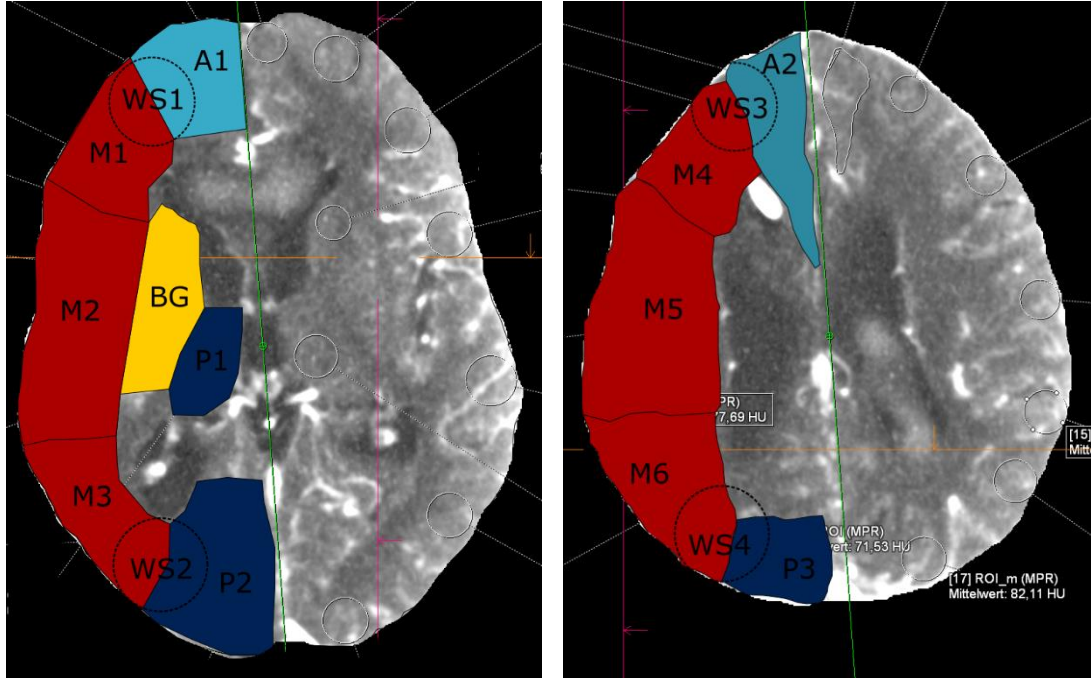


Abbildung 6: Ungefähre Begrenzungen der Gefäßterritorien in Anlehnung an die ASPECTS-Kriterien. (Die bearbeiteten Bilddaten entstanden in der Routinediagnostik der Neuroradiologie der Universität Tübingen)

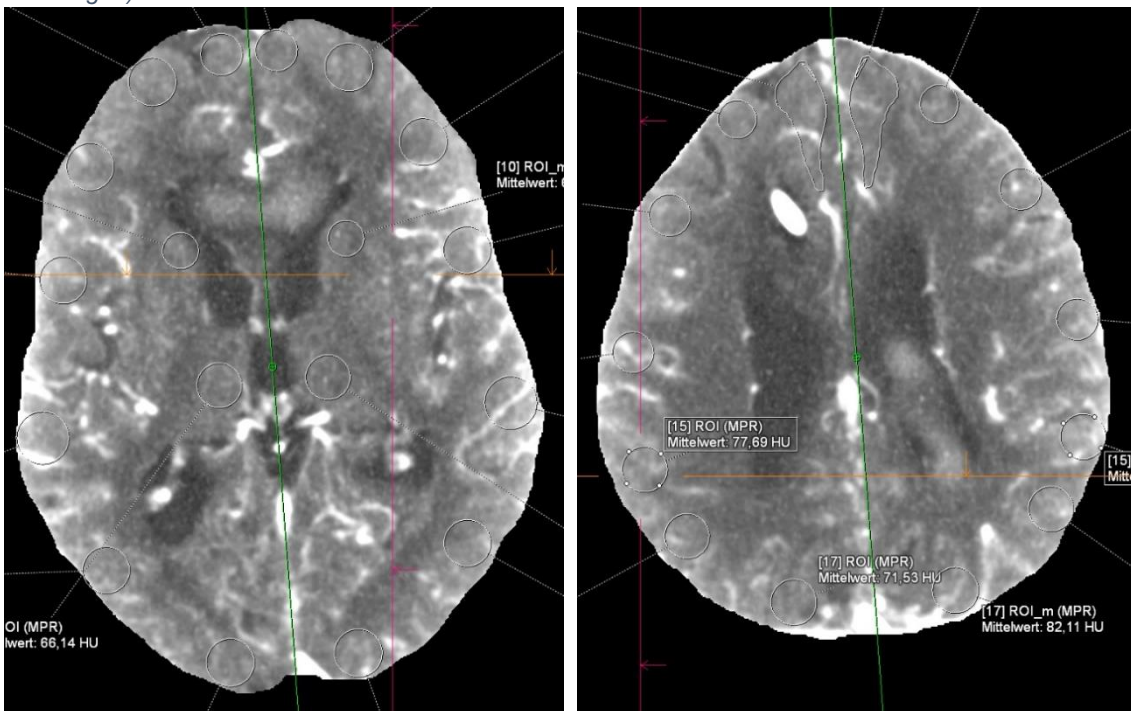


Abbildung 7: Standardisierte Einzeichnung der ROI in axialer Schichtung auf Höhe der Ebene der Basalganglien (links) und der oberen Ebene (rechts) der ASPECTS Regionen mit der Software syngo.via

## **2.4 Datenberechnung und Statistik**

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics 26, Armonk/NY, USA) analysiert.

### **2.4.1 Auswertung der Daten von 2008 – 2013**

Nach Auswertung mit syngo.via wurden für jede gezeichnete ROI die berechneten Werte für CBF, CBV, MTT und Tmax in einen Datensatz übertragen. Somit waren von jedem Patienten für jede ROI jeweils vier Werte vorhanden. Zuerst erfolgte die Darstellung der CBV- und MTT-Werte jedes Areals der ASPECTS-Regionen mittels Boxplot und die Einteilung in die Gruppen der Areale mit und ohne DCI. Mit Hilfe dieser Verteilung konnten die Ausreißer einzelner ROI identifiziert werden. Die Areale dieser ROI wurden nochmals einzeln auf Artefakte kontrolliert. Wenn in einem dieser Areale bei der Kontrolle ein Fremdkörper oder Artefakte eines Fremdkörpers zu sehen waren, wurde dieser Wert als Artefakt markiert und bei der späteren Auswertung ausgeschlossen. Falls nicht, wurde dieser belassen.

Für den Vergleich der DCI-Regionen mit denen der Kontrollgruppe wurden von allen Patienten mit DCI Mittelwerte der ischämischen und auch der nicht-ischämischen Regionen gebildet. Bei den Patienten der Kontrollgruppe erfolgte die Berechnung des Mittelwerts auf der Grundlage aller gemessenen ROI. Somit wurden insgesamt drei Hauptgruppen gebildet. Für die Signifikanztestung wurden die Gruppe der DCI Areale mit der Gruppe der Areale der Patienten ohne DCI verglichen. Ein Vergleich aller drei Hauptgruppen erfolgte graphisch mit Hilfe der Darstellung von Boxplots.

Weiterhin wurde bei jedem Patienten der Kontrollgruppe ein Verhältnis von linker und rechter Hirnhälfte gebildet, indem zuerst ein Mittelwert der Areale der linken Seite und ein Mittelwert der rechten Seite gebildet wurde. Daraufhin wurde das Verhältnis links/rechts berechnet. Bei Patienten mit vorhandenen DCI-Regionen wurde zuerst der Mittelwert der DCI-Regionen gebildet und der Mittelwert der spiegelbildlichen Regionen auf der anderen Seite. Daraufhin wurde das

Verhältnis der DCI-Regionen durch die Spiegelseite berechnet. Bei drei DCI-Patienten gab es zusätzlich zu anderen Arealen im A1 Areal beidseits eine DCI. Hier wurden die A1 Areale für die Verhältnis-Berechnung ausgeschlossen und nur die restlichen Areale beziehungsweise deren Spiegelregionen verwendet.

Zuletzt wurde bei jedem Patienten der Kontrollgruppe der niedrigste Wert des CBF und CBV sowie der größte Wert der MTT und Tmax aller Areale markiert. Bei Patienten mit DCI-Regionen wurden diese Werte aus den Werten der DCI-Areale gewählt. Hiermit sollte die Vermutung überprüft werden, dass in den DCI-Arealen die Werte am stärksten abweichen und bei hoher Korrelation als Parameter für die Diagnose der DCI herangezogen werden können.

Für die statistische Auswertung wurden die berechneten Werte jeweils pro Gruppe auf Normalverteilung überprüft. Dies wurde zuerst durch Testung mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses mit  $p < 0,05$  wurde die  $H_0$  Hypothese, die Annahme der Normalverteilung, abgelehnt. Falls  $p > 0,05$  war, erfolgte die visuelle Kontrolle der Datenverteilung anhand des Vergleichs mit der Gauß'schen Kurve sowie der Datenpunkte entlang des Q-Q-Diagramms. Es lag lediglich bei einzelnen Werten eine Normalverteilung zugrunde, zudem ist die Gruppengröße der DCI-Gruppe mit zehn Datensätzen sehr niedrig. Deshalb wurde bei allen Daten die deskriptive Statistik durch Median und Interquartilsabstand und die statistische Signifikanztestung durch den Mann-Whitney-U Test durchgeführt.

#### **2.4.2 Auswertung der Daten von 2016 – 2017**

Die Auswertung dieser Datensätze orientierte sich an dem Abschnitt 2.4.1. Es wurden erneut die Mittelwerte der DCI-Regionen und der Regionen ohne DCI von Patienten mit DCI und aller Areale von Patienten ohne DCI gebildet. Bei einem DCI-Patienten war die Infarktregion außerhalb der definierten Areale, sodass diese Daten nur für die Auswertung der nichtischämischen Regionen bei DCI-Patienten verwendet werden konnten. Auch bei diesen Daten wurde das Verhältnis der linken und rechten Seite bei Patienten ohne DCI und das

Verhältnis von Arealen mit DCI und deren Spiegelregionen gebildet. Somit erfolgte für diesen Teil die exakt gleiche Datenaufbereitung wie im ersten Teil. Die Statistik für die minimalen und maximalen Werte von CBF, CBV, MTT und Tmax wurde für diesen Teil verworfen. Zusätzlich wurden die CTP-Daten von sechs Patienten an Tag eins betrachtet, die nur bei zwei Patienten der DCI-Gruppe und vier Patienten der Kontrollgruppe vorliegen, und deskriptiv bewertet, ohne Berechnung statistischer Merkmale.

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests, der visuellen Darstellung der Daten und des Q-Q-Diagramms. Da in diesem Fall die Gruppe der Patienten mit DCI noch kleiner ist (fünf), wurde jedoch unabhängig von der Normalverteilung eine Signifikanztestung durch den Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

### **2.4.3 Neurochirurgisches Monitoring**

Für den Vergleich der CTP-Daten mit denen des intensivmedizinischen neurochirurgischen Monitorings erfolgte zuerst eine generelle Auswertung dieser Daten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit DCI und ohne DCI. Somit wurden die Daten der Sauerstoffsonden, der Mikrodialyse und der linken sowie rechten transkraniellen Dopplermessungen jeweils hinsichtlich dieser Gruppenunterschiede untersucht.

Für die DCI-Gruppe gab es bei den Daten der Mikrodialyse und der Sauerstoffsonden nur drei beziehungsweise zwei Werte. Deshalb wurde an dieser Stelle keine Signifikanztestung durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und nur bedingter Normalverteilung der Gruppen, nach Aufteilung in DCI- und Kontrollgruppe, erfolgte die Signifikanztestung auch hier durch den Mann-Whitney-U-Test.

Für die Korrelationsberechnung der durch Sonden gemessenen Daten (Mikrodialyse und Sauerstoff-Daten) wurde die Sondenlokalisierung anhand der nativen CT-Diagnostik für jeden Patienten einzeln bestimmt. Dabei konnte festgestellt werden, dass diese etwa in der Grenzzone zwischen Anterior- und



Mediastromgebiet der rechten oder linken Seite platziert wurden. Für die Korrelationsberechnung wurde deshalb aus den Daten der CTP-Auswertung ein Mittelwert der ROI der Gebiete A1, WS1, M1, M2, A2, WS3, M4 und M5 der jeweiligen Seite berechnet, in der auch die Sonden im Gewebe lokalisiert waren. Der Mittelwert bildet also die CTP-Daten derjenigen ROI ab, welche in nächster anatomischer Lage zu den Sonden liegen.

Es erfolgte eine Kontrolle auf eine vorliegende Normalverteilung der Daten der Mikrodialyse, der Sauerstoffsonden sowie der transkraniellen Dopplermessungen. Dabei musste die Annahme der Normalverteilung verworfen werden, da bei allen Daten mit dem Shapiro-Wilk Test ein signifikantes Ergebnis mit  $p < 0,05$  berechnet wurde. Deshalb wurde eine Korrelationsberechnung mit Rangordnungskoeffizienten und Signifikanztestung nach Spearman-Rho durchgeführt. Für die Korrelationsberechnung wurde nicht nach vorhandener DCI oder Vasospasmen unterschieden. Jedoch hatte der Großteil der Patienten nachgewiesene Vasospasmen.

Die gewählten Daten der Sonden waren die Tagesmittelwerte der Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio (LPR) und des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe. Bei den transkraniellen Dopplermessungen wurde die mittlere Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media ebenfalls als Tagesmittel für die Korrelationsberechnung herangezogen und jeweils einzeln in links und rechts unterschieden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Auswertung der CTP-Datensätze von 2008–2013

Betrachtet man die deskriptive Statistik des Datensatzes in Tabelle 4 fällt zunächst die ungleiche Verteilung der Geschlechter auf. Der Frauenanteil der Kontrollgruppe liegt mit ca. 70% höher als der der Männer. Weiterhin liegt der Frauenanteil der Patientengruppe mit DCI bei 90%. Das Alter ist in beiden Gruppen ähnlich verteilt mit einem Median von 51 (DCI-Gruppe) bzw. 52 (non-DCI-Gruppe) Jahren. Betrachtet man die Dauer (in Tagen) vom Zeitpunkt der SAB bis zur Durchführung der ausgewerteten CTP zeigt sich ein ähnlicher Median bei 7,5 bzw. 8 Tagen. Der Interquartilsbereich der DCI-Gruppe (5-16) ist größer als in der Kontrollgruppe (5-11). Die physiologischen Parameter werden im Folgenden mit Hilfe von Boxplots beschrieben.

*Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Daten aus dem Zeitraum 2008–2013; signifikante Werte sind fett gedruckt, rot markiert ist ein signifikantes und gleichzeitig nicht schlüssiges Ergebnis; \*Mann-Whitney-Test, \*\*Fisher Test; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s]*

Deskriptive Statistik n=27	DCI (n=10)	Keine DCI (n=17)	p-Werte
Alter Median (IQR)	51,00 (42-63,25)	52,00 (42,5-57,5)	0,94*
Männlich n (%)	1 (10,0%)	5 (29,4%)	0,36**
Weiblich n (%)	9 (90,0%)	12 (70,6%)	
Tag nach SAB Median (IQR)	7,5 (5-16)	8 (5-11)	0,47*
CBF Median (IQR)	60,56 (51,44-68,89)	64,89 (61,93-67,92)	0,39*
CBV Median (IQR)	3,44 (3,20-3,94)	3,50 (3,40-3,66)	0,90*
MTT Median (IQR)	4,02 (3,13-4,33)	3,43 (3,17-3,71)	0,17*
Tmax Median (IQR)	2,01 (1,46-3,98)	1,94 (1,65-2,36)	0,47*
CBF <sub>Ratio</sub> Median (IQR)	0,99 (0,90-1,20)	0,99 (0,92-1,05)	0,98*
CBV <sub>Ratio</sub> Median (IQR)	0,97 (0,91-1,07)	1,003 (0,93-1,05)	0,90*
<b>MTT<sub>Ratio</sub> Median (IQR)</b>	<b>1,10 (0,99-1,16)</b>	<b>1,01 (0,93-1,03)</b>	<b>0,059*</b>
Tmax <sub>Ratio</sub> Median (IQR)	1,40 (0,91-2,04)	0,99 (0,88-1,10)	0,103*
CBF <sub>lowest</sub> Median (IQR)	39,62 (21,74-48,48)	41,71 (37,45-46,99)	0,62*
<b>CBV<sub>lowest</sub> Median (IQR)</b>	<b>3,02 (2,61-3,30)</b>	<b>2,51 (2,29-2,74)</b>	<b>0,004*</b>
MTT <sub>highest</sub> Median (IQR)	4,41 (3,19-5,76)	4,40 (3,74-4,99)	0,94*

Sieht man sich die CBF-Werte im Boxplot der Abbildung 8 an, fällt unmittelbar die Lage des Medians der DCI-Gruppe bei knapp über 60 ml/100ml/min auf. Er

liegt damit nur leicht unterhalb des ersten Quartils der non-DCI-Gruppe. Zwar unterscheiden sich die Werte etwas, der Interquartilsbereich der DCI-Gruppe deckt jedoch beinahe den gesamten Interquartilsbereich der non-DCI-Gruppe ab. Weiterhin gibt es einen Ausreißer bei schätzungsweise unter 20 ml/100ml/min und einen bei über 90 ml/100ml/min. Mit einem p-Wert von 0,39 ergibt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen.

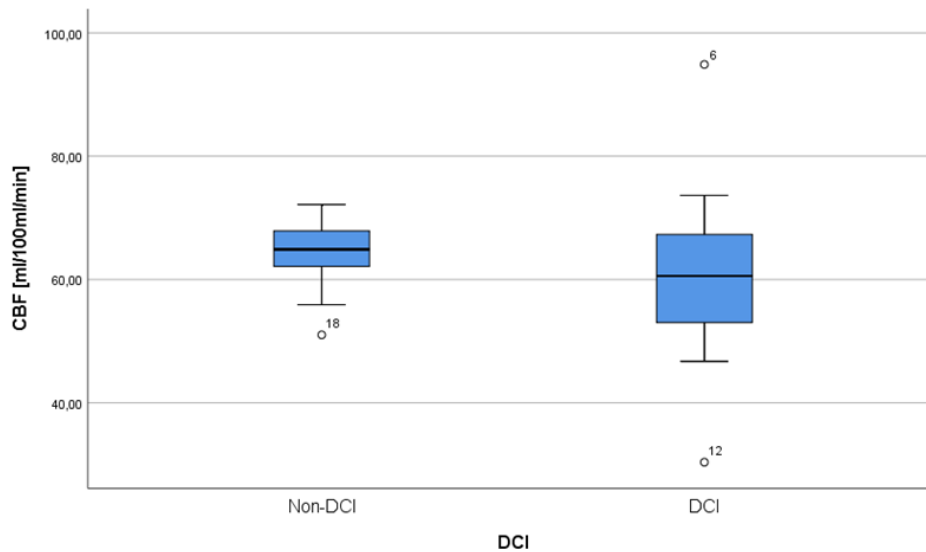


Abbildung 8: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Der Boxplot der CBV-Werte (Abbildung 9) sieht diesbezüglich sehr ähnlich aus. Die Mediane liegen beinahe auf gleicher Höhe und die Streuung der Werte der DCI-Gruppe ist wesentlich größer als die der non-DCI-Gruppe. Mit einem Median von 3,44 ml/100ml in der DCI-Gruppe und 3,50 ml/100ml in der non-DCI-Gruppe zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied. Der berechnete p-Wert liegt bei 0,9.

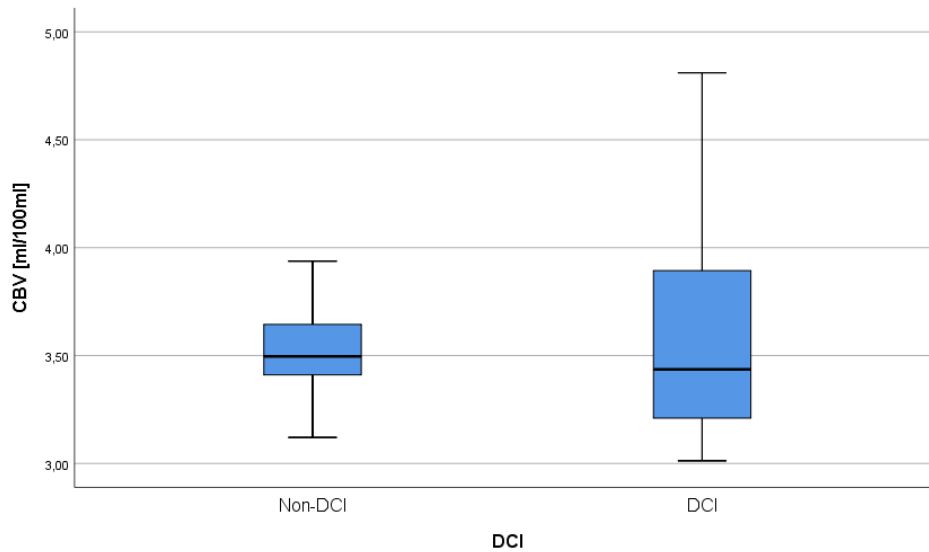


Abbildung 9: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

In Abbildung 10 zu sehen sind die Werte der MTT. Auf den ersten Blick erkennt man wiederum eine größere Streuung der Werte der DCI-Gruppe und eine relativ kleine Streuungsbreite der non-DCI-Gruppe. Der Median der DCI-Gruppe liegt hier oberhalb des oberen Whiskers der non-DCI-Gruppe. Es gibt einen Ausreißer in der DCI-Gruppe, der größer als acht Sekunden ist. Auch hier zeigt sich mit einem p-Wert von 0,17 kein signifikanter Unterschied. Die Mediane unterscheiden sich mit 4,02 s in der DCI-Gruppe und 3,43 s in der non-DCI-Gruppe etwas deutlicher.

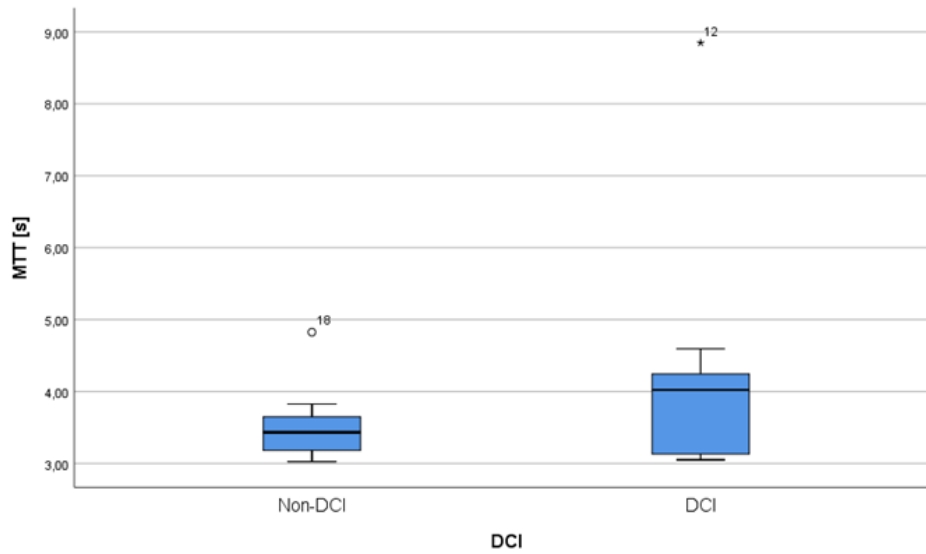


Abbildung 10: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

In Abbildung 11 ist die Darstellung der  $T_{Max}$ -Werte zu sehen. Der Median beider Gruppen liegt fast genau auf gleicher Höhe. Insofern besteht mit einem p-Wert von 0,47 auch hier kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Der Unterschied liegt hier ebenfalls lediglich in der größeren Streubreite der Werte der DCI-Gruppe.

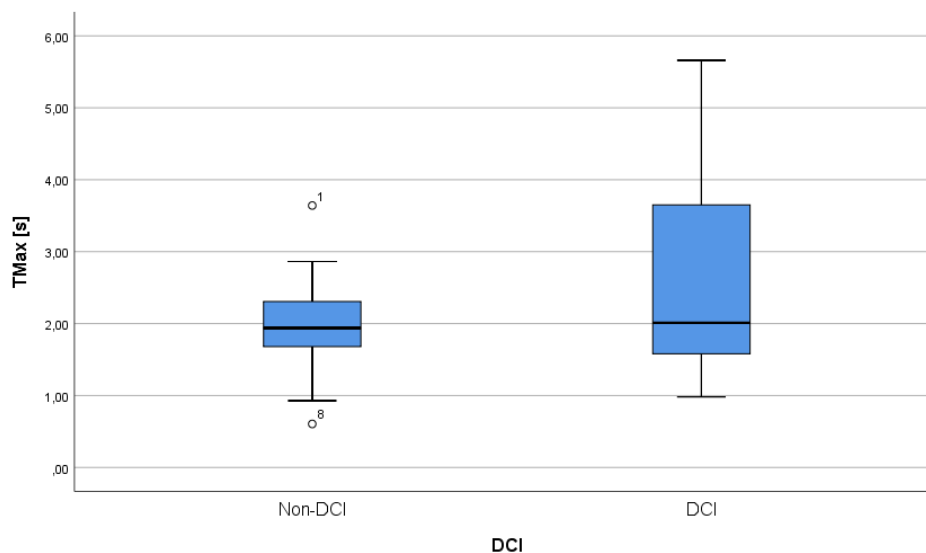


Abbildung 11: Darstellung der  $T_{max}$ -Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Betrachtet man die Ergebnisse der relativen physiologischen Parameter fällt bei der  $CBF_{Ratio}$  und der  $CBV_{Ratio}$  auf, dass der Median bei beiden Gruppen nahe der eins ist. Es zeigt sich in der Signifikanztestung mit  $p=0,98$  ( $CBF_{Ratio}$ ) bzw.  $p=0,90$  ( $CBV_{Ratio}$ ) kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei beiden Parametern ist auch die Streubreite der DCI-Gruppe ähnlich groß wie die der non-DCI-Gruppe (Siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).

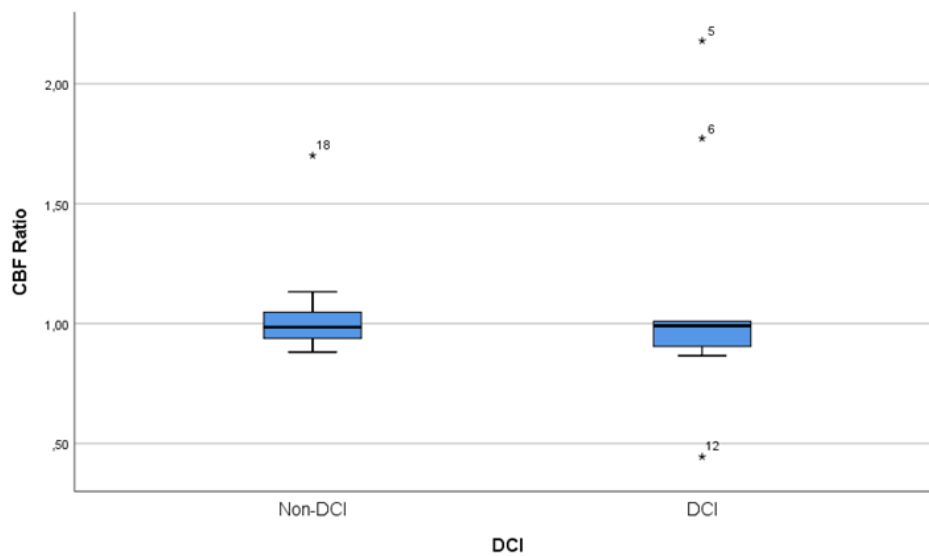


Abbildung 12: Darstellung des durch Verhältnisbildung berechneten relativen CBF der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

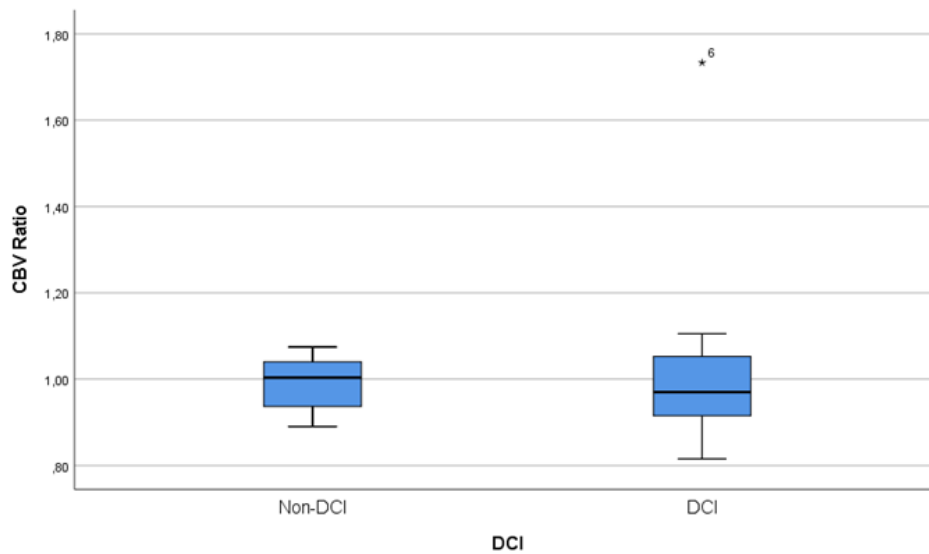


Abbildung 13: Darstellung des durch Verhältnisbildung berechneten relativen CBV der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

In Abbildung 14 erkennt man bereits auf den ersten Blick eine deutliche Differenz der Medianwerte der  $MTT_{Ratio}$ . Der Median der DCI-Gruppe befindet sich ungefähr auf Höhe des oberen Whiskers der non-DCI-Gruppe. Das erste Quartil der DCI-Gruppe befindet sich mit 0,99 auf Höhe des Medians der non-DCI-Gruppe. Der berechnete p-Wert mit 0,059 ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Anmerkung: SPSS testet lediglich zweiseitig, anstelle einer einseitigen Testung wurde das Signifikanzniveau auf 0,1, bei gleichem  $\alpha$ -Fehler, angehoben).

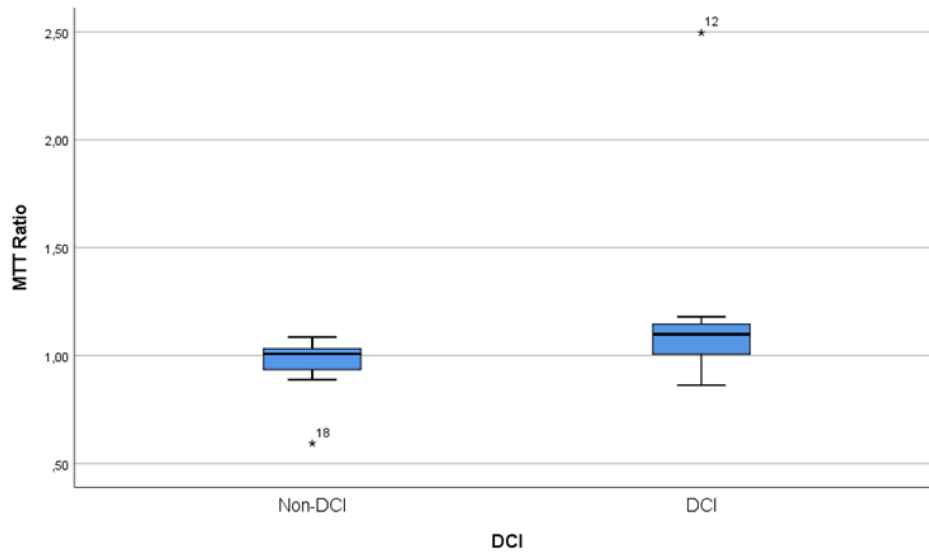


Abbildung 14: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen MTT der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Auch bei der relativen  $T_{Max}$  in Abbildung 15 fällt analog die Lage des Medians der DCI-Gruppe mit 1,40 oberhalb des oberen Whiskers der non-DCI-Gruppe auf. Besonders groß ist wiederum die Streuung der Werte der DCI-Gruppe, jedoch beschränkt sich der Großteil der Streuung auf Werte oberhalb der eins. Im Gegensatz dazu ist die Streuung der non-DCI-Gruppe symmetrisch oberhalb und unterhalb der eins verteilt. Der Interquartilsabstand bewegt sich hier von 0,88 – 1,10. Der p-Wert ist 0,103 und der Unterschied der Gruppen damit nicht signifikant.



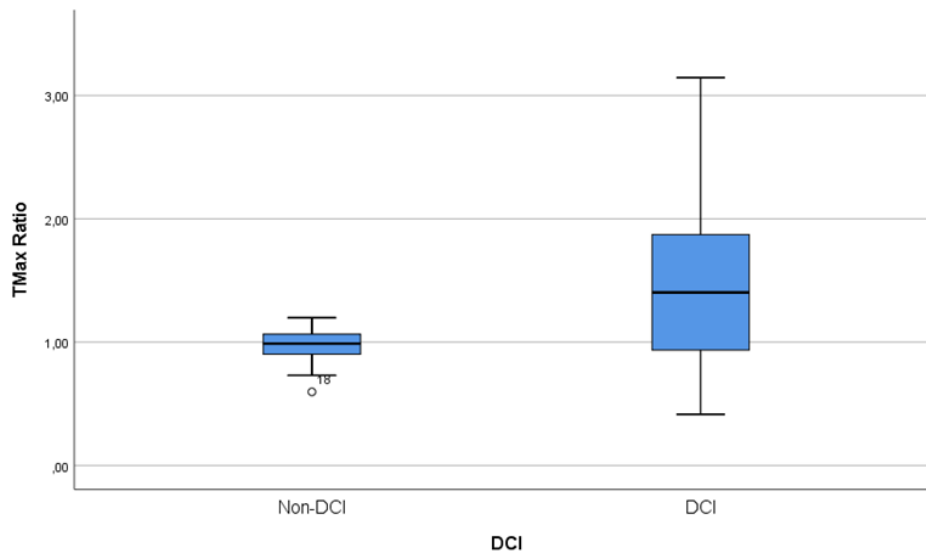


Abbildung 15: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen  $T_{Max}$  der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Betrachtet man die Maximal- und Minimalwerte in Tabelle 4 fällt auf, dass bei der CBFlowest und bei der MTThighest kaum ein Unterschied bei den Medianen der beiden Gruppen besteht. Mit 4,41 s und 4,40 s bei der MTThighest von DCI- bzw. non-DCI-Gruppe sind diese fast gleich. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,94 nicht signifikant. Auch bei der CBFlowest gibt es keinen signifikanten Unterschied. Bei der CBVlowest zeigt sich mit  $p=0,004$  ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Bei der DCI-Gruppe findet sich ein höherer Median mit 3,02 ml/100ml als in der non-DCI-Gruppe mit 2,51 ml/100ml.

Betrachtet man die individuellen Rohdaten der Messungen jedes Patienten und die Ergebnisse aller ROI einzeln, so sieht man, dass bei der DCI-Gruppe nur bei einem von zehn Patienten alle vier Extremwerte aus DCI-Arealen stammen. Das heißt, dass bei den anderen Patienten dieser Gruppe, mit den ROI, die nicht in die DCI-Areale gezeichnet wurden, zum Großteil extremere Maximal- oder Minimalwerte gemessen wurden als in den ausgewählten DCI-Arealen. Bei vier Patienten war keiner der vier Parameter der DCI-Areale im Vergleich zu den non-DCI-Arealen ein Extremwert. Bei den anderen fünf Patienten war lediglich einer bzw. zwei der Parameter aus den ROI der DCI-Areale ein Extremwert. Der  $CBV_{lowest}$ -Wert der DCI-Gruppe stammt sogar nur bei zwei Patienten aus Arealen mit DCI.

Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse der gemessenen absoluten Parameter mit Unterteilung der DCI-Gruppe in Areale mit und ohne Ischämie (Zeitraum 2008–2013); Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], T<sub>max</sub> [s]

	DCI (n=10)		Keine DCI (n=17)
	DCI Ischämie	DCI keine Ischämie	Keine DCI
CBF Median (IQR)	60,56 (51,44-68,89)	61,58 (57,68-68,59)	64,89 (61,93-67,92)
CBV Median (IQR)	3,44 (3,20-3,94)	3,61 (3,41-3,72)	3,50 (3,40-3,66)
MTT Median (IQR)	4,02 (3,13-4,33)	3,49 (3,24-4,04)	3,43 (3,17-3,71)
T <sub>max</sub> Median (IQR)	2,01 (1,46-3,98)	2,01 (1,40-2,55)	1,94 (1,65-2,36)

In Tabelle 5 sind die statistischen Kenndaten der beiden Gruppen nochmals dargestellt. Die non-DCI-Gruppe ist hier unverändert, bei der DCI-Gruppe erfolgte eine zusätzliche Unterscheidung der gemessenen Areale in Areale mit und ohne Infarkt.

Abbildung 16 zeigt die Daten der gemessenen CBF-Werte. Die Mediane der drei Gruppen unterscheiden sich auf den ersten Blick kaum, wobei die non-DCI-Gruppe mit 64,89 ml/100ml/min den größten Median aufweist. Der Wert unterscheidet sich vor allem zwischen den zwei Hauptgruppen. In der DCI-Gruppe selbst liegen die zwei Mediane beinahe auf gleicher Höhe. Die nicht-ischämischen Areale haben mit 61,58 ml/100ml/min einen kaum höheren Median als die ischämischen Areale mit 60,56 ml/100ml/min. Wiederum fällt der größere Interquartilsabstand zwischen der DCI- und der Non-DCI-Gruppe auf.

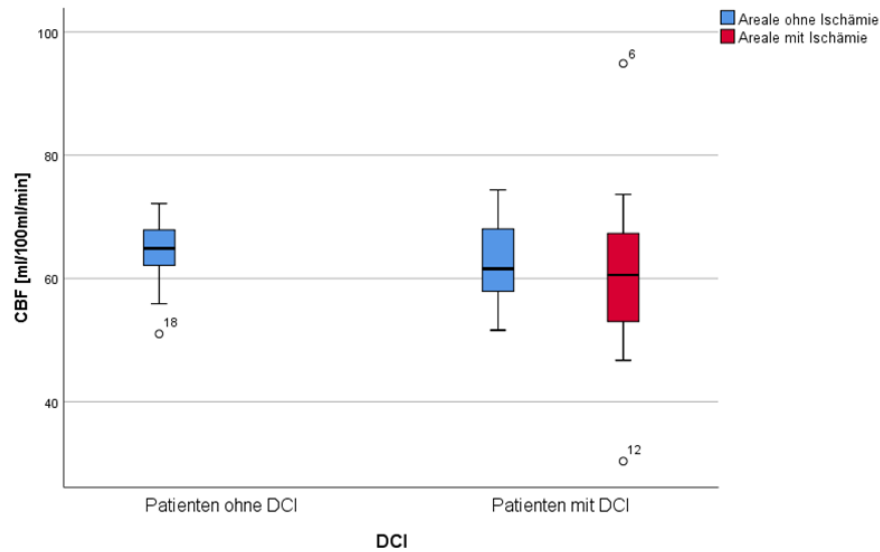


Abbildung 16: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Die CBV-Werte in Abbildung 17 zeigen bis auf die große Streubreite der Werte der DCI-Areale selbst keinen großen erkennbaren Unterschied. Es fällt auf, dass der Median der nicht-ischämischen Areale der DCI-Gruppe etwas höher ist als der der non-DCI-Gruppe und der der Ischämie-Areale. Dies zeigt sich auch in den absoluten Werten des CBV mit 3,44 ml/100ml der ischämischen Areale, 3,61 ml/100ml der nicht-ischämischen Areale der DCI-Gruppe und 3,50 ml/100ml der non-DCI-Gruppe.

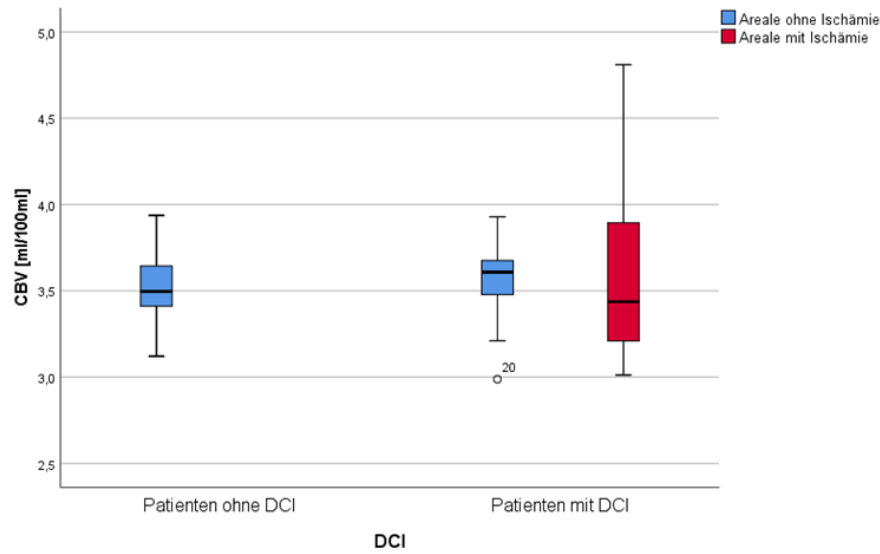


Abbildung 17: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Lediglich bei der MTT in Abbildung 18 ist ein Unterschied der ischämischen Areale zu den anderen beiden Gruppen zu erkennen. Der Median liegt mit 4,02 s oberhalb des dritten Quartils der nicht-ischämischen Areale der DCI-Gruppe und oberhalb des Boxplots der non-DCI-Gruppe. Die Mediane der beiden nicht ischämischen Gruppen sind mit 3,49 s und 3,43 s sehr ähnlich.

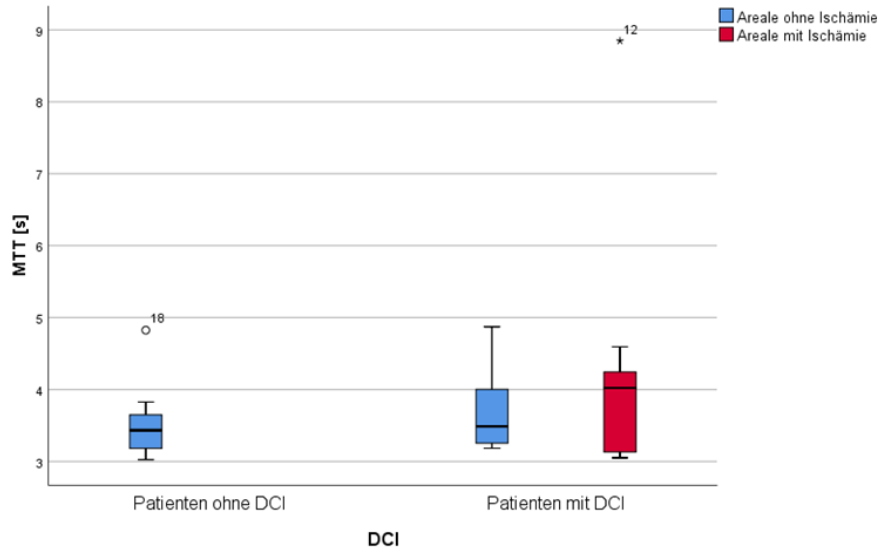


Abbildung 18: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

Die Werte der TMax in Abbildung 19 lassen die gleiche Höhe der Mediane aller drei Gruppen erkennen. Diese sind bei den beiden DCI-Gruppen mit 2,01 s exakt gleich und mit 1,94 s bei der non-DCI-Gruppe beinahe gleich. Sehr deutlich wird wiederum der große Interquartilsabstand (1,65–2,36 s) der Gruppe der ischämischen Areale im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

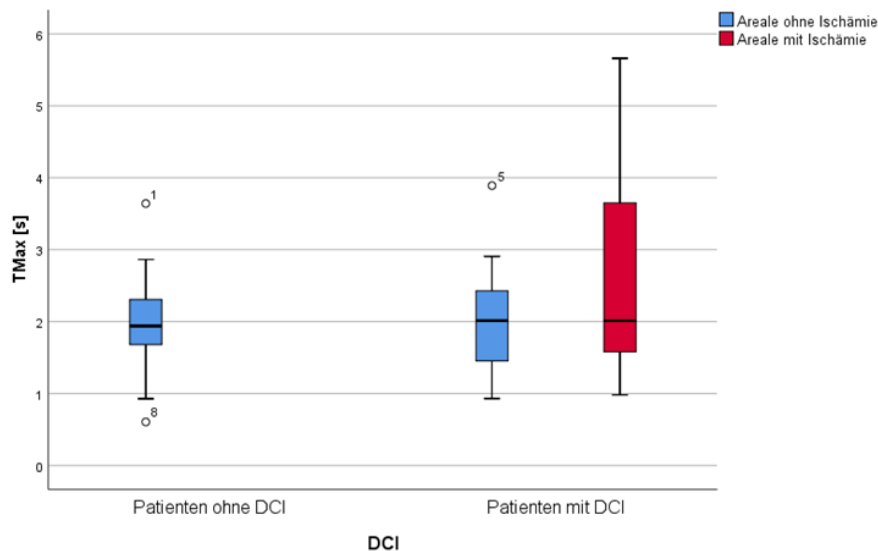


Abbildung 19: Darstellung der Tmax-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013)

### 3.2 Ergebnisse der Auswertung der CTP-Datensätze aus dem Zeitraum 2016–2017

In der deskriptiven Statistik der Tabelle 6 sind die Kenndaten der Auswertung der gesammelten CTP-Datensätze zu sehen. Zwischen den beiden Gruppen besteht hinsichtlich der Altersverteilung und der Geschlechtsverteilung ein Unterschied. Liegt der Median des Alters in der DCI-Gruppe bei 66, ist der Median in der non-DCI-Gruppe bei 59 Jahren. Die Altersverteilung erstreckt sich jedoch auf eine ähnliche Bandbreite des sechsten und siebten Lebensjahrzehnts. Während das Geschlecht in der DCI-Gruppe relativ gleich verteilt ist, besteht wiederum in der non-DCI-Gruppe ein höherer Frauenanteil mit ca. 76%. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Der Zeitraum vom Erstereignis der SAB bis zur ausgewerteten CTP-Aufnahme liegt bei der DCI-Gruppe bei neun Tagen, bei der non-DCI-Gruppe bei zehn Tagen. Der Interquartilsabstand ist von acht bis zehn Tagen bei beiden Gruppen gleich.

*Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Daten aus dem Zeitraum 2016–2017 (Gesamt n=26). Ein DCI-Datensatz mit Ischämie-Arealen oberhalb der ausgewerteten Ebenen. Deshalb liegt die Anzahl der Patienten mit ausgewerteten ischämischen Arealen bei n=4, insgesamt ist die Anzahl der DCI-Patienten bei n=5. \*Mann Whitney Test, \*\*Fisher Test; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], T<sub>max</sub> [s]*

	n	DCI (n=5)	Keine DCI (n=21)	p-Werte
Alter Median (IQR)	26	66 (50,5-69)	59 (51-66)	0,49*
Weiblich (%)	26	3 (60%)	16 (76,2%)	0,588**
Männlich (%)		2 (40%)	5 (23,8%)	
Tage nach SAB Median (IQR)	26	9 (8-10)	10 (8-10)	0,801*
CBF median (IQR)	25	88,6 (58,3-109,6)	78,2 (73,9-87,4)	0,592*
CBV median (IQR)	25	5,1 (3,2-6,3)	4,6 (4,3-4,8)	0,915*
MTT median (IQR)	25	3,9 (3,4-4,3)	3,8 (3,5-4,2)	0,971*
T <sub>Max</sub> median (IQR)	25	2,4 (1,0-2,8)	1,6 (0,9-2,2)	0,231*
CBF Ratio median (IQR)	25	0,96 (0,7-1,3)	0,99 (0,91-1,04)	0,858*
CBV Ratio median (IQR)	25	1,03 (0,60-1,22)	0,98(0,93-1,06)	1,0*
MTT Ratio median (IQR)	25	0,91(0,86-1,11)	0,99 (0,97-1,03)	0,177*
<b>T<sub>Max</sub> Ratio median (IQR)</b>	<b>25</b>	<b>1,47 (0,99-1,71)</b>	<b>0,96 (0,86-1,11)</b>	<b>0,081*</b>

Abbildung 20 zeigt die Verteilung der CBF-Werte. Der Median der DCI-Gruppe ist mit 88,6 ml/100ml/min größer als der Median der non-DCI-Gruppe mit 78,2 ml/100ml/min. Der Interquartilsabstand der DCI-Gruppe ist wiederum wesentlich größer und das erste Quartil mit 58,3 ml/100ml/min niedriger als in der non-DCI-Gruppe mit 73,9 ml/100ml/min. Mit einem p-Wert von 0,59 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

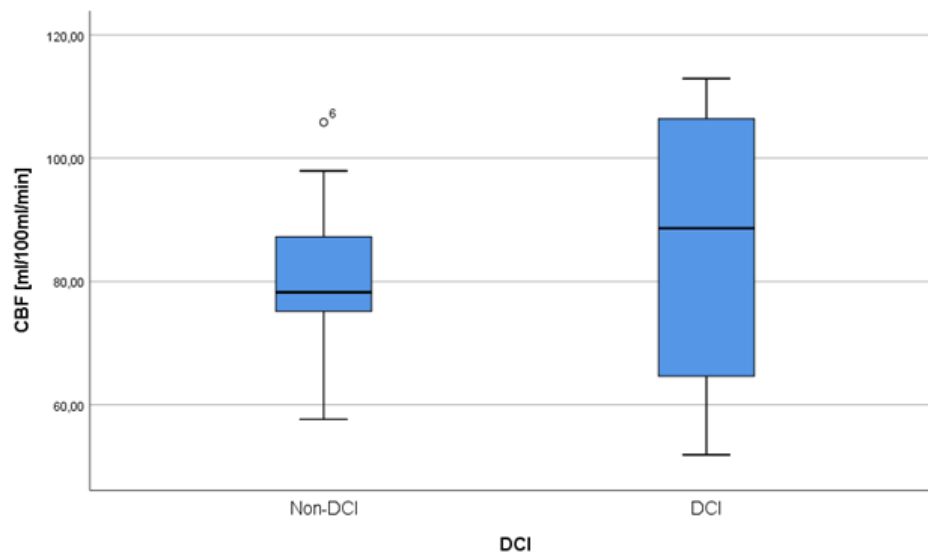


Abbildung 20: Darstellung der CBF Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

Auch die Werte des CBV zeigen ein ähnliches Bild. Der Median in der DCI-Gruppe liegt mit 5,1 ml/100ml höher als in der non-DCI-Gruppe mit 4,6 ml/100ml. Wieder auffällig ist die große Streubreite der Werte der DCI-Gruppe, die sich oberhalb und unterhalb der Werte der non-DCI-Gruppe erstrecken (siehe Abbildung 21). Der p-Wert beträgt 0,92.

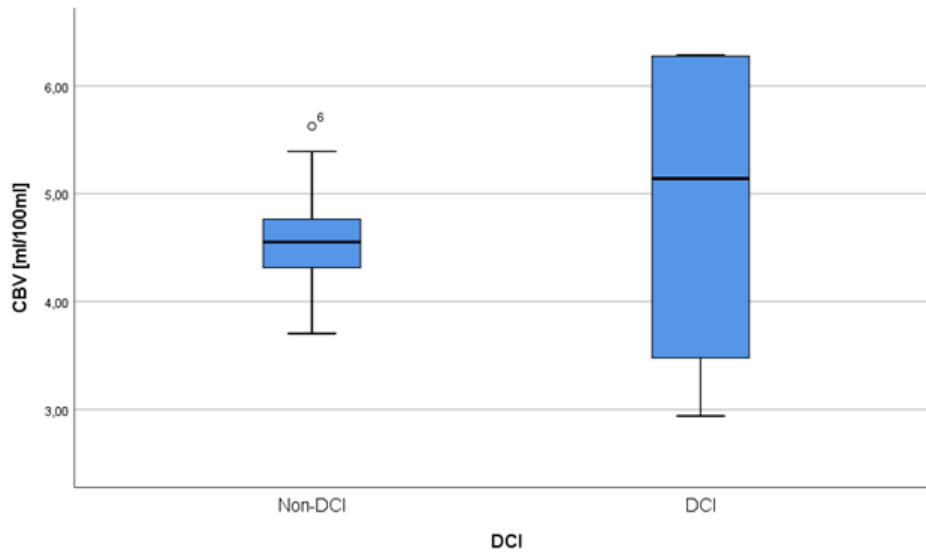


Abbildung 21: Darstellung der CBV Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

Die Werte der MTT (Abbildung 22) der DCI-Gruppe haben eine wesentlich kleinere Streubreite im Vergleich zu den anderen Parametern. Der Interquartilsabstand ist sehr ähnlich zu dem der non-DCI-Gruppe. Die Mediane sind mit 3,9 s bzw. 3,8 s fast gleich. Mit einem p-Wert von 0,97 besteht kein signifikanter Unterschied der Gruppen. Der Median der TMax (Abbildung 23) ist in der DCI-Gruppe mit 2,4 s höher als der der non-DCI-Gruppe mit 1,6 s und liegt damit über dem dritten Quartil der non-DCI-Gruppe. Bei einem p-Wert von 0,23 besteht auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.



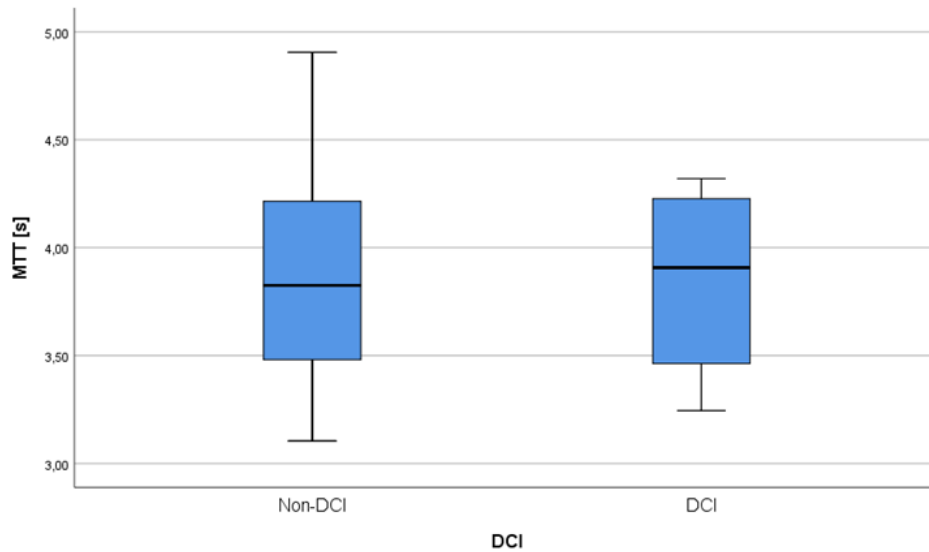


Abbildung 22: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

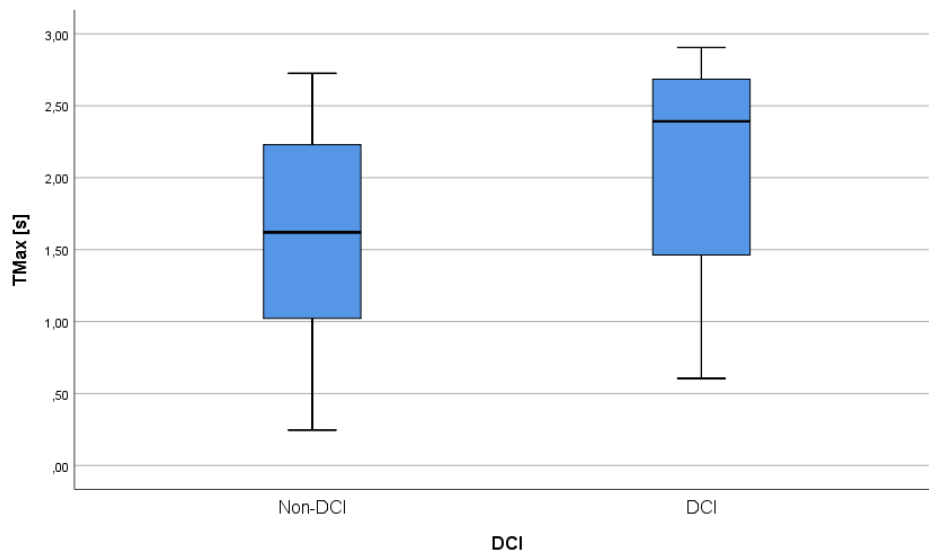


Abbildung 23: Darstellung der  $T_{Max}$ -Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

Betrachtet man die relativen Parameter der DCI-Gruppe in Tabelle 6 fällt bei CBF und CBV der Median mit der Lage unmittelbar um den Wert eins auf. Bei der MTT ist der Median mit 0,91 ebenfalls nahe der eins. Bei allen drei Parametern bewegt sich die Streuung im Interquartilsabstand sehr symmetrisch um den Wert eins. Lediglich bei der Tmax liegt der Großteil der Werte über dem Wert eins. Der Median befindet sich oberhalb des oberen Whiskers der non-DCI-Gruppe

(Abbildung 24). Die Verteilung der non-DCI-Gruppe ist ebenfalls symmetrisch um eins gelegen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,081. Auf die Darstellung der Boxplots der anderen relativen Parameter wurde verzichtet.

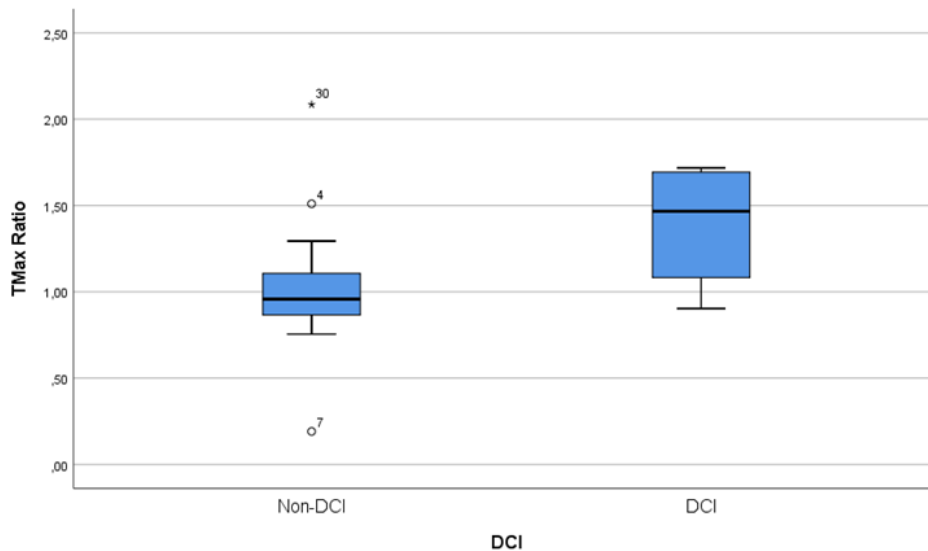


Abbildung 24: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen  $T_{Max}$  der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

In Tabelle 7 ist die deskriptive Statistik der Auswertung mit zusätzlicher Unterscheidung der Areale der DCI-Gruppe zu sehen. Betrachtet man grob die Mediane der drei Gruppen, so sind jeweils ähnliche Werte der nicht-ischämischen Areale zu erkennen, die sich von denen der ischämischen DCI-Gruppe unterscheiden. Hiervon weichen die Daten der MTT ab. Der Median der ischämischen DCI-Gruppe liegt mit 3,9 s im Bereich der non-DCI-Gruppe mit 3,8 s.

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der gemessenen absoluten Parameter mit Unterteilung der DCI-Gruppe in Areale mit und ohne Ischämie (Zeitraum 2016–2017); Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s],  $T_{max}$  [s]

	DCI (n=5)		Keine DCI (n=21)
	DCI Ischämie (n=4)	DCI keine Ischämie (n=5)	Keine DCI
CBF Median (IQR)	88,6 (58,3-109,6)	79,3 (71,6-111,9)	78,2 (73,9-87,4)
CBV Median (IQR)	5,1 (3,2-6,3)	4,7 (4,2-5,7)	4,6 (4,3-4,8)
MTT Median (IQR)	3,9 (3,4-4,3)	3,59 (3,13-3,83)	3,8 (3,5-4,2)
$T_{Max}$ Median (IQR)	2,4 (1,0-2,8)	1,49 (0,54-2,1)	1,6 (0,9-2,2)

In Abbildung 25 – 28 sind die Daten der einzelnen physiologischen Parameter nochmals mit Hilfe von Boxplots dargestellt. Besonders bei CBF und CBV (Abbildung 25 und Abbildung 26) zeigt sich wiederum eine größere Streuung der Daten der ischämischen Areale als in den Gruppen der nicht-ischämischen Areale. Der Median der ischämischen Areale liegt bei beiden Parametern höher als der der anderen beiden Gruppen.

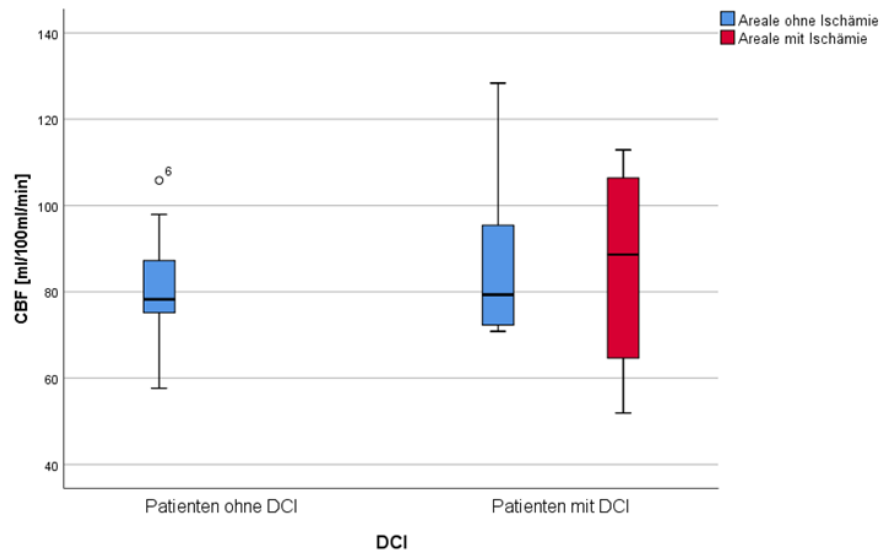


Abbildung 25: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

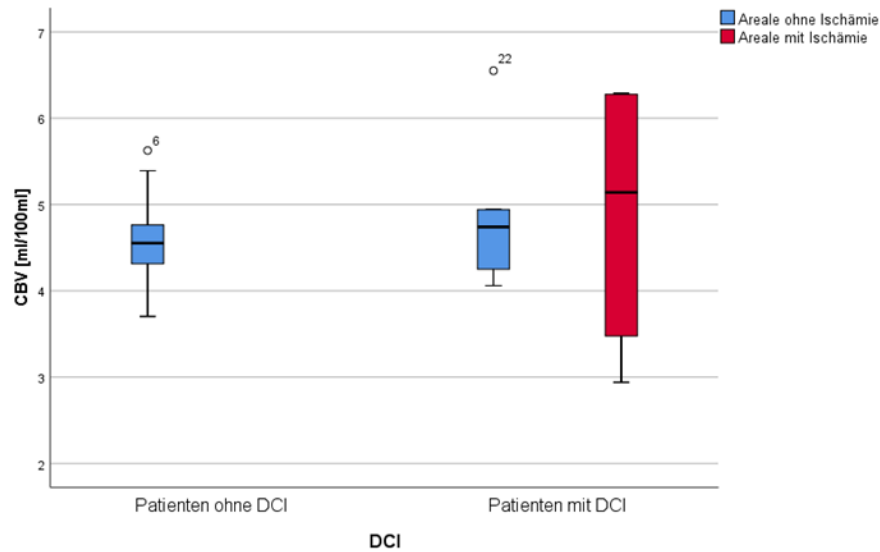


Abbildung 26: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

Bei den Daten der MTT und der Tmax (Abbildung 27 und Abbildung 28) ist der Interquartilsabstand der non-DCI-Gruppe ähnlich der Gruppe der ischämischen Areale verbreitert. Bei der MTT liegt der Median der ischämischen Areale der DCI-Gruppe oberhalb des oberen Whiskers der nicht-ischämischen Areale der DCI-Gruppe, jedoch nicht bedeutend höher als der Median der non-DCI-Gruppe. Der Interquartilsbereich der ischämischen Areale der DCI-Gruppe (3,4–4,3 s) und der non-DCI-Gruppe (3,5–4,2 s) ist sehr ähnlich verteilt. Bei der Tmax befindet sich der Median der ischämischen Areale oberhalb des dritten Quartils der beiden anderen Gruppen. Er befindet sich bezüglich der nicht-ischämischen DCI-Gruppe mit 2,4 s oberhalb des oberen Whiskers.

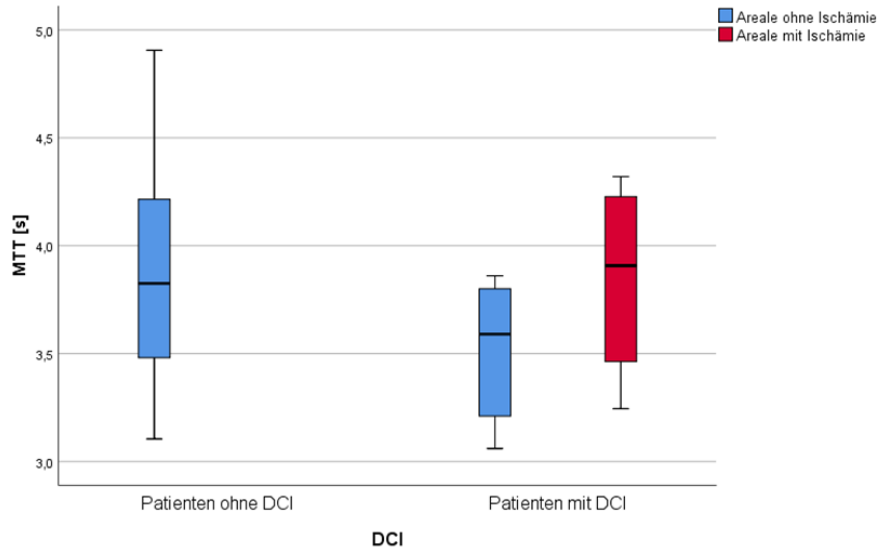


Abbildung 27: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

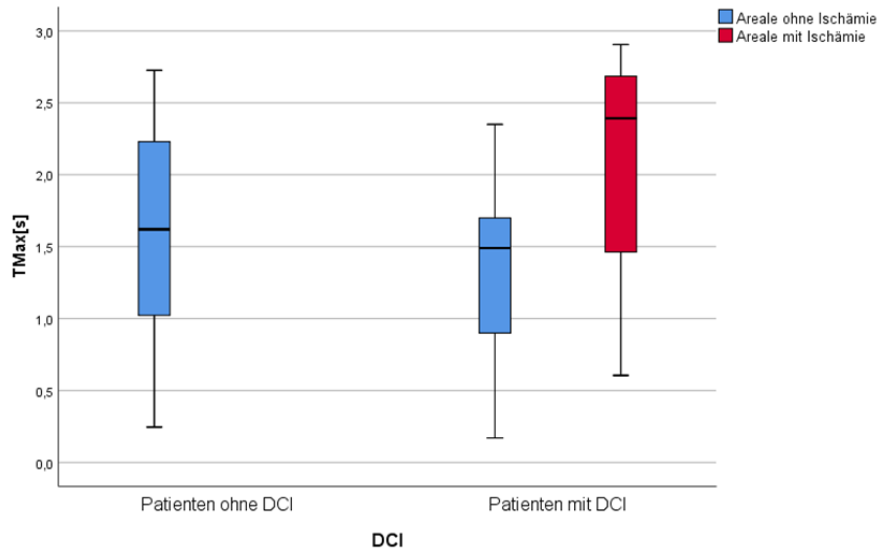


Abbildung 28: Darstellung der Tmax-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017)

### 3.2.1 Ergebnisse der Diagnostik von Tag eins nach SAB und des Follow-up

Insgesamt gab es acht Patienten mit einer CTP-Diagnostik an Tag eins nach SAB. Hiervon hatten sechs Patienten nachgewiesene Vasospasmen, bei zweien wurden in der CT-Diagnostik keine relevanten Vasospasmen nachgewiesen. Von den sechs Patienten erlitten zwei Patienten eine DCI. Bei einem dieser zwei Patienten waren die ischämischen Areale jedoch oberhalb der ausgewerteten Ebene. Somit gab es nur einen Patienten mit DCI und einer CTP-Diagnostik am ersten Tag nach SAB, mit auswertbaren Daten.

*Tabelle 8: Quantitative Parameter der CTP-Messung von Tag 1 nach SAB und der Follow-up Aufnahme an Tag 9 des Patienten mit DCI; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s]*

<b>Parameter</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>der Diagnostik</b>	<b>CBF</b> <b>isch</b>	<b>CBV</b> <b>isch</b>	<b>MTT</b> <b>isch</b>	<b>Tmax</b> <b>isch</b>	<b>CBF</b>	<b>CBV</b>	<b>MTT</b>	<b>Tmax</b>
<b>Tag 1 nach SAB</b>	71,22	5,55	5,53	2,85	74,49	4,74	4,28	2,39
<b>Tag 9 nach SAB</b>	112,90	6,29	4,14	2,91	70,85	4,25	3,86	2,35

Betrachtet man in Tabelle 8 die physiologischen Parameter der im Verlauf von DCI betroffenen Areale der Aufnahme von Tag eins, so lag der CBF bei 71,22 ml/100ml/min, das CBV bei 5,55 ml/100ml, die MTT bei 5,53 s, die Tmax bei 2,85 s. Die Follow-up-Diagnostik erfolgte am neunten Tag nach SAB. Dabei lag der CBF bei 112,90 ml/100ml/min, das CBV bei 6,29 ml/100ml, die MTT bei 4,14 s und die Tmax bei 2,91 s. Die Ergebnisse der nicht-ischämischen Areale der Diagnostik von Tag eins lagen sehr nahe den Werten der im Verlauf ischämischen Areale. Nur das CBV und die MTT waren niedriger. Diese Werte änderten sich in der Follow-up Aufnahme kaum. Auffällig ist der Tmax-Wert der ischämischen Areale, der mit 2,85 (Tag 1) und 2,91 s (Tag 9) das Maximum im Vergleich zu den anderen Patienten darstellt (siehe Tabelle 9). Die nächsten Werte von Patienten ohne DCI lagen bei 2,45 und 2,23 s im Follow-up. Sonst lagen die Tmax-Werte maximal bei 2,09 s am ersten Tag nach SAB. Lediglich

die nicht-ischämischen Areale des DCI-Patienten haben ebenfalls höhere Tmax-Werte. Auch die MTT war mit 5,53 s an Tag eins maximal im Vergleich zu den anderen Auswertungen. Der nächste Wert eines non-DCI-Patienten lag bei 4,51 s. Die MTT nahm jedoch bei dem DCI-Patienten in der Follow-up-Aufnahme im Vergleich zu Tag eins ab. Die CBF- und CBV-Werte sind diesbezüglich nicht auffällig, außer, dass sie in der Follow-up-Aufnahme auch die Maximalwerte der gesamten Gruppe darstellen.

Bei den Patienten ohne DCI fällt bei Durchsicht der Rohdaten kein Trend oder eine starke Regelmäßigkeit auf. Teilweise sind die Daten der ersten Aufnahme und des Follow-up sehr ähnlich, teilweise fallen oder steigen sie in der späteren Aufnahme (Tabelle 9). Auch bei den relativen Parametern lässt sich kein Trend erkennen.

*Tabelle 9: Quantitative Parameter der Patienten ohne DCI der CTP-Auswertung an Tag 1 nach SAB und der Follow-up-Aufnahme (Gesamtdurchschnitt); "F-Up" = Follow-Up; "no V." = keine Vasospasmen; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s]*

<b>Parameter Patienten</b>	<b>CBF Tag 1</b>	<b>CBV Tag 1</b>	<b>MTT Tag 1</b>	<b>Tmax Tag 1</b>	<b>CBF F-Up</b>	<b>CBV F-Up</b>	<b>MTT F-Up</b>	<b>Tmax F-Up</b>
<b>1</b>	79,78	4,80	4,06	1,75	105,82	5,63	3,43	1,02
<b>2</b>	73,12	4,53	4,18	1,70	75,15	4,33	3,85	1,24
<b>3</b>	97,50	5,03	3,16	0,39	79,84	4,58	3,88	2,23
<b>4 (no V.)</b>	80,01	4,79	4,04	1,95	92,30	5,71	4,22	2,45
<b>5</b>	83,48	5,15	4,05	1,31	87,25	4,64	3,36	0,78
<b>6 (no V.)</b>	79,41	5,18	4,51	2,09	72,39	4,31	3,99	1,99

### 3.2.2 Korrelationsberechnung und Vergleich mit multimodaler Diagnostik der neurochirurgischen Intensivstation

Tabelle 10: Deskriptive Statistik. Keine Darstellung der Signifikanztestung der Daten aus intrakraniellen Sonden, da in der DCI-Gruppe nur zwei bzw. drei Daten vorhanden waren. \*Mann-Whitney-U Test \*\*Fisher Test; Einheiten der Parameter: TCD [cm/s], ptiO2 [mmHg]

	N	DCI (n=5)	Keine DCI (n=22)	p-Werte
Alter Median (IQR)	27	66 (50,50-69,00)	56,5 (51,00-65,25)	0,45*
Weiblich (%) Männlich (%)	27	3 (60%) 2 (40%)	19 (86,4%) 3 (13,6%)	0,221**
Tage nach SAB Median (IQR) (Datum der CTP Auswertung)	27	9 (8-10)	9 (7-10)	0,832*
Mit Vasospasmen (%) Ohne Vasospasmen (%)	27	5 (100%) 0 (0%)	17 (77,3%) 5 (22,7%)	0,326**
TCD Mean LMCA Median (IQR)	23	103 (65-147,5) n=5	67,00 (56,00-92,25) n=18	0,174*
<b>TCD Mean RMCA Median (IQR)</b>	<b>23</b>	<b>117 (63,50-200,50) n=5</b>	<b>72,00(63,75-84,50) n=18</b>	<b>0,094*</b>
ptiO2Tagesmittel Median (IQR)	8	31,50 (20,70-42,30) n=2	22,55 (18,33-27,15) n=6	
MDLPR Tagesmittel Median (IQR)	11	39,60 (27,80-43,20) n=3	33,40 (28,48-42,45) n=8	

Tabelle 10 zeigt die deskriptive Statistik der Patienten von denen sowohl CTP-Datensätze als auch Daten des multimodalen Monitorings vorhanden waren. Es erfolgte keine Aufteilung der non-DCI-Gruppe anhand radiologisch nachgewiesener Vasospasmen. Der Alters-Median der DCI-Gruppe liegt bei 66 Jahren und damit höher als in der non-DCI-Gruppe mit 56,5 Jahren. Der Interquartilsabstand erstreckt sich über einen ähnlichen Zeitraum von Anfang 50 bis Mitte/Ende 60 Jahren. Es gibt keinen signifikanten Unterschied beim Alter mit einem p-Wert von 0,45. Besonders in der non-DCI-Gruppe fällt ein hoher Frauenanteil von 86,4% auf. Die Geschlechterverteilung ist in der DCI-Gruppe hingegen relativ ausgeglichen. Der Unterschied ist mit  $p=0,22$  nicht signifikant. Der Median der Tage, die nach SAB bis zur Generierung der CTP-Datensätze vergangen sind, liegt bei beiden Gruppen bei neun Tagen. Der Interquartilsabstand ist mit 8-10 Tagen in der DCI-Gruppe und 7-10 Tagen in der non-DCI-Gruppe sehr ähnlich. Der p-Wert liegt bei ca. 0,8. In der non-DCI-



Gruppe waren 17 Patienten (77,3%) mit Nachweis und 5 (22,7%) ohne Nachweis von Vasospasmen.

In Abbildung 29 sind die Tagesmittelwerte der mit transkranieller Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten in der linken Arteria cerebri media (left medial cerebral artery = LMCA) mittels Boxplot dargestellt. Abbildung 30 zeigt die Werte der rechten Arteria cerebri media (right medial cerebral artery = RMCA). Bei beiden Seiten, aber besonders bei der rechten Seite, ist der höhere Median und der größere Interquartilsabstand der DCI-Gruppe sofort ersichtlich. Der Median der RMCA-Werte der DCI-Gruppe liegt oberhalb des oberen Whiskers der non-DCI-Gruppe und unterscheidet sich damit deutlicher als der der LMCA-Werte. Bei den Messungen der LMCA ist in der DCI-Gruppe eine kleinere Streubreite zu erkennen als bei den Messungen der RMCA. Betrachtet man die Werte der non-DCI-Gruppe der linken und der rechten Seite fällt auf, dass der Median beider Seiten bei ca. 70 cm/s liegt (Median LMCA = 67 cm/s, Median RMCA = 72 cm/s). Auch der Interquartilsabstand bewegt sich im gleichen Bereich zwischen ca. 60 cm/s – 90 cm/s. Die Mediane der beiden Gruppen der LMCA-Werte (103 cm/s und 67 cm/s) unterscheiden sich mit einem p-Wert von 0,174 nicht signifikant. Die Mediane der RMCA-Gruppen (117 cm/s und 72 cm/s) zeigen einen signifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,094.

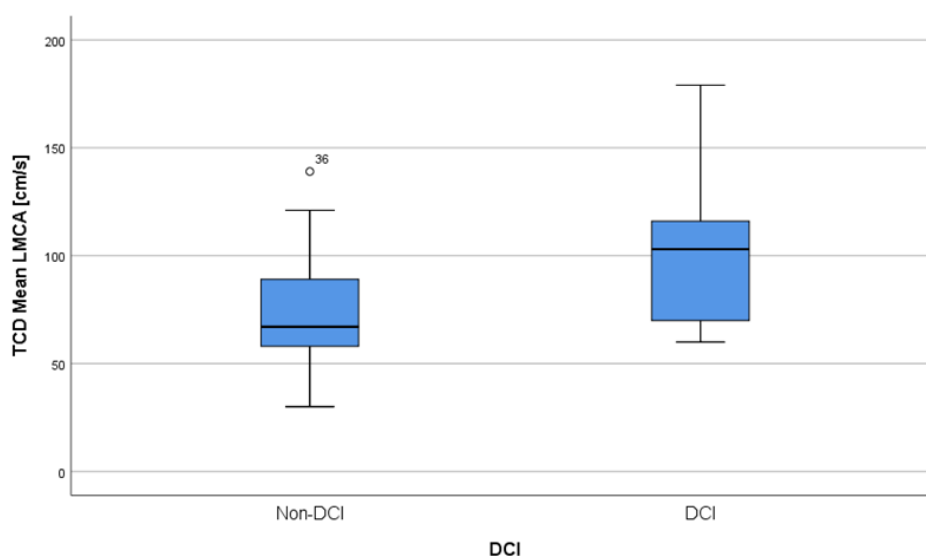


Abbildung 29: Tagesmittelwerte der transkraniellen Ultraschall-Doppler-Messungen der Flussgeschwindigkeiten in der linken Arteria cerebri media unterteilt in DCI- und non-DCI-Gruppe

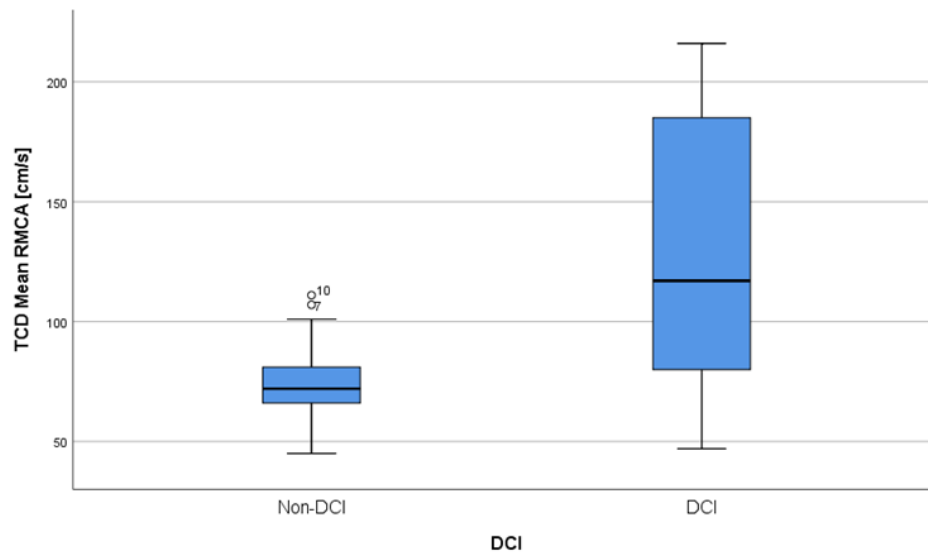


Abbildung 30: Tagesmittelwerte der transkraniellen Ultraschall-Doppler-Messungen der Flussgeschwindigkeiten in der rechten Arteria cerebri media unterteilt in DCI- und non-DCI-Gruppe

Die Werte der Sauerstoffpartialdruckmessung (ptiO<sub>2</sub>) waren nur bei zwei Patienten mit DCI vorhanden. Hier zeigt sich mit 31,50 mmHg ein höherer Median als in der non-DCI-Gruppe mit 22,5 mmHg. Aufgrund der niedrigen Datenanzahl wurde keine Signifikanztestung durchgeführt. Auch bei den Daten der Mikrodialyse war bei der DCI-Gruppe ein höherer Median der LPR (Laktat-Pyruvat-Ratio) als bei der non-DCI-Gruppe zu sehen. Hier lagen drei Daten von Patienten mit DCI vor, eine Signifikanztestung wurde deshalb ebenfalls nicht durchgeführt. Die Median-Werte der LPR unterscheiden sich mit 39,6 und 33,4 jedoch nicht auffällig stark. Die Streuung der Werte erstreckt sich auf den gleichen Bereich.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen der Laktat-Pyruvat-Ratio der Mikrodialyse (MDLPR), der ptiO<sub>2</sub> und der transkraniellen Doppleruntersuchungen mit den in der CTP gemessenen physiologischen Parametern zu sehen. In diesem Fall erfolgte die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman-Rho, da keiner der Datensätze des Monitorings normalverteilt war. Es erfolgte eine einseitige Signifikanztestung, sodass ein signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert <0,05 erreicht ist. Betrachtet man die Werte der Mikrodialyse, so fällt eine deutliche negative Korrelation von -0,397 mit dem CBV auf. Der p-Wert befindet sich mit 0,057 nicht unterhalb des

Signifikanzniveaus, jedoch bereits in dessen Nähe. Die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen mit den anderen Parametern sind im Vergleich eher niedrig und mit -0,120 (CBF), -0,189 (MTT) und -0,051 (Tmax) nicht relevant. Auffällig ist das negative r bei der MTT, das nach physiologischen Grundsatzüberlegungen positiv sein sollte, da sich der Stoffwechsel bei verlängerter Durchflusszeit wegen der schlechteren Sauerstoffversorgung in Richtung des anaeroben Stoffwechsels verschiebt. Dadurch wird im Vergleich zu Pyruvat mehr Laktat produziert und die LPR größer.

Bei der ptiO2 findet sich mit dem CBV eine positive Korrelation mit  $r = 0,392$ , die jedoch mit  $p = 0,104$  nicht signifikant ist. Eine deutlichere positive Korrelation zeigt sich mit der MTT ( $r = 0,445$ ;  $p = 0,074$ ) und der Tmax ( $r = 0,606$ ;  $p = 0,018$ ). Bei diesen Parametern wäre grundsätzlich jedoch eine negative Korrelation zu erwarten. Die bei den vorliegenden Daten einzige signifikante Korrelation zwischen Tmax und ptiO2 zeigt also in die falsche Richtung.

Bei Betrachtung der Rangkorrelationskoeffizienten der Daten der Dopplersonographie fällt auf, dass keine höheren Werte für r auftreten. Mit einem Maximum bei der LMCA und der CBF ( $r = 0,160$ ;  $p = 0,222$ ) ergibt sich bei keinem der Werte eine Auffälligkeit.

*Tabelle 11: Korrelationsberechnung des multimodalen intensivmedizinischen Monitorings mit den durch CTP gemessenen physiologischen Parametern. Rangkorrelation nach Spearman-Rho bei nicht normalverteilten Daten. MDLPR, ptiO2, TCD LMCA und TCD RMCA alle bei Shapiro Wilk Test mit  $p < 0,05$ . Einseitige Signifikanztestung mit p-Wert in Klammern. Die auffälligen Werte sind fett markiert. Die rot markierten Werte zeigen entgegen der erwarteten Richtung.*

	<b>MDLPR Tagesmittel</b>	<b>ptiO2 Tagesmittel</b>	<b>TCD LMCA Tagesmittel</b>	<b>TCD RMCA Tagesmittel</b>
<b>n</b>	17	12	25	26
<b>CBF</b>	-0,120 (0,323)	-0,028 (0,466)	0,160 (0,222)	-0,019 (0,463)
<b>CBV</b>	<b>-0,397</b> <b>(0,057)</b>	0,392 (0,104)	0,129 (0,270)	-0,151 (0,231)
<b>MTT</b>	-0,189 (0,234)	<b>0,445</b> <b>(0,074)</b>	-0,132 (0,264)	-0,132 (0,260)
<b>T<sub>Max</sub></b>	-0,051 (0,422)	<b>0,606</b> <b>(0,018)</b>	-0,091 (0,332)	0,079 (0,351)

## 4 Diskussion

### 4.1 Quantitative CTP-Daten können durch definierte Grenzwerte eine hilfreiche Stütze in der DCI-Diagnostik sein

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen keine eindeutigen signifikanten Unterschiede in den quantitativen Daten der CTP-Diagnostik zwischen Arealen mit DCI und ohne DCI. Es lässt sich jedoch feststellen, dass zumindest ein Trend hin zu niedrigeren CBF-Werten und höheren MTT-Werten in den quantitativen Daten der Areale mit DCI zu erkennen ist. Die semiquantitativen Daten weisen hingegen teilweise signifikante Unterschiede auf ( $MTT_{Ratio}$  und  $Tmax_{Ratio}$ ). Cremers et al. zeigten 2014 in einer Metaanalyse, welche acht Studien mit insgesamt 444 Patienten einschloss, den diagnostischen Wert der CTP bezüglich einer DCI. Fünf dieser Studien lieferten dabei quantitative Daten für diagnostische Kriterien einer DCI. Dabei konnte eine gepoolte durchschnittliche Abnahme von 11,9 ml/100ml/min (95 % CI: 15,2–8,6) in den Werten des CBF der DCI-Patienten im Vergleich zu den non-DCI-Patienten festgestellt werden. Die MTT war um 1,5 s (95 % CI: 0,9–2,2) verlängert. Beim CBV konnte kein Unterschied festgestellt werden. Lediglich in zwei Studien wurde die TTP untersucht, in der sich auch kein Unterschied feststellen ließ. (Cremers et al. 2014) Drei Studien, die in der Metaanalyse zu finden waren, lieferten quantitative Schwellenwerte für die Diagnosefindung einer DCI. Für die MTT wurden dabei die Grenzwerte 5,9 s (Sensitivität: 70%; Spezifität: 77%) (Dankbaar et al. 2010), 5,0 s (Sensitivität: 72% ; Spezifität: 70%)(Sanelli et al. 2013) und 6,5 s (Sensitivität: 71%; Spezifität: 81%) (Sviri et al. 2006) festgelegt. Die Grenzwerte des CBF lagen bei 25 ml/100ml/min (Sensitivität: 73%; Spezifität: 76%) (Sviri et al. 2006) und 30,5 ml/100ml/min (Sensitivität: 78%; Spezifität: 70%) (Sanelli et al. 2013).

Eine weitere Metaanalyse von Mir et al. (2014), der eine andere Studiena Auswahl zu Grunde lag als bei Cremers et al., bestätigt die diagnostische Wertigkeit der CTP, liefert dabei jedoch keine quantitativen Werte. Die gepoolte Odds Ratio

eines Patienten mit positivem CTP-Befund liege bei ca. 23 eine DCI zu erleiden. (Mir et al. 2014)

Semiquantitative Daten zur Unterscheidung in der kritischen Phase werden bei Cremers et al. in zwei Studien dargestellt. Dankbaar et al. konnten 2010 signifikante Unterschiede in den semiquantitativen Daten vor allem in der Seitendifferenz der MTT und der TTP nachweisen. Diese lagen in der DCI-Gruppe bei 1,91 s bzw. 1,34 s und der non-DCI-Gruppe bei 0,96 s bzw. 0,7 s. Für die Berechnung der Unterschiede in den absoluten Parametern wurden in dieser Studie lediglich ROI ausgewählt, die die Maximal- bzw. Minimalwerte repräsentierten. Dabei ist nicht ersichtlich ob diese auch DCI-Areale darstellten. Auch für die semiquantitativen Daten wurden jeweils die gemessenen Extremwerte der jeweiligen Hemisphäre ausgewählt. (Dankbaar et al. 2010)

Dies verdeutlicht die großen Unterschiede hinsichtlich der statistischen Auswertung und Berechnung der quantitativen und semiquantitativen Daten. In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils Mittelwerte der spezifischen DCI- bzw. non-DCI-Regionen gebildet. Bei den relativen Parametern wurden die Regionen und ihre Spiegelregionen für die Berechnung verwendet. Außerdem wurde keine Differenz der MTT und der Tmax, sondern wie bei dem relativen CBF und CBV ein Verhältnis gebildet. Bezüglich der Minimal- und Maximalwerte konnte festgestellt werden, dass nicht grundsätzlich durch die gemessenen Extremwerte auf ein DCI-Areal rückgeschlossen werden kann.

Auch in der Definierung und Zeichnung der ROI bestehen große Unterschiede. Hickmann et al. zeichneten beispielsweise drei große ROI in jede Seite, die damit beinahe jeweils die ganze Hemisphäre abbildeten. (Hickmann et al. 2013) In dieser Arbeit hingegen wurden viele einzelne ROI überwiegend in die graue Substanz gelegt. Dadurch könnte durch die Mittelwertbildung mehrerer kleiner ROI an verschiedenen Orten eine Glättung pathologischer Messwerte in Richtung des Normbereichs stattgefunden haben. Diesen Fehler haben größere ROI mit kleinerer Anzahl zwar auch, sie bilden aber eventuell die lokale Situation besser ab.

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse der ersten Auswertung in Tabelle 4 aus Abschnitt 3.1, kann das Ergebnis der in der Literatur vorkommenden statistischen Daten als Trend nachvollzogen werden. In den absoluten Parametern zeigt sich eher in CBF und MTT ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, während in CBV und Tmax kaum ein Unterschied ersichtlich wird. In den relativen Parametern lässt sich in der MTT ratio ein signifikanter Unterschied nachweisen. In der Tmax ratio ist dieser beinahe signifikant. Es wurde in diesem Fall nicht die TTP berechnet, die Tmax stellt im Grundsatz einen ähnlichen Parameter dar, der jedoch von den Berechnungen der Deconvolution abhängt. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungen lassen sich nicht die tatsächlichen Ergebnisse und Werte der semiquantitativen Daten vergleichen. Vergleicht man die Gruppenunterschiede der quantitativen Daten mit den gepoolten Ergebnissen, die Cremers et al. zeigten, befinden sich die Werte mit 4 ml/100ml/min (CBF) bzw. 0,6 s (MTT) nicht in der gleichen Größenordnung.

Die Ergebnisse des Abschnitts 3.2 zeigen ein weniger deutliches Bild. So sind die quantitativen Werte von CBF und CBV der DCI-Gruppe größer als die der non-DCI-Gruppe und damit gegensätzlich zur physiologischen Grundsatzüberlegung. In der MTT besteht kaum ein Unterschied. Nur die Tmax zeigt eine geringe Erhöhung der DCI- im Vergleich zur non-DCI-Gruppe. Bei den relativen Parametern zeigt sich ebenfalls nur bei der Tmax Ratio ein signifikanter Unterschied. Die Werte der MTT ratio wiederum zeigen mit 0,91 in die falsche Richtung. Somit findet sich insgesamt im zweiten Teil vor allem in der Tmax Ratio das gleiche Ergebnis wie im ersten Teil.

Die vorliegende Arbeit zeigt also lediglich einen Trend auf, findet jedoch gleichzeitig auch eine Inkongruenz der Daten im Vergleich zur Literatur. Besonders die Wertigkeit der Ergebnisse der zweiten Auswertung ist stark durch die niedrige Anzahl der Personen mit DCI limitiert und mit Vorsicht zu betrachten. Die niedrige DCI-Fallzahl scheint durch die multimodale und aggressive Prävention und Diagnostik bezüglich der Vasospasmen und der DCI begründet zu sein. Mortimer et al. kamen 2015 zu dem Schluss, dass Patienten des WFNS Grad 1 und 2, mit schweren Vasospasmen, durch die konsequente Therapie mit

der intraarteriellen Ballonangioplastie und Medikamentenapplikation ein vergleichbares Outcome wie Patienten ohne Vasospasmen haben (Mortimer et al. 2015). Auch kann es zu einer Verfälschung des tatsächlichen Unterschieds zwischen den beiden Gruppen dadurch gekommen sein, dass die Aufnahme zeitlich im Bereich bzw. kurz nach dem Ereignis der DCI stattgefunden hat. So könnte eine Luxusperfusion von postischämischen Arealen in Einzelfällen zu gesteigerten quantitativen Werten geführt haben, welche bei niedriger Fallzahl bereits eine statistisch relevante Auswirkung haben können. Dies könnte zum Beispiel die im zweiten Teil höheren Werte von CBF und CBV der DCI-Gruppe erklären. Sakata et al. veröffentlichten erstmals eine Fallbeschreibung, in der eine postischämische cerebrale Hyperperfusion, nach symptomatischen Vasospasmen im kritischen Zeitraum nach SAB, diagnostisch nachgewiesen wurde (Sakata et al. 2020). Eine mögliche Ursache wäre auch der Effekt durch die frühe intensivmedizinische Basistherapie.

Weiterhin fällt auf, dass die Daten der verschiedenen Studien schwierig zu vergleichen sind. Neben den genannten Unterschieden gibt es beispielsweise trotz der getroffenen Definition der DCI Unterschiede in der Definition der einzelnen Studien. Teilweise wird die DCI festgemacht anhand der radiologischen Diagnostik und einer Infarzierung im CT (Pham et al. 2007) oder sie wird als klinische Diagnose hinsichtlich einer neurologischen Verschlechterung definiert (Sanelli et al. 2013).

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist der retrospektive Aufbau und die lediglich radiologische Betrachtungsweise. Durch die retrospektive Auswahl der Datensätze und Durchführung der Auswertung ist die Auswahlmöglichkeit der auszuwertenden Datensätze eingeschränkt gewesen. Weiterhin ist das für den Patienten relevante Ergebnis nicht eine radiologisch diagnostizierte DCI, sondern das funktionelle Outcome, welches er nach dem Ereignis davonträgt. Eine Betrachtungsweise hinsichtlich des Glasgow outcome scale scheint in diesem Zusammenhang sinnvoll. Die Genesung hängt jedoch wiederum von so vielen Parametern ab, dass eine gefundene Assoziation den Schluss auf einen direkten Zusammenhang nur unter kritischer Betrachtung zulassen sollte.

Aufgrund der vielfältigen Unterschiede, die zwischen der Datenerhebung, der CT-Datenberechnung und der statistischen Berechnungen bestehen können, erscheint insgesamt eine qualitative Auswertung der CTP im Vergleich zur quantitativen Auswertung unersetzlich. Die quantitativen Daten könnten jedoch bei möglichen diagnostischen Schwierigkeiten eine hilfreiche Stütze bezüglich definierter Grenzwerte sein. Pham et al. konnten beispielsweise 2007 feststellen, dass die qualitative Auswertung der quantitativen Auswertung hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit nicht unterlag (Pham et al. 2007).

#### **4.2 Unterscheidung von Arealen mit zukünftiger DCI-Entwicklung und ohne DCI anhand quantitativer CTP-Daten an Tag eins nach SAB**

Da die CTP in der kritischen Phase bereits einen relevanten klinischen Stellenwert für die Diagnostik der DCI hat, konzentrieren sich aktuelle Studien hauptsächlich auf eine mögliche Früherkennung der Entwicklung einer DCI. Dabei finden sich für die CTP-Auswertung verschiedene Zeitpunkte. Diese variieren von innerhalb der ersten 24 Stunden nach Erstereignis (Dong et al. 2019; Vulcu et al. 2019; Etminan et al. 2013), innerhalb der ersten 72 Stunden oder vier Tage (Fragata et al. 2019; Malinova et al. 2019) bis zu mehrfachen Auswertungen im zeitlichen Verlauf (Shi et al. 2020; Rodriguez-Régent et al. 2016; Pham et al. 2007). Untersucht wurden bereits die verschiedensten Parameter: Neben CBF, CBV, MTT, TTP auch die Time to drain (TTD) und die Tmax. Die Ergebnisse der Studien zeigen das Potential der CTP hinsichtlich der Früherkennung, sind dabei bezüglich der Auswahl der Parameter jedoch nicht einheitlich. Auch Sun et al. kommen in einer Metaanalyse zu der Einschätzung, dass die CTP bereits vor Eintritt der DCI Abweichungen der Durchblutungsparameter nachweisen und innerhalb der ersten drei Tage ein erhöhtes Risiko identifizieren kann. Dabei ergebe sich eine gepoolte Odds Ratio von 32.15. (Sun et al. 2019) Nachweise für eine Assoziation von frühen Perfusionsänderungen und einer späteren DCI zeigten sich in der TTP (Fragata et al. 2019; Pham et al. 2007), in der MTT (Etminan et al. 2013), dem CBF (Shi et al. 2020), der TTD (Malinova et al. 2019; Vulcu et al. 2019) und der Tmax



(Dong et al. 2019). Dabei wurde teilweise das Outcome nicht untersucht, teilweise wurde keine Korrelation zwischen den Parametern und dem Outcome gefunden (Malinova et al. 2019) und teilweise wurde eine Korrelation nachgewiesen (Fragata et al. 2019; Etminan et al. 2013). Studien, die die Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten durchführten, kamen zu dem Schluss, dass der beste Zeitpunkt für die DCI-Vorhersage bei Tag drei bzw. vier sei. (Pham et al. 2007; Shi et al. 2020) Dazu passt auch, dass eine Veränderung der Durchblutungsparameter vor allem zwischen Tag null und Tag vier nach SAB nachgewiesen werden konnte. (Shi et al. 2020; Rodriguez-Régent et al. 2016) Shi et al. konnten zwischen Tag vier und dem Follow-up an Tag sieben, keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen. (Shi et al. 2020) Definierte quantitative Schwellenwerte für die Auswertung an Tag drei bzw. vier wurden für CBF mit 40,1 ml/100ml/min (Sensitivität: 74,1 %; Spezifität: 97,7 %) (Shi et al. 2020) und 53,93 ml/100ml/min (positiv prädiktiver Wert: 94%; negativ prädiktiver Wert: 70%) (Malinova et al. 2019) festgelegt. Malinova et al. fanden in der TTD den besten prognostischen Parameter und einen Grenzwert von 4,93 s. (Malinova et al. 2019) Vulcu et al. bezifferten diesen mit 4,7 s (Sensitivität: 97%; Spezifität: 96%) (Vulcu et al. 2019).

Auswertungen innerhalb der ersten 12 bzw. 24 Stunden fanden bereits in diesem sehr frühen Zeitraum eine Assoziation einer Veränderung der Tmax bzw. einer Veränderung der MTT in Kombination mit der Größe des Blutclots mit dem Risiko der Entwicklung einer späteren DCI. Die Tmax könne bereits am ersten Tag mit einem Schwellenwert von 2,24 s (Sensitivität: 73,7%; Spezifität: 71,6%) als Indikator für die Entwicklung einer DCI herangezogen werden. (Dong et al. 2019) Bei einer frühen CTP innerhalb der ersten 12 Stunden könnten Patienten mit Hilfe der MTT und deren Grenzwert von 4,2 s in Kombination mit dem Volumen des Blutclots in drei Risikogruppen bezüglich des Outcomes eingeteilt werden. Ein geringes Risiko zeige sich für Patienten mit einer MTT < 4,2 s und einem Clotvolumen < 50 ml, ein mittleres Risiko mit einer MTT < 4,2 s und einem Volumen > 50 ml (oder entsprechend umgekehrt) und ein hohes Risiko mit einer

MTT > 4,2 s und einem Volumen > 50 ml. Die Werte korrelieren in diesem Fall mit dem Outcome. (Etminan et al. 2013)

Für diese Arbeit war im zweiten Teil eine detaillierte Auswertung auch der CTP-Aufnahmen an Tag eins nach SAB und deren Vergleich mit den Follow-Up-Ergebnissen geplant. Oftmals wird es wegen intensivmedizinischer Umstände nicht möglich gewesen sein den diagnostischen Ablauf einzuhalten, weshalb nur sehr wenige Aufnahmen an Tag eins vorhanden waren. Zusätzlich war die DCI-Fallzahl innerhalb des untersuchten Zeitraums nur sehr gering. Statistische Berechnungen konnten deshalb nicht erfolgen. Betrachtet man die Rohdaten des einen Patienten, der im Verlauf eine DCI entwickelte und auswertbare Daten lieferte, fällt die MTT mit 5,53 s und die Tmax mit 2,85 s in den DCI-Arealen auf. Sie liegen beide an Tag eins oberhalb der beschriebenen Schwellenwerte von 4,2 s (MTT) und 2,24 s (Tmax). Im Gegensatz dazu wurde bei den sechs Patienten, die keine DCI entwickelten, nur in einem Fall der Grenzwert für die MTT mit 4,51 s und in keinem Fall für die Tmax am ersten Tag überschritten. Lediglich bei den nicht-ischämischen Arealen des DCI-Patienten wurden diese Grenzwerte mit 4,28 s (MTT) und 2,39 s (Tmax) ebenfalls überschritten. Diese einfache Betrachtung erlaubt selbstverständlich keine sichere Schlussfolgerung und erlaubt es nicht diagnostische Konsequenzen zu fordern. Aufgrund fehlender statistischer Parameter und Berechnungen können diese Werte und Zusammenhänge zufällig entstanden sein. Sie zeigt aber das mögliche Potential, das eine solche Auswertung haben kann.

#### **4.3 Multimodale intensivmedizinische Diagnostik und die Korrelation mit den quantitativen Daten der CTP**

Die transkranielle Dopplersonographie wird in der Routinediagnostik zur Beurteilung des Risikos der Vasospasmen eingesetzt. Neben dieser einfachen Methode existieren weitere invasive und experimentelle Verfahren, um ein Auftreten von Vasospasmen beziehungsweise der DCI einzuschätzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Unterschied der Doppler-Tagesmittelwerte zwischen Patienten mit DCI und ohne DCI der RMCA auf. Die

Werte der LMCA zeigen einen ähnlichen Trend, liegen jedoch nicht im signifikanten Bereich. Trotz der geringen DCI-Fallzahl von fünf Personen kann man bereits einen eindeutigen Trend in den Daten erkennen. Dies war bei den quantitativen Daten der CTP nicht der Fall und bestätigt den Einsatz dieser einfachen und schnellen Methode für die Primärdiagnostik. Zur alleinigen Diagnostik und Risikoeinschätzung bezüglich der Entstehung einer DCI genügt die TCD jedoch nicht. Carrera et al. konnten in einer Untersuchung von 1877 TCD-Untersuchungen von 441 SAB-Patienten für eine Flussbeschleunigung von  $> 120$  cm/s nur eine Sensitivität von 63 % hinsichtlich der Entstehung einer DCI feststellen. Dabei konnte in der Überwachung bei beinahe 40 % der Patienten, die eine DCI erlitten, keine Flussbeschleunigung  $> 120$  cm/s nachgewiesen werden. (Carrera et al. 2009) Das Vorkommen von Vasospasmen und deren Schweregrade korrelieren nach Crowley et al. jedoch streng mit dem Vorkommen von cerebralen Infarkten nach SAB (Odds Ratio: 9,3; 95 % CI: 3,7-23,4). Die Vasospasmen wurden bei dieser Studie jedoch radiologisch durch die invasive Angiographie diagnostiziert und graduiert. (Crowley et al. 2011) Die TCD ist also ein gutes primärdiagnostisches Tool, um Patienten mit hohem DCI-Risiko zu erkennen, da sie als Bedside-Methode schnell verfügbar und günstig ist und ohne Strahlenbelastung für den Patienten einhergeht. Sie verpasst jedoch aufgrund eingeschränkter Sensitivität einen hohen Teil von Patienten mit relevantem DCI-Risiko und es bedarf weiterer Mechanismen zur Früherkennung. Außerdem bleibt die weiterführende radiologische Diagnostik zur Erkennung von Vasospasmen entscheidend.

Betrachtet man die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen der Monitoringparameter mit denen der CTP-Messungen, konnte lediglich in CBV und MDLPR eine sinnvolle Korrelation nachgewiesen werden. Sie ist jedoch nicht signifikant. Andere auffällige Werte wie eine direkte Korrelation der ptiO<sub>2</sub> und der Tmax oder der MTT entsprechen jedoch nicht den physiologischen Grundsatzüberlegungen der Perfusionsparameter. Bei den Daten der Dopplersonographie ließ sich wiederum keine Korrelation erkennen. Dies lässt darauf schließen, dass diese Untersuchungsmethoden eventuell Pathologien

aufdecken können, die im Zusammenhang mit der Entstehung einer DCI stehen. Sie lassen aber keinen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Perfusion zu. Eine tatsächliche Einordnung der intensivmedizinischen Diagnostik bezüglich des Nutzens hinsichtlich der DCI-Erkennung war für diese Arbeit nicht geplant und es lagen auch nicht genügend Daten vor. Es konnte lediglich kein direkter Zusammenhang zwischen den vorliegenden intensivmedizinischen Daten und den CTP-Parametern hergestellt werden. Dies widerspricht den Ergebnissen von Patet et al., die zu dem Schluss kamen, dass regionale LPR-Daten mit den Daten der CTP korrelieren (Patet et al. 2017). Die Mikrodialyse selbst ist noch nicht vollständig für das generelle Monitoring etabliert. Bezüglich der DCI-Diagnostik beinhaltet sie vor allem die Problematik, dass das invasive Monitoring lediglich bei schweren SAB-Verläufen wie einem erhöhten ICP eingesetzt wird, oft in Kombination mit einer externen Liquorableitung. Patienten mit leichtgradigen Verläufen können auf diese Weise nicht beobachtet werden oder man müsste sie dem Risiko einer solchen invasiven Maßnahme aussetzen.

Eine mögliche Alternative für ein nichtinvasives kontinuierliches Monitoring der Patienten und die Früherkennung der DCI ist die kontinuierliche Elektroenzephalographie (EEG). Sie konnte mit einer Median Latenz von 1,9 Tagen bei 96,2 % eine nachfolgende DCI im Voraus erkennen. EEG-Alarme traten bei 19,6 % auf, die keine nachfolgende DCI erlitten. Damit wurde eine Sensitivität > 90 % und eine Spezifität von ca. 80 % nachgewiesen. (Rosenthal et al. 2018)

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Bezüglich der untersuchten Hypothesen muss festgehalten werden, dass sich kein signifikanter Unterschied in den absoluten quantitativen Daten zwischen Arealen mit DCI und ohne DCI nach erlittener DCI feststellen ließ. Lediglich in einzelnen semiquantitativen Parametern (MTT ratio und Tmax ratio) ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen.

Auch konnten keine signifikanten Veränderungen bereits am ersten Tag nach SAB zwischen Arealen, die im Verlauf eine DCI entwickelten und Arealen ohne

DCI-Entstehung gefunden werden. Hierbei konnten jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistischen Berechnungen durchgeführt werden. In der singulären Fallbeschreibung fanden sich aber bereits die in der Literatur beschriebenen Grenzwertüberschreitungen der absoluten Werte der Tmax und der MTT am ersten Tag nach SAB.

Weiterhin konnte keine eindeutige Korrelation zwischen den physiologischen Parametern der CTP und den Daten des intensivmedizinischen Monitorings nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die größte Schwierigkeit der Arbeit darin lag genügend Daten von Patienten mit DCI zu sammeln. Zwar ist die DCI eine schwerwiegende Komplikation, die Inzidenz der SAB selbst ist jedoch in der Allgemeinbevölkerung bereits gering. Umso geringer ist die Inzidenz der DCI. Als Konsequenz wäre eine langjährige prospektive Datensammlung notwendig. Durch die bereits vorhandenen Daten in der Literatur zeigt sich, dass ein Studienaufbau mit definierten Auswertungen im sehr frühen Zeitraum (Tag 0 oder 1 nach SAB) sowie Tag 3-4 nach SAB, im kritischen Zeitraum (bspw. Tag 7 oder 10) und eine zusätzliche Betrachtung auch des Outcomes der Patienten die meisten Informationen und Daten liefern könnte. So könnten nicht nur sehr frühe Auffälligkeiten gefunden, sondern eventuell auch frühe Perfusionsveränderungen zwischen Tag 1 und Tag 4 festgestellt werden und durch Aufnahmen im kritischen Zeitraum validiert werden. Durch Beachtung des Outcomes könnte außerdem auch überprüft werden, ob Patienten tatsächlich von den gefundenen Ergebnissen und einem darauf basierten Behandlungskonzept der invasiven Vasospasmustherapie oder neuroprotektiven Substanzen profitieren können. Weiterhin bleiben jedoch die Datenberechnung, -messung und -verarbeitung als problematische Variablen bestehen und erschweren die mögliche Vergleichbarkeit und Übertragung der getroffenen Aussagen. Auch die im Vergleich zur nativen CT oder CT-Angiographie deutlich höhere Strahlenbelastung der Perfusions-CT kann bei häufigen Untersuchungen insbesondere bei jüngeren Betroffenen problematisch sein. Weitere Daten und vor allem eine einheitliche Datenerhebung wären notwendig, damit in Zukunft

allgemeingültige diagnostische Kriterien für eine mögliche Früherkennung der Patienten mit hohem Risiko für eine DCI durch die CTP definiert werden können.

## 5 Zusammenfassung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit einer Inzidenz von ca. 9/100.000 eine eher seltene Erkrankung. Neben einer primär hohen Letalität von ca. 30% geht sie mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, die zu einem schlechten funktionellen Outcome führen können. Eine bedeutende Morbiditätsursache ist die verzögerte cerebrale Ischämie (DCI), deren Prävention, Diagnostik und Therapie eine zentrale Bedeutung für die Versorgung dieser Patienten einnimmt. Zwischen dem vierten und dem 14. Tag nach dem Erstereignis der SAB ist das Risiko für Vasospasmen, aber auch einer DCI, am größten.

Ziel dieser Arbeit war die quantitative Auswertung der CT-Perfusion (CTP) von Patienten mit aneurysmatischer SAB und Vasospasmusnachweis hinsichtlich des Risikos der Entstehung einer DCI. Dafür wurden Datensätze von zwei verschiedenen CT-Geräten retrospektiv mit der Software syngo.via (Siemens Healthcare GmbH) ausgewertet. Für die Kontrollgruppe wurden Datensätze von Patienten ausgewählt, die im kritischen Zeitraum zwischen Tag sechs und Tag zehn entstanden sind und bei denen es nicht zu der Entstehung einer DCI kam. Für die DCI-Gruppe wurden Datensätze ausgewählt, die möglichst zeitnah nach radiologischer Diagnosestellung der DCI entstanden sind. Zusätzlich wurden Aufnahmen, die am ersten Tag nach SAB entstanden sind, ausgewertet. Weiterhin wurde eine Korrelationsberechnung der CTP-Daten mit denen des neurochirurgischen intensivmedizinischen Monitorings durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen lediglich einen Trend der quantitativen Daten auf und können die Daten der bereits vorhandenen Literatur nicht gänzlich bestätigen. Zwischen den Daten der CTP und des multimodalen Monitorings konnte keine deutliche Korrelation festgestellt werden. Problematisch sind die niedrige Fallzahl der DCI-Patienten und die fehlende interinstitutionelle Vergleichbarkeit wegen verschiedener Konzepte der Auswertung und der Datenberechnungen nach CTP-Aufnahme. Zur Diagnose der DCI scheint die qualitative Auswertung nicht ersetzbar. Für eine mögliche Früherkennung werden noch wesentlich mehr Daten und ein prospektiver Studienaufbau benötigt, um mögliche quantitative Grenzwerte zu etablieren.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kumulative Rupturrate innerhalb fünf Jahren aufgeteilt nach Größe und Lokalisation der bisher nicht rupturierten Aneurysmen; „Cavernous ACI“ = Pars cavernosa der A. carotis interna; „AC“ = A. communicans anterior & A. cerebri anterior; „MC“ = A. cerebri media; „IC“ = A. carotis interna (ausgenommen pars cavernosa); „Post-P comm“ = A. vertebralis/basilaris, A. cerebri posterior oder A. communicans posterior. (Wiebers et al. 2003).....	5
Tabelle 2: Prädiktoren und Kriterien, die für die Berechnung des PHASES Scores mit einfließen, um die Rupturrate innerhalb der nächsten 5 Jahre abzuschätzen. (Bijlenga et al. 2017; Greving et al. 2014) .....	7
Tabelle 3: Klinische Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt und Hess sowie anhand der WFNS-Klassifikation. Tabelle nach Diener et al. 2019; Hunt und Hess 1968 .....	10
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Daten aus dem Zeitraum 2008–2013; signifikante Werte sind fett gedruckt, rot markiert ist ein signifikantes und gleichzeitig nicht schlüssiges Ergebnis; *Mann-Whitney-Test, **Fisher Test; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s] .....	43
Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse der gemessenen absoluten Parameter mit Unterteilung der DCI-Gruppe in Areale mit und ohne Ischämie (Zeitraum 2008–2013); Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s] .....	51
Tabelle 6: <b>Deskriptive Statistik der Daten aus dem Zeitraum 2016–2017 (Gesamt n=26)</b> . Ein DCI-Datensatz mit Ischämie-Arealen oberhalb der ausgewerteten Ebenen. Deshalb liegt die Anzahl der Patienten mit ausgewerteten ischämischen Arealen bei n=4, insgesamt ist die Anzahl der DCI-Patienten bei n=5. *Mann Whitney Test, **Fisher Test; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s].....	55
Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der gemessenen absoluten Parameter mit Unterteilung der DCI-Gruppe in Areale mit und ohne Ischämie (Zeitraum 2016–2017); Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s] .....	59
Tabelle 8: Quantitative Parameter der CTP-Messung von Tag 1 nach SAB und der Follow-up Aufnahme an Tag 9 des Patienten mit DCI; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s].....	63
Tabelle 9: Quantitative Parameter der Patienten ohne DCI der CTP-Auswertung an Tag 1 nach SAB und der Follow-up-Aufnahme (Gesamtdurchschnitt); "F-Up"	



= Follow-Up; "no V." = keine Vasospasmen; Einheiten der Parameter: CBF [ml/100ml/min], CBV [ml/100ml], MTT [s], Tmax [s] ..... 64

Tabelle 10: Deskriptive Statistik. Keine Darstellung der Signifikanztestung der Daten aus intrakraniellen Sonden, da in der DCI-Gruppe nur zwei bzw. drei Daten vorhanden waren. \*Mann-Whitney-U Test \*\*Fisher Test; Einheiten der Parameter: TCD [cm/s], ptiO<sub>2</sub> [mmHg]..... 65

Tabelle 11: Korrelationsberechnung des multimodalen intensivmedizinischen Monitorings mit den durch CTP gemessenen physiologischen Parametern. Rangkorrelation nach Spearman-Rho bei nicht normalverteilten Daten. MDLPR, ptiO<sub>2</sub>, TCD LMCA und TCD RMCA alle bei Shapiro Wilk Test mit  $p < 0,05$ . Einseitige Signifikanztestung mit p-Wert in Klammern. Die auffälligen Werte sind fett markiert. Die rot markierten Werte zeigen entgegen der erwarteten Richtung. .... 68

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltkarte mit Darstellung der geschätzten Inzidenz der aneurysmatischen SAB aufgeteilt nach WHO-Regionen (Hughes et al. 2018) Lizenznummer: 4887601355191 .....	2
Abbildung 2: Darstellung der typischen arterial input function (AIF), venous output function (VOF) und der cvoi-Funktion (Fieselmann et al. 2011); Lizenz CC BY 3.0 .....	25
Abbildung 3: Auswahl der retrospektiv ausgewerteten Datensätze aus dem Zeitraum 2008 - 2013 .....	33
Abbildung 4: Verteilung der gesammelten Datensätze aus dem Zeitraum von Februar 2016 – Mai 2017 .....	34
Abbildung 5: Vorhandene Daten der Intensivmedizinischen Überwachung .....	35
Abbildung 6: Ungefähre Begrenzungen der Gefäßterritorien in Anlehnung an die ASPECTS-Kriterien. (Die bearbeiteten Bilddaten entstanden in der Routinediagnostik der Neuroradiologie der Universität Tübingen) .....	38
Abbildung 7: Standardisierte Einzeichnung der ROI in axialer Schichtung auf Höhe der Ebene der Basalganglien (links) und der oberen Ebene (rechts) der ASPECTS Regionen mit der Software syngo.via .....	38
Abbildung 8: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	44
Abbildung 9: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	45
Abbildung 10: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	46
Abbildung 11: Darstellung der Tmax-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	46
Abbildung 12: Darstellung des durch Verhältnisbildung berechneten relativen CBF der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	47

Abbildung 13: Darstellung des durch Verhältnisbildung berechneten relativen CBV der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	48
Abbildung 14: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen MTT der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	49
Abbildung 15: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen $T_{Max}$ der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013) .....	50
Abbildung 16: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013).....	52
Abbildung 17: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013).....	53
Abbildung 18: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013).....	54
Abbildung 19: Darstellung der Tmax-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2008–2013).....	54
Abbildung 20: Darstellung der CBF Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	56
Abbildung 21: Darstellung der CBV Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	57
Abbildung 22: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	58
Abbildung 23: Darstellung der $T_{Max}$ -Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	58
Abbildung 24: Darstellung der durch Verhältnisbildung berechneten relativen $T_{Max}$ der DCI-Gruppe und der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017) .....	59

Abbildung 25: Darstellung der CBF-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	60
Abbildung 26: Darstellung der CBV-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	61
Abbildung 27: Darstellung der MTT-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	62
Abbildung 28: Darstellung der Tmax-Mittelwerte der Areale mit Ischämie der DCI-Gruppe, der Areale ohne Ischämie der DCI-Gruppe und der Areale ohne Ischämie der non-DCI-Gruppe mittels Boxplot (Zeitraum 2016–2017).....	62
Abbildung 29: Tagesmittelwerte der transkraniellen Ultraschall-Doppler-Messungen der Flussgeschwindigkeiten in der linken Arteria cerebri media unterteilt in DCI- und non-DCI-Gruppe .....	66
Abbildung 30: Tagesmittelwerte der transkraniellen Ultraschall-Doppler-Messungen der Flussgeschwindigkeiten in der rechten Arteria cerebri media unterteilt in DCI- und non-DCI-Gruppe .....	67

## 8 Literaturverzeichnis

Agid, R.; Andersson, T.; Almqvist, H.; Willinsky, R. A.; Lee, S-K; terBrugge, K. G. et al. (2010): Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 31 (4), S. 696–705. DOI: 10.3174/ajnr.A1884.

Alg, Varinder S.; Sofat, Reecha; Houlden, Henry; Werring, David J. (2013 Jun 4): Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. United States.

Arora, Sanjay; Swadron, Stuart P.; Dissanayake, Vinoo (2010): Evaluating the sensitivity of visual xanthochromia in patients with subarachnoid hemorrhage. In: *The Journal of emergency medicine* 39 (1), S. 13–16. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.09.052.

Austin, G.; Fisher, S.; Dickson, D.; Anderson, D.; Richardson, S. (1993): The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. In: *Annals of clinical and laboratory science* 23 (2), S. 97–105.

Baharoglu, Merih I.; Germans, Menno R.; Rinkel, Gabriel J. E.; Algra, Ale; Vermeulen, Marinus; van Gijn, Jan; Roos, Yvo B. W. E. M. (2013): Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (8), CD001245. DOI: 10.1002/14651858.CD001245.pub2.

Bijlenga, Philippe; Gondar, Renato; Schilling, Sabine; Morel, Sandrine; Hirsch, Sven; Cuony, Johanna et al. (2017): PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. In: *Stroke* 48 (8), S. 2105–2112. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017391.

Blok, Katelijnn M.; Rinkel, Gabriel J. E.; Majoie, Charles B. L. M.; Hendrikse, Jeroen; Braaksma, Meriam; Tijssen, Cees C. et al. (2015): CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. In: *Neurology* 84 (19), S. 1927–1932. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001562.

Brathwaite, Shakira; Macdonald, R. Loch (2014): Current management of delayed cerebral ischemia: update from results of recent clinical trials. In: *Translational stroke research* 5 (2), S. 207–226. DOI: 10.1007/s12975-013-0316-8.

Brown, Robert D.; Broderick, Joseph P. (2014): Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial

screening. In: *The Lancet Neurology* 13 (4), S. 393–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8.

Calamante, Fernando; Christensen, Søren; Desmond, Patricia M.; Ostergaard, Leif; Davis, Stephen M.; Connelly, Alan (2010): The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. In: *Stroke* 41 (6), S. 1169–1174. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.580670.

Carrera, Emmanuel; Schmidt, J. Michael; Oddo, Mauro; Fernandez, Luis; Claassen, Jan; Seder, David et al. (2009): Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. In: *Neurosurgery* 65 (2), 316-23; discussion 323-4. DOI: 10.1227/01.NEU.0000349209.69973.88.

Cha, Ki Chul; Kim, Jae Hoon; Kang, Hee in; Moon, Byung Gwan; Lee, Seung Jin; Kim, Joo Seung (2010): Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. In: *Journal of Korean Neurosurgical Society* 47 (2), S. 119–123. DOI: 10.3340/jkns.2010.47.2.119.

Chalouhi, Nohra; Tjoumakaris, Stavropoula; Thakkar, Vismay; Theofanis, Thana; Hammer, Christine; Hasan, David et al. (2014): Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 118, S. 26–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

Chen, Sheng; Luo, Jinqi; Reis, Cesar; Manaenko, Anatol; Zhang, Jianmin (2017): Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. In: *BioMed research international* 2017, S. 8584753. DOI: 10.1155/2017/8584753.

Chugh, Chandril; Agarwal, Himanshu (2019): Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: Review of literature and the management approach. In: *Neurology India* 67 (1), S. 185–200. DOI: 10.4103/0028-3886.253627.

Coles, Jonathan P.; Fryer, Tim D.; Coleman, Martin R.; Smielewski, Peter; Gupta, Arun K.; Minhas, Pawan S. et al. (2007): Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. In: *Critical care medicine* 35 (2), S. 568–578. DOI: 10.1097/01.CCM.0000254066.37187.88.

Connolly, E. Sander; Rabinstein, Alejandro A.; Carhuapoma, J. Ricardo; Derdeyn, Colin P.; Dion, Jacques; Higashida, Randall T. et al. (2012): Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 43 (6), S. 1711–1737. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

Cremers, Charlotte H. P.; van der Schaaf, Irene C.; Wensink, Emerens; Greving, Jacoba P.; Rinkel, Gabriel J. E.; Velthuis, Birgitta K.; Vergouwen,

Mervyn D. I. (2014): CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34 (2), S. 200–207. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.208.

Crowley, R. Webster; Medel, R.; Dumont, Aaron S.; Ilodigwe, Don; Kassell, Neal F.; Mayer, Stephan A. et al. (2011): Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 42 (4), S. 919–923. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597005.

Dankbaar, Jan Willem; Rooij, Nicolien Karen de; Rijdsdijk, Mienke; Velthuis, Birgitta K.; Frijns, Catharine J. M.; Rinkel, Gabriel J. E.; van der Schaaf, Irene C. (2010): Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 41 (9), S. 1927–1932. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.574392.

Diener, Hans-Christoph; Steinmetz, Helmuth; Kastrup, Oliver (2019): Referenz Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Dong, Lijun; Zhou, Yunfeng; Wang, Minhong; Yang, Chen; Yuan, Quan; Fang, Xinggen (2019): Whole-brain CT perfusion on admission predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *European journal of radiology* 116, S. 165–173. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.05.008.

Dreier, J. P.; Körner, K.; Ebert, N.; Görner, A.; Rubin, I.; Back, T. et al. (1998): Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18 (9), S. 978–990. DOI: 10.1097/00004647-199809000-00007.

Dreier, Jens P. (2011): The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. In: *Nature medicine* 17 (4), S. 439–447. DOI: 10.1038/nm.2333.

Etminan, Nima; Beseoglu, Kerim; Heiroth, Hi-Jae; Turowski, Bernd; Steiger, Hans Jakob; Hänggi, Daniel (2013): Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 44 (5), S. 1260–1266. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.675975.

Etminan, Nima; Chang, Han-Sol; Hackenberg, Katharina; Rooij, Nicolien K. de; Vergouwen, Mervyn D. I.; Rinkel, Gabriel J. E.; Algra, Ale (2019): Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A

Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA Neurology* 76 (5), S. 588–597. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0006.

Falco, F. A. de (2004): Sentinel headache. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 25 Suppl 3, S215-7. DOI: 10.1007/s10072-004-0289-1.

Feigin, Valery L.; Lawes, Carlene M. M.; Bennett, Derrick A.; Barker-Collo, Suzanne L.; Parag, Varsha (2009): Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. In: *The Lancet Neurology* 8 (4), S. 355–369. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.

Feigin, Valery L.; Rinkel, Gabriel J. E.; Lawes, Carlene M. M.; Algra, Ale; Bennett, Derrick A.; van Gijn, Jan; Anderson, Craig S. (2005 Dec): Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. United States.

Fieselmann, Andreas; Kowarschik, Markus; Ganguly, Arundhuti; Hornegger, Joachim; Fahrig, Rebecca (2011): Deconvolution-Based CT and MR Brain Perfusion Measurement: Theoretical Model Revisited and Practical Implementation Details. In: *International journal of biomedical imaging* 2011, S. 467563. DOI: 10.1155/2011/467563.

Fisher, C. M.; Kistler, J. P.; Davis, J. M. (1980): Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. In: *Neurosurgery* 6 (1), S. 1–9. DOI: 10.1227/00006123-198001000-00001.

Fontanarosa, Phil B. (1989): Recognition of subarachnoid hemorrhage. In: *Annals of Emergency Medicine* 18 (11), S. 1199–1205. DOI: 10.1016/S0196-0644(89)80059-9.

Foutrakis, G. N.; Yonas, H.; Sciabassi, R. J. (1999): Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 20 (7), S. 1309–1317.

Fragata, Isabel; Alves, Marta; Papoila, Ana Luísa; Nunes, Ana Paiva; Ferreira, Patrícia; Diogo, Mariana et al. (2019): Computed tomography perfusion as a predictor of delayed cerebral ischemia and functional outcome in spontaneous subarachnoid hemorrhage: A single center experience. In: *The neuroradiology journal* 32 (3), S. 179–188. DOI: 10.1177/1971400919829048.

Francoeur, Charles L.; Mayer, Stephan A. (2016): Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. In: *Critical care (London, England)* 20 (1), S. 277. DOI: 10.1186/s13054-016-1447-6.

Frontera, Jennifer A.; Claassen, Jan; Schmidt, J. Michael; Wartenberg, Katja E.; Temes, Richard; Connolly, E. Sander et al. (2006): Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. In:



*Neurosurgery* 59 (1), 21-7; discussion 21-7. DOI: 10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B.

Fung, Christian; Balmer, Mathias; Murek, Michael; Z'Graggen, Werner J.; Abu-Isa, Janine; Ozdoba, Christoph et al. (2015): Impact of early-onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 122 (2), S. 408–413. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14163.

Gasparotti, Roberto; Liserre, Roberto (2005): Intracranial aneurysms. In: *Eur Radiol* 15 (3), S. 441–447. DOI: 10.1007/s00330-004-2614-8.

Gomis, Philippe; Graftieaux, Jean Pierre; Sercombe, Richard; Hettler, Dominique; Scherpereel, Bernard; Rousseaux, Pascal (2010): Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 112 (3), S. 681–688. DOI: 10.3171/2009.4.JNS081377.

Grainger, Ronald G.; Allison, David J. (2015): Grainger & Allison's diagnostic radiology. A textbook of medical imaging. Sixth edition. Edinburgh u.a.: Elsevier.

Grasso, Giovanni; Alafaci, Concetta; Macdonald, R. Loch (2017): Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. In: *Surgical neurology international* 8, S. 11. DOI: 10.4103/2152-7806.198738.

Greving, Jacoba P.; Wermer, Marieke J. H.; Brown, Robert D.; Morita, Akio; Juvela, Seppo; Yonekura, Masahiro et al. (2014): Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. In: *The Lancet Neurology* 13 (1), S. 59–66. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.

Heuer, Gregory G.; Smith, Michelle J.; Elliott, J. Paul; Winn, H. Richard; LeRoux, Peter D. (2004): Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 101 (3), S. 408–416. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0408.

Hickmann, Anne-Katrin; Langner, Sönke; Kirsch, Michael; Baldauf, Jörg; Müller, Cornelia; Khaw, Alexander; Schroeder, Henry W. S. (2013): The value of perfusion computed tomography in predicting clinically relevant vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Neurosurgical review* 36 (2), 267-78; discussion 278. DOI: 10.1007/s10143-012-0430-1.

Hop, J. W.; Rinkel, G. J.; Algra, A.; van Gijn, J. (1997 Mar): Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. United States.

Hufschmidt, Andreas; Lücking, Carl H.; Rauer, Sebastian; Glocker, Franz Xaver (Hg.) (2017): *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis. Unter Mitarbeit von Florian Amtage. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Hughes, Joshua D.; Bond, Kamila M.; Mekary, Rania A.; Dewan, Michael C.; Rattani, Abbas; Baticulon, Ronnie et al. (2018): Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. In: *World neurosurgery* 115, 430-447.e7. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.220.

Hunt, W. E.; Hess, R. M. (1968): Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. In: *Journal of neurosurgery* 28 (1), S. 14–20. DOI: 10.3171/jns.1968.28.1.0014.

Ingall, T.; Asplund, K.; Mähönen, M.; Bonita, R. (2000): A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. In: *Stroke* 31 (5), S. 1054–1061.

Jiang, Zhiqun; Chen, Yan; Zeng, Chunhui; Feng, Jiugeng; Wan, Yilv; Zhang, Xuezhi (2020): Neurosurgical clipping versus endovascular coiling for patients with intracranial aneurysm: A systematic review and meta-analysis. In: *World neurosurgery*. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.02.091.

Jost, Sarah C.; Diringer, Michael N.; Zazulia, Allyson R.; Videen, Tom O.; Aiyagari, Venkatesh; Grubb, Robert L.; Powers, William J. (2005): Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 103 (1), S. 25–30. DOI: 10.3171/jns.2005.103.1.0025.

Kassell, N. F.; Torner, J. C.; Adams, H. P. (1984): Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. In: *Journal of neurosurgery* 61 (2), S. 225–230. DOI: 10.3171/jns.1984.61.2.0225.

Keedy, Alexander (2006): An overview of intracranial aneurysms. In: *McGill Journal of Medicine : MJM* 9 (2), S. 141–146.

Kirkpatrick, Peter J.; Turner, Carole L.; Smith, Christopher; Hutchinson, Peter J.; Murray, Gordon D. (2014): Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (7), S. 666–675. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70084-5.

Kissoon, Narayan R.; Mandrekar, Jay N.; Fugate, Jennifer E.; Lanzino, Giuseppe; Wijedicks, Eelco F. M.; Rabinstein, Alejandro A. (2015): Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. In: *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National*

*Stroke Association* 24 (10), S. 2245–2251. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.027.

Kolias, Angelos G.; Kirkpatrick, Peter J.; Hutchinson, Peter J. (2013): Decompressive craniectomy: past, present and future. In: *Nature reviews. Neurology* 9 (7), S. 405–415. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.106.

Konstas, A. A.; Goldmakher, G. V.; Lee, T-Y; Lev, M. H. (2009): Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 30 (4), S. 662–668. DOI: 10.3174/ajnr.A1487.

Korja, Miikka; Silventoinen, Karri; McCarron, Peter; Zdravkovic, Slobodan; Skytthe, Axel; Haapanen, Arto et al. (2010): Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. In: *Stroke* 41 (11), S. 2458–2462. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.586420.

Lall, Rohan R.; Eddleman, Christopher S.; Bendok, Bernard R.; Batjer, H. Hunt (2009): Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. In: *Neurosurgical focus* 26 (5), E2. DOI: 10.3171/2009.2.FOCUS0921.

Lawton, Michael T.; Vates, G. Edward (2017): Subarachnoid Hemorrhage. In: *The New England journal of medicine* 377 (3), S. 257–266. DOI: 10.1056/NEJMcp1605827.

Linn, F. H. H.; Voorbij, H. A. M.; Rinkel, G. J. E.; Algra, A.; van Gijn, J. (2005): Visual inspection versus spectrophotometry in detecting bilirubin in cerebrospinal fluid. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 (10), S. 1452–1454. DOI: 10.1136/jnnp.2004.051318.

Macdonald, R. Loch; Higashida, Randall T.; Keller, Emanuela; Mayer, Stephan A.; Molyneux, Andy; Raabe, Andreas et al. (2011): Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). In: *The Lancet Neurology* 10 (7), S. 618–625. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70108-9.

Macdonald, R. Loch; Higashida, Randall T.; Keller, Emanuela; Mayer, Stephan A.; Molyneux, Andy; Raabe, Andreas et al. (2012): Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. In: *Stroke* 43 (6), S. 1463–1469. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648980.

Macdonald, R. Loch; Schweizer, Tom A. (2017): Spontaneous subarachnoid haemorrhage. In: *The Lancet* 389 (10069), S. 655–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7.

Mak, Calvin Hoi Kwan; Lu, Yeow Yuen; Wong, George Kwok Chu (2013): Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Vascular health and risk management* 9, S. 353–359. DOI: 10.2147/VHRM.S34046.

Malinova, Vesna; Tsogkas, Ioannis; Behme, Daniel; Rohde, Veit; Psychogios, Marios Nikos; Mielke, Dorothee (2019): Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion. In: *Neurosurgical review*. DOI: 10.1007/s10143-019-01082-8.

Marchis, Gian Marco de; Pugin, Deborah; Meyers, Emma; Velasquez, Angela; Suwatcharangkoon, Sureerat; Park, Soojin et al. (2016): Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. In: *Neurology* 86 (3), S. 253–260. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002281.

Mayer, P. L.; Awad, I. A.; Todor, R.; Harbaugh, K.; Varnavas, G.; Lansen, T. A. et al. (1996): Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. In: *Stroke* 27 (9), S. 1558–1563. DOI: 10.1161/01.str.27.9.1558.

Mees, Sanne M. Dorhout; Algra, Ale; Vandertop, W. Peter; van Kooten, Fop; Kuijsten, Hans AJM; Boiten, Jelis et al. (2012): Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 380 (9836), S. 44–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60724-7.

Mir, D. I. A.; Gupta, A.; Dunning, A.; Puchi, L.; Robinson, C. L.; Epstein, H-A B.; Sanelli, P. C. (2014): CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 35 (5), S. 866–871. DOI: 10.3174/ajnr.A3787.

Mocco, J.; Prickett, Carlton S.; Komotar, Ricardo J.; Connolly, E. Sander; Mayer, Stephan A. (2007): Potential mechanisms and clinical significance of global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Neurosurgical focus* 22 (5), E7. DOI: 10.3171/foc.2007.22.5.8.

Molyneux, Andrew J.; Birks, Jacqueline; Clarke, Alison; Sneade, Mary; Kerr, Richard 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). In: *The Lancet* 385 (9969), S. 691–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2.

Molyneux, Andrew J.; Kerr, Richard S. C.; Yu, Ly-Mee; Clarke, Mike; Sneade, Mary; Yarnold, Julia A.; Sandercock, Peter (2005): International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and

aneurysm occlusion. In: *The Lancet* 366 (9488), S. 809–817. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.

Mortimer, Alex Mark; Steinfors, Brendan; Faulder, Ken; Bradford, Celia; Finfer, Simon; Assaad, Nazih; Harrington, Timothy (2015): The detrimental clinical impact of severe angiographic vasospasm may be diminished by maximal medical therapy and intensive endovascular treatment. In: *Journal of neurointerventional surgery* 7 (12), S. 881–887. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011403.

Muench, Elke; Horn, Peter; Bauhuf, Christian; Roth, Harry; Philipps, Mark; Hermann, Peter et al. (2007): Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. In: *Critical care medicine* 35 (8), 1844-51; quiz 1852. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275392.08410.DD.

Oheda, Motoki; Inamasu, Joji; Moriya, Shigeta; Kumai, Tadashi; Kawazoe, Yushi; Nakae, Shunsuke et al. (2015): Early rebleeding in patients with subarachnoid haemorrhage under intensive blood pressure management. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22 (8), S. 1338–1342. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.02.024.

Ohkuma, H.; Tsurutani, H.; Suzuki, S. (2001): Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. In: *Stroke* 32 (5), S. 1176–1180. DOI: 10.1161/01.str.32.5.1176.

Okamoto, Kazushi; Horisawa, Rokuro; Kawamura, Takashi; Asai, Akihiko; Ogino, Masataka; Takagi, Takuya; Ohno, Yoshiyuki (2003): Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan. In: *Stroke* 34 (2), S. 422–426. DOI: 10.1161/01.str.0000053851.17964.c6.

Oliveira Manoel, Airton Leonardo de; Goffi, Alberto; Marotta, Tom R.; Schweizer, Tom A.; Abrahamson, Simon; Macdonald, R. Loch (2016): The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. In: *Critical care (London, England)* 20, S. 21. DOI: 10.1186/s13054-016-1193-9.

Oliveira Manoel, Airton Leonardo de; Mansur, Ann; Murphy, Amanda; Turkel-Parrella, David; Macdonald, Matt; Macdonald, R. Loch et al. (2014): Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. In: *Critical care (London, England)* 18 (6), S. 557. DOI: 10.1186/s13054-014-0557-2.

Patet, Camille; Quintard, Hervé; Zerlauth, Jean-Baptiste; Maibach, Thomas; Carteron, Laurent; Suys, Tamarah et al. (2017): Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88 (4), S. 332–338. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313766.

Perry, Jeffrey J.; Stiell, Ian G.; Sivilotti, Marco L. A.; Bullard, Michael J.; Emond, Marcel; Symington, Cheryl et al. (2011): Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 343, d4277. DOI: 10.1136/bmj.d4277.

Pham, M.; Johnson, A.; Bartsch, A. J.; Lindner, C.; Müllges, W.; Roosen, K. et al. (2007): CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Neurology* 69 (8), S. 762–765. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267641.08958.1b.

Pluta, Ryszard M.; Hansen-Schwartz, Jacob; Dreier, Jens; Vajkoczy, Peter; Macdonald, R. Loch; Nishizawa, Shigeru et al. (2009): Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. In: *Neurological research* 31 (2), S. 151–158. DOI: 10.1179/174313209X393564.

Polmear, A. (2003): Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. In: *Cephalalgia : an international journal of headache* 23 (10), S. 935–941. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x.

Pomerantz, Stuart R.; Harris, Gordon J.; Desai, Hemali J.; Lev, Michael H. (2006): Computed tomography angiography and computed tomography perfusion in ischemic stroke: A step-by-step approach to image acquisition and three-dimensional postprocessing. In: *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 27 (3), S. 243–270. DOI: 10.1053/j.sult.2006.03.001.

Post, René; Germans, Menno R.; Coert, Bert A.; Rinkel, Gabriël J. E.; Vandertop, W. Peter; Verbaan, Dagmar (2020): Update of the ULtra-early TRranexamic Acid after Subarachnoid Hemorrhage (ULTRA) trial: statistical analysis plan. In: *Trials* 21 (1), S. 199. DOI: 10.1186/s13063-020-4118-5.

Raabe, Andreas; Beck, Jürgen; Keller, Mike; Vatter, Hartmuth; Zimmermann, Michael; Seifert, Volker (2005): Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 103 (6), S. 974–981. DOI: 10.3171/jns.2005.103.6.0974.

Reilly, Christopher; Amidei, Chris; Tolentino, Jocelyn; Jahromi, Babak S.; Macdonald, R. Loch (2004): Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurosurgery* 101 (2), S. 255–261. DOI: 10.3171/jns.2004.101.2.0255.

Rinkel, Gabriel J. E. (2016): Management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *Current opinion in neurology* 29 (1), S. 37–41. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000282.

Rodriguez-Régent, Christine; Hafsa, Monia; Turc, Guillaume; Ben Hassen, Wagih; Edjlali, Myriam; Sermet, Alain et al. (2016): Early quantitative CT perfusion parameters variation for prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *European radiology* 26 (9), S. 2956–2963. DOI: 10.1007/s00330-015-4135-z.

Rooij, N. K. de; 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. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (12), S. 1365–1372. DOI: 10.1136/jnnp.2007.117655.

Roos, Y B W E M; Haan, R. J. de; Beenen, L. F. M.; Groen, R. J. M.; Albrecht, K. W.; Vermeulen, M. (2000): Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in The Netherlands. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68 (3), S. 337–341. DOI: 10.1136/jnnp.68.3.337.

Rosenthal, Eric S.; Biswal, Siddharth; Zafar, Sahar F.; O'Connor, Kathryn L.; Bechek, Sophia; Shenoy, Apeksha V. et al. (2018): Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy. In: *Annals of neurology* 83 (5), S. 958–969. DOI: 10.1002/ana.25232.

Saber, Hamidreza; Desai, Aaron; Palla, Mohan; Mohamed, Wazim; Seraji-Bozorgzad, Navid; Ibrahim, Muhammed (2018): Efficacy of Cilostazol in Prevention of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. In: *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 27 (11), S. 2979–2985. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.027.

Sakata, Hiroyuki; Endo, Hidenori; Fujimura, Miki; Niizuma, Kuniyasu; Tominaga, Teiji (2020): Symptomatic Cerebral Hyperperfusion After Cerebral Vasospasm Associated with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *World neurosurgery* 137, S. 379–383. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.02.092.

Sanelli, P. C.; Anumula, N.; Johnson, C. E.; Comunale, J. P.; Tsiouris, A. J.; Riina, H. et al. (2013): Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 34 (2), S. 292–298. DOI: 10.3174/ajnr.A3225.

Schievink, W. I.; Michels, V. V.; Piepgras, D. G. (1994a): Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. In: *Stroke* 25 (4), S. 889–903. DOI: 10.1161/01.str.25.4.889.

Schievink, W. I.; Schaid, D. J.; Rogers, H. M.; Piepgras, D. G.; Michels, V. V. (1994b): On the inheritance of intracranial aneurysms. In: *Stroke* 25 (10), S. 2028–2037. DOI: 10.1161/01.str.25.10.2028.

Schievink, Wouter I. (1997): Intracranial Aneurysms. In: *New England Journal of Medicine* 336 (1), S. 28–40. DOI: 10.1056/NEJM199701023360106.

Shi, D.; Jin, D.; Cai, W.; Zhu, Q.; Dou, X.; Fan, G. et al. (2020): Serial low-dose quantitative CT perfusion for the evaluation of delayed cerebral ischaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *Clinical radiology* 75 (2), S. 131–139. DOI: 10.1016/j.crad.2019.10.007.

Spetzler, Robert F.; McDougall, Cameron G.; Zabramski, Joseph M.; Albuquerque, Felipe C.; Hills, Nancy K.; Nakaji, Peter et al. (2019): Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. In: *Journal of neurosurgery*, S. 1–6. DOI: 10.3171/2018.8.JNS181846.

Spetzler, Robert F.; McDougall, Cameron G.; Zabramski, Joseph M.; Albuquerque, Felipe C.; Hills, Nancy K.; Russin, Jonathan J. et al. (2015): The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. In: *Journal of neurosurgery* 123 (3), S. 609–617. DOI: 10.3171/2014.9.JNS141749.

Starke, Robert M.; Kim, Grace H.; Fernandez, Andres; Komotar, Ricardo J.; Hickman, Zachary L.; Otten, Marc L. et al. (2008): Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 39 (9), S. 2617–2621. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.506097.

Sun, Haogeng; Ma, Junpeng; Liu, Yi; You, Chao (2019): CT Perfusion for Identification of Patients at Risk for Delayed Cerebral Ischemia during the Acute Phase after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis. In: *Neurology India* 67 (5), S. 1235–1239. DOI: 10.4103/0028-3886.271235.

Sun, Haogeng; Zhang, Hanmei; Ma, Junpeng; Liu, Yi; Wang, Kun; You, Chao (2013): Accuracy of computed tomography perfusion in detecting delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. In: *Neurology India* 61 (5), S. 507–512. DOI: 10.4103/0028-3886.121922.

Sviri, Gill E.; Britz, Gavin W.; Lewis, David H.; Newell, David W.; Zaaroor, Menashe; Cohen, Wendy (2006): Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. In: *Neurosurgery* 59 (2), 319-25; discussion 319-25. DOI: 10.1227/01.NEU.0000222819.18834.33.

Tack, Reinier Wp; Di Vergouwen, Mervyn; van der Schaaf, Irene; van der Zwan, Albert; Rinkel, Gabriel Je; Lindgren, Antti E. (2019): Preventable poor outcome from rebleeding by emergency aneurysm occlusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *European stroke journal* 4 (3), S. 240–246. DOI: 10.1177/2396987319828160.



- Turner, Jay D.; Mammis, Antonios; Prestigiacomo, Charles J. (2010): Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. In: *World neurosurgery* 73 (5), S. 500–507. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.02.026.
- van den Bergh, Walter M.; Algra, A.; Dorhout Mees, S. M.; van Kooten, F.; Dirven, C. M. F.; van Gijn, J. et al. (2006): Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. In: *Stroke* 37 (9), S. 2326–2330. DOI: 10.1161/01.STR.0000236841.16055.0f.
- van der Schaaf, I.; Algra, A.; Wermer, M.; Molyneux, A.; Clarke, M.; van Gijn, J.; Rinkel, G. (2005): Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003085. DOI: 10.1002/14651858.CD003085.pub2.
- van Gijn, J.; Rinkel, G. J. E. (2001): Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. In: *Brain* 124 (2), S. 249–278. DOI: 10.1093/brain/124.2.249.
- 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. In: *British journal of anaesthesia* 117 (1), S. 17–40. DOI: 10.1093/bja/aew095.
- Vergouwen, Mervyn D. I.; Vermeulen, Marinus; van Gijn, Jan; Rinkel, Gabriel J. E.; Wijdicks, Eelco F.; Muizelaar, J. Paul et al. (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. In: *Stroke* 41 (10), S. 2391–2395. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- Vermeulen, Marian J.; Schull, Michael J. (2007): Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. In: *Stroke* 38 (4), S. 1216–1221. DOI: 10.1161/01.STR.0000259661.05525.9a.
- Vulcu, Sonja; Wagner, Franca; Santos, Ana Fernandes; Reitmeir, Raldua; Söll, Nicole; Schöni, Daniel et al. (2019): Repetitive Computed Tomography Perfusion for Detection of Cerebral Vasospasm-Related Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *World neurosurgery* 121, e739-e746. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.208.
- Wannamaker, R.; Buck, B.; Butcher, K. (2019): Multimodal CT in Acute Stroke. In: *Current neurology and neuroscience reports* 19 (9), S. 63. DOI: 10.1007/s11910-019-0978-z.
- Washington, Chad W.; Zipfel, Gregory J. (2011): Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the

literature. In: *Neurocritical care* 15 (2), S. 312–317. DOI: 10.1007/s12028-011-9594-8.

Wiebers, D. O.; Whisnant, J. P.; Huston, J.; Meissner, I.; Brown, R. D.; Piepgras, D. G. et al. (2003): Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. In: *Lancet (London, England)* 362 (9378). DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.

Wittsack, Hans-Jörg (2007): Ermittlung von Perfusionsparametern anhand dynamischer, kontrastmittelgestützter Schnittbildverfahren. Habilitationsschrift. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf. Institut für Diagnostische Radiologie.

## 9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik der diagnostischen und interventionellen Neuroradiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med Florian Hennersdorf.

Nach Einarbeitung durch Herrn Hennersdorf erfolgten die Durchsicht und Auswahl der Patienten und CTP-Aufnahmen durch mich unter seiner Anleitung. Die Definierung der DCI-Regionen und der Diagnosekriterien erfolgten durch Herrn Hennersdorf. Die Auswertung der ausgewählten Datensätze mit der Software „syngo.via“ (Siemens Healthcare GmbH) wurde von mir eigenständig durchgeführt. Dr. med. univ. Helene Hurth stellte die Daten des neurochirurgischen intensivmedizinischen Monitorings zur Verfügung.

Die statistische Auswertung und Analyse erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Benno Lengsfeld

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit und das zur Verfügungstellen der erforderlichen Mittel und des Arbeitsplatzes. Weiterhin möchte ich besonders Herrn Dr. med. Florian Hennersdorf für die Betreuung und Hilfe danken. Vielen Dank auch an Dr. med. univ. Helene Hurth für die Bereitstellung der neurochirurgischen Daten. Mein Dank gilt auch den Menschen, die mir beratend zur Seite standen.

Für die Auswertung wurde die methodische Beratung des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich sehr bei Frau Lina Maria Serna Higueta bedanken.

Der Einfachheit und Lesbarkeit geschuldet wurde in der vorliegenden Arbeit zumeist die männliche Form verwendet und auf eine Genderform verzichtet. Wenn es im Genauen nicht um geschlechtsspezifische Unterschiede geht, wie beispielsweise beim Begriff „Patienten“, ist in gleicher Weise vom weiblichen wie vom männlichen Geschlecht die Rede.