

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
Abteilung für Neuroradiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann

**Endovaskuläre Therapie von zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung
unter besonderer Berücksichtigung der intraarteriellen Nimodipingabe -
Eine retrospektive Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wiebke Seemann

aus
Wismar

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Wiesmann
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Zausinger
Priv. Doz. Dr. med. Stefan Kastenbauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2012

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S. 1
1.	Definition der Subarachnoidalblutung	S. 1
2.	Ätiologie der Subarachnoidalblutung	S. 2
3.	Epidemiologie der Subarachnoidalblutung	S. 2
4.	Klinik der Subarachnoidalblutung	S. 3
5.	Diagnostik der Subarachnoidalblutung	S. 4
6.	Therapie der Subarachnoidalblutung	S. 5
7.	Komplikationen nach einer Subarachnoidalblutung	S. 6
7.1	<i>Systemische Komplikationen</i>	S. 6
7.2	<i>Reblutung</i>	S. 7
7.3	<i>Hydrocephalus</i>	S. 7
7.4	<i>Zerebraler Vasospasmus</i>	S. 7
7.4.1	<i>Definition</i>	S. 7
7.4.2	<i>Pathogenese</i>	S. 8
7.4.3	<i>Inzidenz</i>	S. 9
7.4.4	<i>Diagnostik</i>	S. 10
7.4.5	<i>Therapie</i>	S. 10
7.4.5.1	<i>Triple-H-Therapie</i>	S. 10
7.4.5.2	<i>Kalziumantagonisten</i>	S. 11
7.4.5.3	<i>Magnesiumsulfat</i>	S. 11
7.4.5.4	<i>Tirilazad</i>	S. 12
7.4.5.5	<i>Endovaskuläre Therapie</i>	S. 12
7.4.5.5.1	<i>Ballonangioplastie</i>	S. 12
7.4.5.5.2	<i>Intraarterielle Gabe von Papaverin</i>	S. 13
7.4.5.5.3	<i>Intraarterielle Gabe von Nimodipin</i>	S. 13
8.	Prognose einer Subarachnoidalblutung	S. 14
9.	Fragestellungen	S. 15
II.	Methoden	S. 17
1.	Studienaufbau	S. 17

2.	Allgemeine Maßnahmen bei Patienten	S. 17
3.	Aneurysmaversorgung	S. 18
4.	Diagnostik des behandelten Vasospasmus	S. 18
5.	Allgemeine klinische Maßnahmen zur Vasospasmustherapie	S. 19
6.	Endovaskuläre Vasospasmustherapie	S. 19
	<i>6.1 Durchführung</i>	S. 19
	<i>6.1.1 Intraarterielle Nimodipinbehandlungen</i>	S. 19
	<i>6.1.2 Ballonangioplastien</i>	S. 20
	<i>6.2 Angiographische Beurteilung der Wirkung der endovaskulären Vasospasmustherapie</i>	S. 20
	<i>6.3 Sonstige Beurteilung der Wirkung der endovaskulären Vasospasmustherapie</i>	S. 20
7.	Klinisches Ergebnis	S. 21

III. Ergebnisse

1.	Anzahl der Patienten und Art der Behandlung	S. 23
2.	Demographische Daten	S. 23
3.	Aufnahmebefunde	S. 24
	<i>3.1 WFNS bei Aufnahme</i>	S. 24
	<i>3.2 Glasgow Coma Score bei Aufnahme</i>	S. 26
4.	Daten zur Subarachnoidalblutung	S. 28
	<i>4.1 Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation</i>	S. 28
	<i>4.2 Mehrzeitige Subarachnoidalblutungen</i>	S. 29
	<i>4.3 Liquoraufstau in der initialen Computertomographie</i>	S. 30
5.	Externe Ventrikeldrainagen	S. 31
6.	Aneurysmata	S. 32
	<i>6.1 Anzahl der Aneurysmata</i>	S. 32
	<i>6.2 Aneurysmalokalisation</i>	S. 32
	<i>6.3 Aneurysmabehandlung</i>	S. 33
7.	Initiale Vasospasmen	S. 34
8.	Zeitpunkt der Vasospasmusbehandlungen	S. 35
9.	Indikationen	S. 36
	<i>9.1 Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungen</i>	S. 36

9.1.1	<i>Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungsfälle insgesamt</i>	S. 36
9.1.2	<i>Indikationsstellungen für Wiederholungsbehandlungen</i>	S. 37
9.1.3	<i>Art der neurologischen Verschlechterungen</i>	S. 37
9.1.4	<i>Intubierte Patienten</i>	S. 37
9.2	<i>Indikationsstellungen für Ballonangioplastiepatienten</i>	S. 38
10.	Endovaskuläre Vasospasmusbehandlungen	S. 38
10.1	<i>Überblick</i>	S. 38
10.2	<i>Behandelte Gefäßgebiete</i>	S. 39
10.2.1	<i>Alle Nimodipinpatienten</i>	S. 39
10.2.1.1	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Patient</i>	S. 39
10.2.1.2	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Behandlungsfall</i>	S. 39
10.2.2	<i>Nimodipinkurzzeitpatienten</i>	S. 40
10.2.2.1	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinkurzzeitpatient</i>	S. 40
10.2.2.2	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinkurzzeitbehandlungsfall</i>	S. 40
10.2.3	<i>Nimodipinlangzeitpatienten</i>	S. 40
10.2.3.1	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinlangzeitpatient</i>	S. 40
10.2.3.2	<i>Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinlangzeitbehandlung</i>	S. 41
10.3	<i>Applizierte Nimodipinkonzentrationen und Nimodipindosen</i>	S. 41
10.3.1	<i>Alle Nimodipinpatienten</i>	S. 41
10.3.2	<i>Nimodipinkurzzeitpatienten</i>	S. 41
10.3.3	<i>Nimodipinlangzeitpatienten</i>	S. 41
10.4	<i>Katheter</i>	S. 42
10.4.1	<i>Katheter bei Nimodipinkurz- und langzeitbehandlungen</i>	S. 42
10.4.1.1	<i>Nimodipinkurzzeitbehandlungen</i>	S. 42
10.4.1.2	<i>Nimodipinlangzeitbehandlungen</i>	S. 42
10.4.2	<i>Katheter nach Gefäßgebieten</i>	S. 42
10.5	<i>Ausmaß der durch Vasospasmen bedingten vaskulären Stenosen zum Zeitpunkt der Behandlungen</i>	S. 43
10.6	<i>Ausmaß der vaskulären Stenosen nach Behandlung</i>	S. 44
10.7	<i>Besserung der vaskulären Stenosen durch die Behandlung in Prozentpunkten und in angiographischen Graden</i>	S. 48
10.8	<i>Nimodipinwiederholungsbehandlungen</i>	S. 50
10.8.1	<i>Stenosen in Prozent vor Nimodipinbehandlungen</i>	S. 50

10.8.2	<i>Ausmaß der vaskulären Stenosen nach Nimodipinwiederholungsbehandlungen in Prozent</i>	S. 50
10.8.3	<i>Besserung durch Nimodipinwiederholungsbehandlungen in Prozentpunkten und in angiographischen Graden</i>	S. 50
10.9	<i>Besserung der vaskulären Stenosen durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen in Bezug auf die Behandlungsdauer</i>	S. 52
10.10	<i>Auswirkungen der Behandlungen auf neurologische Symptome und Dopplerflussgeschwindigkeiten</i>	S. 52
10.10.1	<i>Nimodipinbehandlungen</i>	S. 52
10.10.2	<i>Nimodipinerst- und wiederholungsbehandlungen</i>	S. 53
10.10.3	<i>Ballonangioplastiebehandlungen</i>	S. 54
11.	Komplikationen	S. 54
12.	Infarkte	S. 55
13.	Klinisches Ergebnis	S. 56
13.1	<i>Alle Patienten</i>	S. 56
13.1.1	<i>Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale</i>	S. 56
13.1.2	<i>Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale</i>	S. 57
13.2	<i>Alle Nimodipinpatienten</i>	S. 58
13.2.1	<i>Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale</i>	S. 58
13.2.2	<i>Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale</i>	S. 59
13.3	<i>Nimodipinkurzzeitpatienten</i>	S. 60
13.3.1	<i>Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale</i>	S. 60
13.3.2	<i>Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale</i>	S. 61
13.4	<i>Nimodipinlangzeitpatienten</i>	S. 62
13.4.1	<i>Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale</i>	S. 62
13.4.2	<i>Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale</i>	S. 63
13.5	<i>Ballonangioplastiepatienten</i>	S. 64
13.5.1	<i>Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale</i>	S. 64
13.5.2	<i>Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale</i>	S. 65
14.	Patientenbeispiele	S. 66
14.1	<i>Patient 1 (wirksame Therapie)</i>	S. 66
14.1.1	<i>Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie</i>	S. 66
14.1.2	<i>Initiale Angiographie und 1. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 66
14.1.3	<i>2. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 67

14.1.4	3. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 67
14.1.5	4. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 67
14.1.6	5. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 68
14.1.7	6. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 68
14.1.8	7. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 68
14.1.9	8. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 69
14.1.10	9. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 69
14.1.11	10. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 69
14.1.12	11. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 69
14.1.13	12. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 69
14.1.14	Infarkte	S. 70
14.1.15	Klinisches Ergebnis	S. 79
14.2	Patient 2 (Patient mit wirksamer Therapie aber Infarkt)	S. 70
14.2.1	Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie	S. 71
14.2.2	Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas	S. 71
14.2.3	Weiterer Verlauf	S. 71
14.2.4	Intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 71
14.2.5	Infarkt	S. 72
14.2.6	Klinisches Ergebnis	S. 72
14.3	Patient 3 (Komplikation)	S. 72
14.3.1	Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie	S. 72
14.3.2	Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas	S. 72
14.3.3	1. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 72
14.3.4	2. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 73
14.3.5	3. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 73
14.3.6	Ballonangioplastie	S. 73
14.3.7	4. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 74
14.3.8	5. intraarterielle Nimodipinbehandlung mit Komplikation	S. 74
14.3.9	6. intraarterielle Nimodipinbehandlung	S. 74
14.3.10	Klinisches Ergebnis	S. 74
14.4	Patient 4 (Komplikation)	S. 75
14.4.1	Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie	S. 75
14.4.2	Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas	S. 75
14.4.3	Intraarterielle Nimodipinbehandlung mit Komplikation	S. 75

14.4.4	<i>Infarkte</i>	S. 76
14.4.5	<i>Klinisches Ergebnis</i>	S. 76
14.5	<i>Patient 5 (Komplikation)</i>	S. 76
14.5.1	<i>Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie</i>	S. 76
14.5.2	<i>Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas</i>	S. 76
14.5.3	<i>1. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 77
14.5.4	<i>2. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 77
14.5.5	<i>3. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 78
14.5.6	<i>4. intraarterielle Nimodipinbehandlung</i>	S. 78
14.5.7	<i>5. intraarterielle Nimodipinbehandlung und Komplikation</i>	S. 78
14.5.8	<i>Klinisches Ergebnis</i>	S. 79
IV.	Diskussion	S. 80
1.	Demographische Daten	S. 80
2.	Neurologische Aufnahmebefunde	S. 80
3.	Aneurysmata	S. 81
3.1	<i>Lokalisation der Aneurysmata</i>	S. 81
3.2	<i>Multiple Aneurysmata</i>	S. 81
3.3	<i>Behandlung der Aneurysmata</i>	S. 81
4.	Zeitpunkt der Vasospasmusbehandlung	S. 82
5.	Effektivität der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen	S. 82
5.1	<i>Neurologische Symptome</i>	S. 82
5.2	<i>Dopplerflussgeschwindigkeiten</i>	S. 83
5.3	<i>Angiographische Befunde</i>	S. 84
5.4	<i>Effektivität von Nimodipinwiederholungsbehandlungen</i>	S. 86
5.4.1	<i>Neurologische Symptome und Dopplerflussgeschwindigkeiten</i>	S. 86
5.4.2	<i>Angiographische Ergebnisse</i>	S. 87
5.4.3	<i>Beurteilung der Effektivität von Nimodinwiederholungsbehandlungen</i>	S. 87
5.5	<i>Infarkte</i>	S. 88
6.	Durchführung von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen	S. 91
6.1	<i>Dauer der Nimodipinbehandlungen</i>	S. 91
6.2	<i>Nimodipindosen- und konzentrationen</i>	S. 92
6.2.1	<i>Nimodipinkonzentration</i>	S. 92

6.2.2	<i>Nimodipindosen</i>	S. 92
6.3	<i>Katheter und Gefäße für Nimodipingabe</i>	S. 93
7.	Gefahren bei intraarteriellen Nimodipinbehandlungen	S. 94
7.1	<i>Katheterassoziierte Gefahren</i>	S. 94
7.2	<i>Gefahren durch lokale Nimodipinwirkungen</i>	S. 95
7.3	<i>Gefahren durch systemische Nimodipinwirkungen</i>	S. 95
8.	Auswirkungen von intraarteriellen Nimodipintherapien auf das klinische Ergebnis	S. 96
9.	Zusammenfassende Beurteilung der Effektivität der Behandlung von zerebralen Vasospasmen durch intraarterielle Nimodipingabe	S. 98
10.	Einschränkungen der vorliegenden Studie	S. 99
11.	Empfehlungen zum praktischen Vorgehen	S. 100
11.1	<i>Indikationen und Kontraindikationen</i>	S. 100
11.2	<i>Durchführung von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen</i>	S. 100
11.3	<i>Weitere Beobachtung</i>	S. 101
V.	Zusammenfassung	S.102
VI.	Ausblick	S.104
	Abbildungsverzeichnis	S.105
	Tabellenverzeichnis	S.107
	Danksagung	S.108
	Literaturverzeichnis	S.109

I. Einleitung

1. Definition der Subarachnoidalblutung

Eine Subarachnoidalblutung ist eine Blutung, bei der freies Blut in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater gelangt.

2. Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Rupturierte intrakranielle Aneurysmata sind für 85% der Subarachnoidalblutungen verantwortlich [van Gijn und Rinkel 2001, van Gijn et al. 2007]. Weitere Ursachen sind Schädelhirntraumata, entzündliche Prozesse wie mykotische Aneurysmata, Tuberkulose oder Wegnersche Granulomatose, nicht entzündliche Prozesse wie Dissektionen, arteriovenöse Malformationen und Tumoren [van Gijn 2007, Krex et al. 2001].

30% der Aneurysmata befinden sich in der A. communicans anterior, 20 - 25% in der A. cerebri media, 15 - 25% in der A. carotis interna und 10% in der A. communicans posterior. Im hinteren Stromkreis, das heißt in der A. vertebralis, A. basilaris, den Aa. cerebellaris inferior anteriores und posteriores und der A. communicans posterior, sind 20-35% der Aneurysmata lokalisiert [Okuyama et al. 1999].

Ein Risikofaktor für eine Subarachnoidalblutung sind durch Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglycerinämie und Nikotin vorgeschädigte Gefäße [Willinsky et al. 2003, Dion et al. 1987, Mani und Eisenberg et al. 1978]. Alkohol- und Kokainmissbrauch begünstigen Subarachnoidalblutungen ebenfalls [Feigin et al. 2005]. Bei familiär gehäuften Aneurysmata ereignen sich Subarachnoidalblutungen häufiger und früher [Ronkainen et al. 1998].

Intrakranielle Aneurysmata werden eingeteilt in sack- und beerenförmige oder fusiforme Aneurysmata. Sackförmige Aneurysmata sind am häufigsten [Krex et al. 2001].

Es ist davon auszugehen, dass die anatomische Lage von intrakraniellen Gefäßen im Subarachnoidalraum eine Aneurysmabildung begünstigt. Sie sind im Gegensatz zu extrakraniellen Gefäßen nicht von Bindegewebe umgeben. Weiterhin haben intrakranielle Gefäße eine weniger ausgeprägte Tunica media muscularis [Krex et al. 2001]. Atherosklerose mit sekundären inflammatorischen Prozessen wird ebenfalls als ein die Aneurysmabildung begünstigender Faktor diskutiert [Krex et al. 2001].

3. Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen treten weltweit mit einer Inzidenz von 10 pro 100.000/Jahr auf [Linn et al. 1996]. Für die USA schwanken diese Angaben zwischen 7 und 20 pro 100.000/Jahr [Ho und Batjer 1997, Broderick et al. 1993, Ronkainen et al. 1998]. In Japan und Finnland liegt die Inzidenz bei 15 pro 100.000/Jahr [Iwamoto et al. 1999, de Rooij et al. 2007]. Die Inzidenz dieser Erkrankung war in den letzten 30 Jahren stabil [van Gijn und Rinkel 2001].

Subarachnoidalblutungen stellen einen Anteil von 6 – 8% aller Schlaganfälle dar und sind verantwortlich für 22 – 25% aller zerebrovaskulären Todesfälle [Ho und Batjer 1997, Biller et al. 1988].

Für die Prävalenz von Aneurysmata finden sich Angaben von 0,1 – 9% [Rinkel et al. 1998, Rosenorn et al. 1988]. In Japan wurden bei einer über 30 Jahre angelegten Autopsiestudie in 4,6% der Autopsien intrakranielle Aneurysmata gefunden [Iwamoto et al. 1999]. Frauen scheinen eine höhere Prävalenz für Aneurysmata zu haben als Männer [Iwamoto et al. 1999, de Rooij et al. 2007].

Der Altersgipfel für Patienten mit Subarachnoidalblutung liegt zwischen 50 und 60 Jahren [Hop et al. 1997]. Die Hälfte der Patienten sind bei Auftreten der Subarachnoidalblutung jünger als 55 Jahre [Anderson et al. 2000]. Frauen erleiden häufiger Subarachnoidalblutungen als Männer [de Rooij et al. 2007].

Das Rupturrisiko eines intrakraniellen Aneurysmas ist unter anderem von dessen Größe abhängig. Für ein Aneurysma mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm ergibt sich ein Rupturrisiko von 0,05% pro Jahr. Das Risiko einer Aneurysmaruptur steigt mit zunehmendem Durchmesser an. Für Aneurysmata von mehr als 25 mm Durchmesser liegt das Rupturrisiko pro Jahr schon bei 6% [The international study of unruptured intracranial aneurysms investigators 1998, Wiebers et al. 2003]. Die meisten rupturierten Aneurysmata sind aber weniger als 10 mm groß. Etwa 85% aller Aneurysmata haben eine Durchmesser von weniger als 10 mm [Weir et al. 2002]. Weiterhin hat die Lokalisation des Aneurysmas Auswirkungen auf das Rupturrisiko. Im vorderen Stromkreis ist das Risiko einer Ruptur mit 0,5% pro Jahr niedriger als im hinteren Stromkreis [Clarke et al. 2005, Mitchell et al. 2004]. Hier liegt das Rupturrisiko bei 1,8% pro Jahr [Clarke et al. 2005]. Liegen multiple Aneurysmata vor, so steigt das Rupturrisiko an [Yasui et al. 1997]. Auch für Patienten mit einer bereits erlittenen Subarachnoidalblutung durch ein anderes Aneurysma ergibt sich ein

höheres Rupturrisiko [The international study group of unruptured intracranial aneurysms investigators 1998].

4. Klinik der Subarachnoidalblutung

Plötzliche stärkste Kopfschmerzen sind das charakteristische Symptom einer Subarachnoidalblutung [van Gijn und Rinkel 2001]. Dabei ist vor allem das plötzliche Einsetzen des Schmerzes typisch. In 1/3 der Fälle sind Kopfschmerzen auch das einzige Symptom [Linn et al. 1994]. 2/3 der Patienten haben ein herabgesetztes Bewusstsein, die Hälfte dieser Patienten ist komatös [Brilstra et al. 2000]. Weitere Symptome können Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, Photophobie und fokalneurologische Defizite sein [van Gijn et al. 2007]. Eine Subarachnoidalblutung kann auch zu plötzlichem Hypertonus und Hypoxie führen. EKG-Veränderungen, die einen Herzinfarkt vortäuschen, können ebenfalls auftreten [van Gijn et al. 2007]. Bei etwa einem von 7 Patienten kommt es zu einer Glaskörperblutung, dem Terson-Syndrom [Mc Carron et al. 2004]. Etwa die Hälfte aller Patienten haben 6 - 20 Tage vor der Subarachnoidalblutung Warnsymptome in Form von Kopfschmerzen [Okawara 1973].

Der Schweregrad einer Subarachnoidalblutung wird anhand der älteren Hunt-&-Hess-Skala [Hunt und Hess 1968] (Tab. 1) oder der Skala der „World Federation of Neurological Surgeons“ (WFNS) [Teasdale et al. 1988] (Tab. 2) angegeben. Im klinischen Alltag hat sich aufgrund der höheren Objektivität und Reliabilität die Skala der „World Federation of Neurological Surgeons“ durchgesetzt [Noterman und Brotchi 2006].

Tabelle 1: *Grading einer Subarachnoidalblutung nach der Klassifikation von Hunt und Hess [Hunt und Hess 1968]*

Hunt & Hess	Bewusstsein	Klinisches Bild
I	Wach	asymptomatisch oder geringe Kopfschmerzen und/oder Meningismus, kein neurologisches Defizit
II	Wach	mäßige bis schwere Kopfschmerzen und/oder Meningismus, kein neurologisches Defizit mit Ausnahme von Hirnnervenparesen
III	Somnolent	Verwirrtheit oder mildes fokales neurologisches Defizit
IV	Soporös	mäßiges bis schweres neurologisches Defizit, beginnende Dezerebrationssymptomatik, vegetative Störungen
V	Komatös	Dezerebrationszeichen, Streckkrämpfe, moribundes Erscheinungsbild

Tabelle 2: *Grading einer Subarachnoidalblutung nach der Skala der „World Federation of Neurosurgical Societies“ [Teasdale et al. 1988]*

WFNS	GCS	Motorisches Defizit
0	15	inzidentelles Aneurysma
I	15	nein
II	14-13	nein
III	14-13	ja
IV	12-7	ja/nein
V	6-3	ja/nein

5. Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung erfolgt zunächst eine kranielle Computertomographie (CCT). Diese weist bei qualitativ hochwertigen Aufnahmen bei 95% aller Subarachnoidalblutungspatienten extravasales Blut nach, wenn die Aufnahmen in den ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome gemacht werden [van der Wee 1995, Boesinger und Shiber 2005]. Die Sensitivität der CCT nimmt mit der Zeit nach der Subarachnoidalblutung ab. Sie fällt innerhalb von sieben Tagen auf 50% [Bambakidis und Selman 2004]. Die CCT kann Parenchymeinblutungen, einen Hydrocephalus, ein zerebrales Ödem und Infarkte zeigen. Solche Informationen beeinflussen die Therapie und haben prognostische Aussagekraft [Fisher et al. 1980]. Ebenfalls kann sie bei der Vorhersage der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas behilflich sein [van der Jagt et al. 1999].

Eine radiologische Graduierung einer Subarachnoidalblutung erfolgt nach der Fisher-Skala (Tab. 3). Damit lässt sich über die Schwere der Subarachnoidalblutung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von späteren zerebralen Vasospasmen mit möglichen ischämischen Defiziten prognostizieren [Fisher et al. 1980].

Tabelle 3: Radiologische Einteilung einer Subarachnoidalblutung nach der Fisher-Klassifikation [Fisher et al. 1980]

Grad 1	kein Hinweis auf eine Blutung
Grad 2	subarachnoidale Blutauflagerungen von weniger als 1 mm Dicke
Grad 3	subarachnoidale Blutauflagerungen von mehr als 1 mm Dicke, jedoch kein Ventrikeleinbruch
Grad 4	subarachnoidale Blutauflagerungen jeder Breite mit Ventrikeleinbruch und/oder Ausdehnung ins Hirnparenchym

Bei unauffälligen CCT-Aufnahmen und fortbestehendem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung sollte eine Liquorpunktion zum Nachweis von Blut oder Blutabbauprodukten im Liquor erfolgen [O'Neill et al. 2005].

Die Magnetresonanztomographie gewinnt 4 bis 5 Tage nach Einsetzen der Symptome an Bedeutung. Die Sensitivität übersteigt hier die der CCT [Mitchell et al. 2001, Wiesmann und Brückmann 2004].

Wenn eine Subarachnoidalblutung nachgewiesen wurde, muss in der weiteren Diagnostik die Blutungsquelle gefunden werden. Dies kann mit einer konventionellen Angiographie, CT-Angiographie oder MR-Angiographie erfolgen. Die konventionelle Angiographie stellt bisher hier den Goldstandard dar [Edlow 2005].

Bei Subarachnoidalblutungspatienten, die sich nicht mit den typischen klinischen Zeichen präsentieren, liegt die Wahrscheinlichkeit einer ersten Fehldiagnose bei 50% [Suarez et al. 2006]. Solche fehldiagnostizierten Patienten haben eine höhere Mortalität und Morbidität [Suarez et al. 2006].

6. Therapie der Subarachnoidalblutung

Bei Subarachnoidalblutungspatienten soll der systolische Blutdruck, solange das Aneurysma unversorgt ist, 140 mmHg nicht überschreiten. Es können dafür antihypertensive Substanzen wie Labetalol und Nicardipin intravenös verabreicht werden [Bambakidis und Selman 2004]. Hyperglykämie und Hyperthermie müssen korrigiert werden, weil diese die Prognose verschlechtern [Dorhout et al. 2003, Commichau et al. 2003]. Oral, subkutan oder intravenös verabreichte Kalziumantagonisten wie Nimodipin oder Magnesiumsulfat verbessern die Prognose durch ihren Einfluß auf vasospastisch bedingte Ischämien. [Rinkel et al. 2005, Dorhout et al. 2007]. Durch die Gabe von Kalziumantagonisten wird das Infarkt- und Reblutungsrisiko gesenkt [Dorhout et al. 2007].

Zur Versorgung eines rupturierten Aneurysmas stehen in erster Linie das chirurgische Clipping und die endovaskuläre Ausschaltung mit GDC-Coils (Coiling) zur Verfügung. Die endovaskuläre Versorgung von Aneurysmata ist seit etwa 17 Jahren eine Alternative zur chirurgischen Versorgung [Guglielmi et al. 1991]. Coils sind Platinspiralen, die mit Hilfe eines Katheters im Aneurysma platziert werden. Dort lösen sie eine lokale Thrombose aus und trennen das Aneurysma vom Blutkreislauf. Der Zeitpunkt der Aneurysmabehandlung hat Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. So kamen mehrere klinische Studien zu dem Ergebnis, dass eine frühe chirurgische Behandlung des Aneurysmas die Reblutungsrate senkt [Whitfield und Kirkpatrick 2001]. Auch erleichtert eine frühe Behandlung des rupturierten Aneurysmas die Behandlung von Komplikationen wie zerebralen Vasospasmen [Mayberg et al. 1994]. Im International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) wurden Patienten mit rupturierten Aneurysmata, deren Aneurysmata gleichermaßen für eine neurochirurgische und endovaskuläre Versorgung geeignet waren, in zwei Gruppen randomisiert [Molyneux et al. 2002, Molyneux et al. 2005]. Die Aneurysmata der Patienten der einen Gruppe wurden mit Clips und die Aneurysmata der Patienten der anderen Gruppe mit Coils versorgt. Für Patienten, deren Aneurysma endovaskulär mit Coils versorgt wurde, ergab sich in signifikant mehr Fällen eine bessere neurologische Erholung. Das Epilepsierisiko war in dieser Gruppe ebenfalls niedriger. In der neurochirurgisch durch Clips behandelten Patientengruppe war das Reblutungsrisiko geringer. Die Entscheidung für eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung des Aneurysmas hängt aber von mehreren Faktoren ab: Patientenalter, Aneurysmalokalisation und -morphologie und Allgemeinzustand des Patienten spielen ebenfalls eine Rolle [Britz 2005].

7. Komplikationen nach einer Subarachnoidalblutung

7.1 Systemische Komplikationen

Systemische Komplikationen wie Fieber, Anämie, Hyper- oder Hypotonie, Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Arrhythmien, Herzversagen, Lungenödem und Pneumonien kommen bei 50% der Patienten vor. Diese Komplikationen sind mit einem schlechten klinischen Ergebnis vergesellschaftet [Solenski et al. 1995, Wartenberg et al. 2006].

7.2 *Reblutung*

Das Reblutungsrisiko lässt sich durch eine frühe Versorgung des Aneurysmas senken [Whitfield und Kirkpatrick 2001]. Das Risiko einer Reblutung aus einem unversorgten Aneurysma ist mit 4 – 6% am ersten Tag am höchsten. In den folgenden zwei Wochen liegt es bei 15 – 20%, insgesamt bei 50% für das erste halbe Jahr [Le Roux und Winn 1999]. 80% der Patienten mit einer erlittenen Reblutung bleiben behindert oder sterben [Roos et al. 2000].

7.3 *Hydrocephalus*

Einer von fünf Patienten mit Subarachnoidalblutung zeigt ein erweitertes Ventrikelsystem in der CCT [van Gijn et al. 1985]. Die Gründe dafür liegen in einem gestörten Liquorfluß, wenn Teile des Ventrikelsystems durch Blut verlegt sind, oder in einer gestörten Liquorresorption, wenn größere Anteile der Leptomenix mit subarachnoidalen Blutauflagerungen bedeckt sind. Bei stabilen Patienten mit erweiterten Ventrikeln in der CCT ist ein 24-stündiges Abwarten gerechtfertigt, weil eine spontane Remission in 50% der Fälle erwartet werden kann [Hasan et al. 1989]. Eine externe Ventrikeldrainage ist die übliche Therapie für einen Hydrocephalus [van Gijn et al. 2007]. Eine zu starke Drainierung sollte allerdings nicht erfolgen, weil diese die Gefahr von Reblutungen und zerebralen Vasospasmen erhöht [Kasuya et al. 1991]. Eine Ventrikeldrainage, die für mehr als drei Tage verbleibt, bringt das Risiko einer Ventrikulitis als Komplikation mit sich [Hasan et al. 1989]. Bis zu 35% der Patienten mit einem symptomatischen Hydrocephalus benötigen eine dauerhafte Liquordrainage durch einen ventrikuloperitonealen oder -atrialen Shunt [Kolluri et al. 1984].

7.4 *Zerebraler Vasospasmus*

7.4.1 *Definition*

Ein zerebraler Vasospasmus ist eine Verengung der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien.

7.4.2 Pathogenese

Die Pathogenese des zerebralen Vasospasmus ist bis heute nicht vollständig geklärt.

Vasospasmen treten vermehrt bei Patienten unter 50 Jahren und bei Hyperglykämie auf [Charpentier et al. 1999, Rabb et al. 1994]. Ob sich der WFNS-Grad bei Aufnahme auf einen späteren Vasospasmus auswirkt ist unklar. Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass ein niedriger WFNS-Grad (< 2) das Auftreten von Vasospasmen begünstigt [Charpentier et al. 1999, Rabb et al. 1994]. Eine andere Studie konnte keine Auswirkungen des WFNS-Grades bzw. des Hunt-&-Hess-Grades auf spätere Vasospasmen nachweisen [Hijdra et al. 1988]. Initiale Bewusstlosigkeit und langjähriger Nikotinabusus gehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vasospasmen nach einer Subarachnoidalblutung einher [Lasner et al. 1997, Hop et al. 1999].

Anhand der Menge des sichtbaren subarachnoidalen Blutes in der initialen Computertomographie ist das Risiko von Vasospasmen gut abzuschätzen [Fisher et al. 1980, Hijdra et al. 1988, Classen et al. 2001]. Große Mengen Blut in den basalen Zisternen gehen mit einer hohen Inzidenz für Vasospasmen einher [Fisher et al. 1980]. Bei ausschließlichen Parenchym- und Ventrikelblutungen tritt ein Vasospasmus seltener auf [Prunell et al. 2003].

Man geht davon aus, dass extrazelluläre Prozesse und Veränderungen in der glatten Gefäßmuskulatur Vasospasmen hervorrufen können. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert: Eine Einengung des Gefäßes durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, durch thrombotisches Geschehen in der Arterienwand, durch Veränderungen der extrazellulären Matrix als Folge von Entzündungsreaktionen oder fibrotischen Prozessen in der glatten Gefäßmuskulatur [Macdonald 2001, Vorkapic et al. 1991, Macdonald et al. 1996]. Die Gefäßwand wird mit der Zeit, die sie dem subarachnoidalen Blut ausgesetzt ist, immer weniger flexibel und nachgiebig, so dass vasodilatative Stoffe wie Papaverin mit der Zeit nach der Blutung weniger bewirken können [Macdonald 2001, Vorkapic et al. 1991, Langille und O'Donnell 1986]. Hämoglobin wird als eine spasmogene Substanz diskutiert [Weir et al. 1999]. Unklar ist allerdings, wie Hämoglobin einen zerebralen Vasospasmus hervorrufen soll [Macdonald 2001]. Pures Hämoglobin führt nicht zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels in der glatten Muskelzelle und ist für diese nicht toxisch [Macdonald 2001, Marton et al. 2000]. Es ist davon auszugehen, dass multiple spasmogene Substanzen auch unabhängig von Hämoglobin und/oder hämoglobinabhängigen Reaktionen zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer Subarachnoidalblutung verschieden wirken [Macdonald 2001]. Das Stickstoffoxidsystem, das die Gefäßwand relaxiert, kann durch eine

Subarachnoidalblutung beschädigt werden [Macdonald et al. 1996, Faraci und Heistad 1998]. Stickstoffmonoxid kann über einen Kaliumkanal die glatte Muskelzelle hyperpolarisieren, dies führt zu einer Relaxation der Zelle. Die Schädigung des Stickstoffmonoxidsystems könnte hervorgerufen werden durch eine herabgesetzte Funktion der NO-Synthetase, eine Zerstörung des Stickstoffmonoxid nach dessen Freisetzung und/oder eine reduzierte Empfindlichkeit der glatten Muskelzelle gegenüber Stickstoffmonoxid [Macdonald 2001, Foley et al. 1993]. Die glatten Muskelzellen werden auch relaxiert mit Hilfe des cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) und der Aktivierung von Kaliumkanälen. Diese cAMP-abhängige Relaxation könnte nach einer Subarachnoidalblutung gestört sein [Todo et al. 1998]. Hämoglobin reduziert die Wirkung von Stickstoffmonoxid und cGMP, das Kalziumkanäle öffnet [Macdonald 2001]. Das führt zu einer Depolarisation der glatten Muskelzelle und könnte ebenfalls für einen Vasospasmus verantwortlich sein [Faraci und Heistad 1998]. Intrazelluläres Kalzium spielt bei der Kontraktion einer glatten Muskelzelle eine wesentliche Rolle. Spannungsabhängige Kalziumkanäle, L-Typ-Kalziumkanäle, ermöglichen das Auffüllen von intrazellulären Kalziumspeichern. Dies ist für die Kontraktion der Zelle essentiell. Dieser Kalziumkanal kann durch Dihydropyridine wie Nimodipin blockiert werden [Butler et al. 1996].

7.4.3 *Inzidenz*

Ein zerebraler Vasospasmus entwickelt sich meist zwischen dem 4. und 14. Tag nach der Subarachnoidalblutung [van Gijn et al. 2007, Brilstra et al. 2000, Mindea et al. 2006]. Ein angiographisch sichtbarer Vasospasmus ist bei bis zu 70% der Subarachnoidalblutungspatienten nachzuweisen. Allerdings führt dies nicht zwangsläufig zu klinischen Symptomen [Kassell et al. 1985]. Ein symptomatischer Vasospasmus tritt bei etwa 2/3 der Patienten mit angiographischen Vasospasmen auf [Weir et al. 1999]. Vasospasmusabhängige Symptome sind am häufigsten Desorientierung, Verwirrtheit und fokale neurologische Defizite [Treggiari et al. 2001].

Über die Infarktraten nach symptomatischen zerebralen Vasospasmen gibt es unterschiedliche Angaben. Nach Literaturangaben bekommen 45% - 90% der Patienten mit symptomatischen Vasospasmen Infarkte nach Subarachnoidalblutungen [Mayberg et al. 1994, Ferguson und Macdonald 2007, Shimoda et al. 2001]. Bei 7% der Subarachnoidalblutungspatienten verursacht der Vasospasmus einen irreversiblen neurologischen Schaden und bei 7% führt der Vasospasmus zum Tod [Kassell et al. 1985].

7.4.4 Diagnostik

Besteht durch klinische Symptome der Verdacht auf einen zerebralen Vasospasmus sollte schnellstmöglich eine CCT durchgeführt werden. Diese dient dem Ausschluß von anderen Komplikationen, die ebenfalls klinisch manifest werden können, wie ein Hydrocephalus oder eine Reblutung [Treggiari-Vezi et al. 2001]. Erhärtet sich hier der Verdacht auf einen zerebralen Vasospasmus, erfolgt eine zerebrale Angiographie.

Die zerebrale Angiographie kann verengte Gefäße oder einen gestörten An- und Abfluss des Kontrastmittels nachweisen und stellt den Goldstandard in der Vasospasmusdiagnostik dar [Findlay et al. 1997, Treggiari-Vezi et al. 2001].

Ein zerebraler Vasospasmus verursacht durch eine Einengung des Gefäßlumens erhöhte Flussgeschwindigkeiten. Diese können mittels transkranieller Dopplersonographie vor allem bei proximalen Spasmen nachgewiesen werden [Lindegaard et al. 1988]. Normale Werte für die Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media liegen bei < 120 cm/s. Eine Flussgeschwindigkeit von > 140 cm/s ist vasospasmusverdächtig. Bei > 200 cm/s liegt meist ein schwerer Vasospasmus vor [Grosset et al. 1993].

7.4.5 Therapie

7.4.5.1 Triple-H-Therapie

Die Triple-H-Therapie ist eine etablierte Therapie bei zerebralen Vasospasmen [Qureshi et al. 2000]. Sie ist eine Kombinationstherapie aus Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution. Kontrollierte Studien mit Aussagen über die Auswirkungen der Triple-H-Therapie auf die Prognose existieren bisher allerdings nicht.

Üblicherweise erfolgt die Volumengabe mittels kristalloider oder kolloidaler Infusionslösungen, um eine mäßige Hämodilution herbeizuführen. Der mittlere arterielle Blutdruck sollte dabei um 10 bis 20 mmHg über den Ausgangswert angehoben werden. Bei Patienten mit symptomatischem Vasospasmus kann es sinnvoll sein den Blutdruck stärker anzuheben [Treggiari-Vezi et al. 2001].

Komplikationen und gleichzeitig Kontraindikationen der Triple-H-Therapie sind Lungenödem, Herzinsuffizienz, Hyponatriämie, Nierenversagen, Hirnödem, Aneurysmablutung und hämorrhagischer Hirninfarkt [Solenski et al. 1995].

7.4.5.2 *Kalziumantagonisten*

Kalziumantagonisten blockieren Kalziumkanäle der glatten Muskelzellen und hemmen so den Kalziumeinstrom und damit die Kontraktion der glatten Muskelzellen [Gaab et al. 1985]. Nach der Einführung von Kalziumantagonisten wie Nimodipin und Nicardipin in die klinische Praxis entdeckte man auch deren neuroprotektive Wirkung. Eine Metaanalyse mit insgesamt 3361 Patienten ergab eine Reduzierung von schlechten klinischen Ergebnissen (Tod oder schwere Behinderung) bei prophylaktischer Kalziumantagonistengabe nach einer Subarachnoidalblutung. Nicardipin scheint allerdings keine Auswirkungen auf die neurologische Erholung zu haben [Dorhout et al. 2007]. Die Reduzierung des absoluten Risikos betrug 5,3% [Dorhout et al. 2007]. Die Metaanalyse untersuchte ebenfalls ischämiebedingte Komplikationen nach einer Subarachnoidalblutung. Die Reduzierung des absoluten Risikos durch Kalziumantagonistengabe betrug hier 14% für symptomatische Vasospasmen und 11% für Infarkte [Dorhout et al. 2007].

Nebenwirkungen von Kalziumantagonisten sind Hypotonie, Kopfschmerzen und seltener Nierenversagen, Lungenödem und akuter Ileus [Pickard et al. 1989].

7.4.5.3 *Magnesiumsulfat*

Magnesium ist ein Kalzium- und Glutamatantagonist. Es reduziert durch nichtkompetitiven Antagonismus am spannungsabhängigen Kalziumkanal den Kalziumeinstrom in die Zelle [Altura und Altura 1984]. Magnesium ist ebenfalls ein nichtkompetitiver Antagonist am NMDA-Glutamatrezeptor [Nowak et al. 1984]. Ein Ansteigen der extrazellulären Glutamatkonzentration scheint bei der Pathogenese des Vasospasmus eine Rolle zu spielen [Bederson et al. 1998].

Komplikationen der Therapie mit Magnesiumsulfat sind Hypotonie, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bradykardie, Bradypnoe und eine neuromuskuläre Blockade. Bei Serumwerten unter 2 mmol/l sind Komplikationen allerdings selten zu erwarten [van den Bergh et al. 2003].

7.4.5.4 *Tirilazad*

Tirilazad ist ein 21-Aminosteroid. Es hemmt freie Radikale und kann dadurch möglicherweise Zellschäden verhindern [Haley et al. 1995]. Die Wirkung von Tirilazad wurde in vier großen Studien mit insgesamt 3567 Patienten untersucht [Haley et al. 1997, Kassell et al. 1996, Lanzino und Kassell 1999, Lanzino et al. 1999]. Eine Wirkung von Tirilazad auf die Prognose konnte hier nicht nachgewiesen werden.

7.4.5.5 *Endovaskuläre Therapie*

Vasospasmen lassen sich bisher endovaskulär durch Ballonangioplastie und intraarterielle Gabe von Medikamenten behandeln. Ziel hierbei ist die Verminderung der zerebralen Ischämie und dadurch eine Besserung von neurologischen Defiziten und Verhinderung von Infarkten durch die Wiederherstellung eines adäquaten Blutflusses.

7.4.5.5.1 *Ballonangioplastie*

Dieses Verfahren eignet sich besonders bei symptomatischen Vasospasmen, die resistent sind gegenüber Kalziumkanalblockern und Tripple-H-Therapie [Newell et al. 2001].

Die mechanische Dilatation mittels Ballonangioplastie ist bei proximalen Vasospasmen durchführbar. Besonders geeignet sind das A1-Segment der A. cerebri anterior, die M1- und M2-Segmente der A. cerebri media, das P1-Segment der A. cerebri posterior und proximale Gefäßabschnitte im vertebrobasilären Gefäßsystem [Mindea et al. 2006]. Bei einem weiter distal gelegenen Vasospasmus bietet sich eine Ballonangioplastie weniger an, da durch die distal dünneren Arterienwände die Komplikationsrate erhöht und das Navigieren für den Operateur erschwert ist [Bejjani et al. 1998, Higashida et al. 1992]. Durch einen Vasospasmus hervorgerufene neurologische Defizite können durch eine Ballondilatation in 31% bis 93% gebessert werden [Bejjani et al. 1998, Coyne et al. 1994, Eskridge et al. 1990, Weir und Macdonald 1993]. Es ist bekannt, dass der therapeutische Erfolg einer Ballondilatation in vasospastischen Gefäßabschnitten oft dauerhaft ist. Der komplette Mechanismus mit dem eine Ballonangioplastie wirkt, besonders die niedrige Rate von Respasmen, ist bisher aber nicht vollständig verstanden. In mehreren Studien wurde ein ähnlicher Wirkmechanismus gefunden, der aus Kompression des während des Vasospasmus proliferierten Bindegewebes, Dehnung der Lamina elastica interna und einer Kombination aus Kompression und Dehnung der glatten Muskelzellen besteht [Honma et al. 1995, Zubkov et al. 1999, Yamamoto et al. 1992].

Eine Ballonangioplastie sollte nicht durchgeführt werden, wenn sich im vasospastischen Gefäßabschnitt oder distal davon ein unversorgtes Aneurysma befindet [Schuknecht 2005]. Komplikationen der Ballonangioplastie sind Gefäßruptur, Gefäßperforation, thromboembolisches Geschehen, intrakranielle Blutungen, arterielle Dissektionen und Blutungen aus unversorgten Aneurysmata [Mindea et al. 2006].

7.4.5.5.2 *Intraarterielle Gabe von Papaverin*

Papaverin ist ein Opiumalkaloid, das vasodilatativ wirkt. Sein Wirkmechanismus ist allerdings noch unverstanden. In vielen Zentren wird heute von der intrarteriellen Gabe von Papaverin Abstand genommen. Der vasodilatative Effekt von Papaverin ist kurz, der Vasospasmus tritt schnell wieder auf [Elliott et al. 1998, Milburn et al. 1998, Vajkoczy et al. 2001]. Dies hat wiederholte Papaverininjektionen zur Folge, und das wiederum geht mit einem schlechteren klinischen Ergebnis einher [Hanel et al. 2002, Rabinstein et al. 2004]. Bedenken bereitet auch der häufig erhöhte intrakranielle Druck im Zusammenhang mit intraarterieller Papaveringabe [Vajkoczy et al. 2001, Cross et al. 1998, McAuliffe et al. 1995]. Weitere Komplikationen sind toxische Reaktionen des Gehirns auf Papaverin [Smith et al. 2004], epileptische Anfälle, Hirnstammdysfunktionen mit respiratorischen und hämodynamischen Komponenten und Embolien [Qureshi et al. 2000].

7.4.5.5.3 *Intraarterielle Gabe von Nimodipin*

Nimodipin wird, oral oder intravenös verabreicht, bereits zur Vasospasmus- und Infarktprophylaxe nach Subarachnoidalblutungen eingesetzt [Feigin et al. 1998]. Unter allen Kalziumantagonisten konnte nur bei Nimodipin eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses nach drei Monaten festgestellt werden [Dorhout et al. 2007].

Nimodipin ist ein Kalziumantagonist, der den Kalziumeinstrom in die glatte Muskelzelle durch den L-Typ-Kalzium-Kanal hemmt [Gaab et al. 1985]. Es führt auch zu einer verminderten Freisetzung von vasoaktiven Substanzen aus dem Endothelium. Weiterhin scheint Nimodipin auch eine direkte neuroprotektive Wirkung zu haben, bestehend aus der Blockade von freien Radikalen, die intraneuronale Mitochondrien angreifen, der Verbesserung des Kohlendioxid- und Sauerstoffmetabolismus des Gehirns und der Reduzierung des Gewebeschadens durch die Reduzierung des Kalzium-Overloads in den ischämischen Neuronen [Feigin et al. 1998, Biondi et al. 2004, Rasmussen et al. 1999].

Die intraarterielle Gabe von Nimodipin wurde bisher in 3 retrospektiven Studien mit insgesamt 44 Patienten getestet [Biondi et al. 2004, Hui und Lau 2005, Oran und Cinar

2007]. In allen 3 Studien wurde eine klinische und angiographische Besserung der Vasospasmen nach intrarterieller Nimodipinbehandlung beschrieben.

Komplikationen von Nimodipinbehandlungen sind Hypotonus, Bradykardie und Diarrhoe [Treggiari-Vezi 2001].

8. Prognose einer Subarachnoidalblutung

Es ist davon auszugehen, dass 12 bis 25% der Subarachnoidalblutungspatienten sterben, bevor sie das Krankenhaus erreichen [Broderick et al. 1994, Schievinck et al. 1995]. Die Gesamtmortalität beträgt etwa 50% [Hop et al. 1997]. Etwa 1/3 der Patienten, die eine Subarachnoidalblutung überleben, sind dauerhaft auf Hilfe angewiesen [Hop et al. 1997].

Zu den Faktoren, die sich negativ auf die Prognose nach einer Subarachnoidalblutung auswirken, gehören ein niedriger Glasgow Coma Score (GCS) [Teasdale und Jennett 1974] (Tab. 4) bei Aufnahme, ein hoher WFNS-Grad bei Aufnahme [Rabinstein et al. 2004] (Tab. 2) und eine lange Dauer der Bewusstlosigkeit [Hop et al. 1997, Hunt und Hess 1968, Hijdra et al. 1988, Lanzino et al. 1996, Säveland und Brand 1994, Säveland et al. 1992].

Tabelle 4: *Glasgow Coma Skala für Erwachsene [Teasdale und Jennett 1974]*

Punkte	Augenöffnung	verbale Kommunikation	motorische Reaktion
6 Punkte	-	-	befolgt Aufforderungen
5 Punkte	-	konversationsfähig und orientiert	gezielte Schutzabwehr
4 Punkte	spontan	konversationsfähig aber desorientiert	ungezielte Schutzabwehr
3 Punkte	auf Aufforderung	zusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugebewegungen
2 Punkte	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Streckbewegungen
1 Punkt	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Die Blutverteilung in der initialen Computertomographie hat ebenfalls eine prognostische Aussagekraft. So hat eine Fisher-III-Subarachnoidalblutung mit sichtbaren Blutauflagerungen in der Computertomographie von mehr als 1 mm Dicke jedoch ohne Ventrikeleinbruch die schlechteste Prognose [Fisher et al. 1980]. Eine Reblutung geht ebenfalls mit einem schlechten klinischen Ergebnis einher. So bleiben nach einer Reblutung 80% der Patienten erwerbsunfähig oder sterben [Roos et al. 2000]. Alte Patienten mit

Subarachnoidalblutung haben auch eine schlechtere Prognose [Legares et al. 2001, Lanzino et al. 1996, Chung et al. 2000].

Ein zerebraler Vasospasmus ist ein behandelbarer Faktor, der in den meisten Fällen zu einem schlechten klinischen Ergebnis führt [Kassell et al. 1985, Kassell et al. 1990]. Infarkte sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet, und der wichtigste zu Infarkten führende Faktor ist der zerebrale Vasospasmus [Ferguson und Macdonald 2007, Baldwin et al. 2004, Harrod et al. 2005]. Ein Vasospasmus tritt bei etwa 2/3 der Subarachnoidalblutungspatienten auf [Weir et al. 1999]. Bei 7% der Subarachnoidalblutungspatienten verursachen die Vasospasmen irreversible neurologische Schäden und bei weiteren 7% führen Vasospasmen zum Tod [Kassell et al. 1985].

9. Fragestellungen

Wie oben ausgeführt, ist die Prognose einer Subarachnoidalblutung selbst dann noch schlecht, wenn man nicht bereits vor Erreichen des Krankenhauses verstirbt. Verantwortlich dafür sind im Wesentlichen sekundäre Hirnschäden durch Rezidivblutungen, Hydrozephalus und vasospastisch bedingte Hirninfarkte. Während man die ersten beiden Komplikationen durch eine frühe Ausschaltung des Aneurysmas und eine Liquorableitung effektiv behandeln kann, ist die Effektivität der Vasospasmusbehandlung noch nicht ausreichend. Selbst mit der am besten belegten konservativen Behandlung, das heißt einer frühzeitig begonnenen intravenösen Nimodipingabe und einer bei Bedarf angewandten Triple-H-Therapie, bleibt das Risiko für vasospastische Hirninfarkte nach einer Subarachnoidalblutung hoch. Vasospasmen lassen sich effektiv mit einer endovaskulären Ballondilatation behandeln. Allerdings stellt dies hohe Ansprüche an die Erfahrung des Operateurs, ist mit einem Perforationsrisiko verbunden, und es lassen sich nur proximale Gefäßabschnitte behandeln.

Eine Verbesserung der Therapie symptomatischer Vasospasmen ist daher von hoher medizinischer Bedeutung. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer vielversprechenden therapeutischen Alternative: Der intraarteriellen Gabe von Nimodipin zur Behandlung von zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung.

Fragestellungen dabei waren, ob eine solche Behandlung effektiv ist, wie sie sich auf das angiographische Ergebnis und die klinischen Symptome auswirkt, wie sie am gewinnbringendsten für den Patienten durchgeführt wird und welche Gefahren bei einer intraarteriellen Nimodipingabe bei zerebralen Vasospasmen bestehen.

Dazu erfolgte eine retrospektive Auswertung bisher durchgeführter Behandlungen.

II. Methoden

1. Studienaufbau

Diese retrospektive Studie wurde an der Neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. Sie untersucht die intraarteriellen Nimodipin- und Ballonangioplastiebehandlungen bei zerebralen Vasospasmen nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen, die im Klinikum Großhadern durchgeführt wurden.

Anhand der Interventionsprotokolle der Neuroradiologischen Abteilung von August 2001 bis April 2007 wurden die Patienten bestimmt, die zur Behandlung von zerebralen Vasospasmen nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen intraarterielle Nimodipintherapien oder Ballonangioplastien erhielten. Die endovaskulären Behandlungen wurden in den Fällen als individueller Heilversuch durchgeführt, bei denen sich Vasospasmen durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend beherrschen ließen. Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung zerebrale Vasospasmen entwickelten, die durch intraarterielle Gaben von Nimodipin oder durch Ballonangioplastien behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine nichtaneurysmatische Subarachnoidalblutung erlitten haben oder deren zerebrale Vasospasmen nicht durch die Subarachnoidalblutung hervorgerufen wurden. Dazu zählen beispielsweise passagere Vasospasmen, die im Rahmen von Katheterangiographien auftraten.

Mit Hilfe der Patientenakten inklusive der Behandlungsprotokolle, der Anästhesieprotokolle und der Entlassungsbriefe des Universitätsklinikums Großhadern und weiterbehandelnder Kliniken wurden studienrelevanten Daten zusammengetragen. Es erfolgte eine erneute Sichtung und Auswertung der computertomographischen, magnetresonanztomographischen und angiographischen Aufnahmen der Patienten.

2. Allgemeine Maßnahmen bei Patienten

Bei Aufnahme wurde der neurologische Status erhoben. Die Patienten wurden nach der WFNS-Graduierung klassifiziert (Tabelle 2). Die radiologische Graduierung der Subarachnoidalblutungen erfolgte nach der Fisher-Skala (Tabelle 3). Der Nachweis der Aneurysmata erfolgte durch zerebrale Digitale-Subtraktions-Angiographien (DSA).

Vor der Aneurysmaversorgung hatte das Blutdruckmanagement das Ziel, den Blutdruck systolisch zwischen 100 und 140 mmHg und bei Hypertonikern zwischen 120 und 160 mmHg zu halten. Nach der Versorgung des Aneurysmas betrug die untere Blutdruckgrenze systolisch 110 mmHg und bei Hypertonikern 120 mmHg.

Die Anlage einer externen Ventrikeldrainage erfolgte bei nachgewiesenem Liquoraufstau. Die Patienten wurden in der Regel auf einer Überwachungs- bzw. Intensivstation versorgt. Dabei wurden ständig Vitalparameter, Neurostatus und Laborwerte überprüft und falls erforderlich eine Analgosedierung vorgenommen.

Nach der Aneurysmaversorgung wurde eine Thromboseprophylaxe mit Heparin begonnen. Im Rahmen dieser Auswertung wurden folgende Daten erfasst: WFNS und GCS bei Aufnahme, Graduierung der Subarachnoidalblutung nach Fisher, Liquoraufstau, Ventrikeldrainagen, weiterhin vasospasmusbedingte Veränderungen des GCS, neurologische Symptome und Flussbeschleunigungen in der transkraniellen Dopplersonographie und deren Änderungen nach interventioneller Vasospasmusbehandlung.

3. Aneurysmaversorgung

Die Aneurysmata wurden operativ oder endovaskulär versorgt. Entscheidungen über das Vorgehen wurden interdisziplinär getroffen. Dabei wurden die WFNS-Grade der Patienten bei Aufnahme sowie die Lokalisation, Morphologie und Größe des Aneurysmas in die Entscheidung miteinbezogen.

Im Rahmen dieser Auswertung wurden folgende Daten erfasst: Aneurysmalokalisation, Anzahl der Aneurysmata, Zeitpunkt der Aneurysmaversorgung, WFNS und GCS vor Aneurysmabehandlung und Art der Aneurysmaausschaltung entweder durch chirurgisches Clipping oder endovaskuläres Coiling.

4. Diagnostik des behandelten Vasospasmus

Die Diagnostik der behandelten Vasospasmen erfolgte mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie. Dabei galten Flussgeschwindigkeiten von < 120 cm/s als unauffällig. Eine Flussgeschwindigkeit von > 140 cm/s war vasospasmusverdächtig. Um solche Vasospasmen quantifizieren zu können und deren eventuelle Auswirkungen auf das Hirnparenchym abschätzen zu können, erfolgte eine Computer- oder

Magnetresonanztomographie, gegebenenfalls auch eine Perfusionscomputer- oder magnetresonanztomographie, um einen genaueren Überblick über die zu behandelnden Gefäßabschnitte und die Schwere der hämodynamischen Veränderungen zu erlangen. Im Anschluß erfolgte die angiographische Darstellung der Hirngefäße.

Im Rahmen dieser Auswertung wurden folgende Daten erfasst: Neurologische Symptomatik im Rahmen des Vasospasmus, Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie, ischämiebedingte Veränderungen in computer- oder magnetresonanztomographischen Aufnahmen, bereits vor endovaskulärer Vasospasmusbehandlung neuaufgetretene Infarkte, Lokalisation der Vasospasmen, Stärke der Gefäßstenose in Prozent und das Vorhandensein von peripheren Vasospasmen.

5. Allgemeine klinische Maßnahmen zur Vasospasmustherapie

Zur Vasospasmusbehandlung wurde eine Triple-H-Therapie, bestehend aus Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution durchgeführt. Weiterhin erfolgte auch eine Gabe von Nimodipin intravenös. Nach den endovaskulären Vasospasmusbehandlungen wurde auf den Stationen die Triple-H-Therapie und die Gabe von Nimodipin intravenös fortgesetzt. Bei Patienten, die Nimodipin über einen längeren Zeitraum auch auf Station intraarteriell zur Vasospasmusbehandlung bekamen, wurde die intravenöse Gabe von Nimodipin für diesen Zeitraum ausgesetzt.

6. Endovaskuläre Vasospasmustherapie

Waren die Vasospasmen bei maximaler konservativer Therapie nicht rückläufig und waren sie nicht durch eine Ballonangioplastie behandelbar, so wurde nach interdisziplinärer Entscheidungsfindung ein individueller Therapieversuch mittels intraarterieller Nimodipingabe unternommen.

6.1 Durchführung

6.1.1 Intraarterielle Nimodipinbehandlungen

Nimodipin wurde über einen Katheter lokal in das zu behandelnde Gefäßgebiet infundiert. Die Behandlung erfolgte entweder nur im Angiographiesaal oder wurde auch auf Station fortgesetzt. Die Behandlungen im Angiographiesaal, bei denen die Infusionsdauer zwischen

0,75 und 3,5 Stunden betrug, wurden als „Kurzzeitbehandlungen“ bezeichnet. Wurden die intraarterielle Nimodipingabe auf Station fortgesetzt, betrug die Infusionsdauer länger als 12 Stunden. Diese Behandlungen wurden als „Langzeitbehandlungen“ bezeichnet. Dazu wurden die Katheter in der Leiste fixiert. Nimodipin wurde in diesen Fällen mit Hilfe eines Perfusors konstant über einen längeren Zeitraum intraarteriell verabreicht. Während der Behandlung fand ein Monitoring der Vitalparameter statt.

6.1.2 Ballonangioplastien

Bei proximalen und somit mit Ballonkathetern erreichbaren vasospastischen Gefäßabschnitten wurden Ballonangioplastien durchgeführt. Dazu wurden Ballonkatheter in die vasospastischen Gefäßabschnitte eingeführt mit denen die stenosierte Gefäßabschnitte aufgedehnt wurden.

6.2 Angiographische Beurteilung der Wirkung der endovaskulären Vasospasmustherapie

Vor, während und nach einer intraarteriellen Nimodipingabe und vor und nach Ballonangioplastien wurden angiographische Aufnahmen der Hirngefäße gemacht. Stenosen von weniger als 25% wurden als leicht, von 25 - 50% als mittel, von 50 - 75% als schwer und größer 75% als sehr schwer eingestuft. Es ergaben sich so vier Stenosegrade. In der Studie wurden bei der erneuten Sichtung dieser Angiographien die Stenosen vor und nach der Vasospasmusbehandlung des am stärksten vasospastisch beeinträchtigten Gefäßes bestimmt. Die Wirkung der intraarteriellen Nimodipingabe oder der Ballonangioplastien auf die Stenose wurde in Prozentpunkten und in der Veränderung um angiographische Grade bestimmt. Bei Patienten, bei denen die Nimodipingabe auf Station fortgesetzt wurde, konnte eine angiographische Beurteilung der Auswirkungen der intraarteriellen Nimodipingabe auf die zerebralen Vasospasmen nicht nach vollständiger Beendigung der intraarteriellen Nimodipingabe erfolgen. Hier wurde die vorläufige Wirkung des intraarteriellen Nimodipins vor Rückverlegung auf die Station angiographisch beurteilt.

6.3 *Sonstige Beurteilung der Wirkung der endovaskulären Vasospasmustherapien*

Führte der zerebrale Vasospasmus zu klinischen Symptomen oder einer Flussbeschleunigung in der transkraniellen Dopplersonographie, so wurden diese Parameter zur Beurteilung der Effektivität der endovaskulären Vasospasmustherapie hinzugezogen.

Alle computertomographischen und magnetresonanztomographischen Aufnahmen der Schädel der Studienpatienten wurden erneut gesichtet und analysiert. Die jeweils letzten Aufnahmen der Patienten im Klinikum Großhadern vor Weiterverlegung meist in Rehabilitationskliniken oder Frührehabilitationseinheiten wurden zur Beurteilung der Infarktrate als Abschlussbildgebung genutzt.

7. **Klinisches Ergebnis**

Das klinische Ergebnis wurde bestimmt für 30 und 90 Tage und für ein Jahr nach der Subarachnoidalblutung. Dabei wurde die modified Rankin Scale [Lindley et al. 1994] (Tab. 6) und der Glasgow Outcome Score [Jennett und Bond 1975] (Tab.5) verwendet. Der Glasgow Outcome Score ist die gebräuchlichste Klassifikation des klinischen Ergebnisses nach einer Subarachnoidalblutung und gut handhabbar im klinischen Alltag [Teasdale et al. 1998]. Da einige Studien sich aber auch zur Klassifikation des klinischen Ergebnisses nach der ähnlichen modified Rankin Scale [Lindley et al. 1994] (Tab. 6) richten, wird auch diese in dieser Studie herangezogen, um auch insoweit Vergleichsmöglichkeiten zur Literatur zu haben.

Zur Beurteilung der neurologischen Erholung wurden Patientenakten, Arztbriefe der weiterversorgenden Einheiten wie Rehabilitationskliniken und Arztbriefe von Wiedervorstellungen der Patienten in den neurochirurgischen und neurovaskulären Sprechstunden verwendet.

Tabelle 5: *Klassifikation zur Beurteilung von körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung nach dem Glasgow Outcome Score [Jenett und Bond 1975]*

GOS 1	gute Erholung
GOS 2	mäßige Behinderung, Lebensführung ohne fremde Hilfe möglich
GOS 3	schwere Behinderung, Lebensführung nur mit fremder Hilfe möglich
GOS 4	persistierender vegetativer Zustand, nicht kontaktfähig
GOS 5	Tod

Tabelle 6: *Klassifikation zur Beurteilung von körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung nach der modified Rankin Scale [Lindley et al. 1994]*

MRS 0	keine Symptome
MRS 1	keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen
MRS 2	Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen
MRS 3	hilfsbedürftig, jedoch gehfähig
MRS 4	Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen
MRS 5	bettlägrig, inkontinent, ständig hilfsbedürftig
MRS 6	Tod

III. Ergebnisse

1. Anzahl der Patienten und Art der Behandlung

Im erfassten Zeitraum von August 2001 bis April 2007 wurden 31 Patienten mit zerebralen Vasospasmen nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen endovaskulär behandelt. Davon wurden 26 Patienten mit intraarteriellem Nimodipin therapiert. Von den 26 Patienten erhielten 9 Nimodipinbehandlungen, die auf Station fortgesetzt wurden (Nimodipinlangzeitbehandlungen). 17 Patienten wurden nur im Angiographiesaal behandelt und erhielten somit Kurzzeitbehandlungen. Von den 26 Patienten erhielten weitere 4 zusätzlich zu den Nimodipintherapien auch Ballonangioplastien. Weitere 5 Patienten erhielten nur Ballonangioplastien als endovaskuläre Behandlung der zerebralen Vasospasmen. Somit wurde bei insgesamt 9 Patienten eine Ballonangioplastie durchgeführt.

2. Demographische Daten

2.1 *Alle Patienten*

Das durchschnittliche Alter aller 31 Patienten betrug $47,6 \pm 10,8$ Jahre. Der jüngste Patient war bei der Behandlung 24 der älteste 65 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich war 10:21.

2.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Das Durchschnittsalter der 26 Patienten, die intraarterielles Nimodipin erhielten, war $48,3 \pm 9,1$ Jahre. Der jüngste und der älteste Patient waren ebenfalls 24 und 65 Jahre alt. In dieser Gruppe waren 8 Männer und 18 Frauen.

2.3 *Alle Nimodipinkurzzeitpatienten*

Das Durchschnittsalter in der Patientengruppe, die Nimodipin nur im Angiographiesaal erhielt, betrug $47,8 \pm 9,4$ Jahre. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt und der älteste 64. In Bezug auf das Alter besteht statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen

Nimodipinkurzzeit- und Langzeitpatienten ($p < 0,5$). Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug 6:11. Das Geschlechterverhältnis zwischen Patienten, die intraarterielles Nimodipin als Kurzzeit- bzw. Langzeitbehandlung erhielten, ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

2.4 *Alle Nimodipinlangzeitpatienten*

Bei den 9 Patienten, bei denen die Nimodipingabe auf Station fortgesetzt wurde, war das Durchschnittsalter $49,2 \pm 9,1$ Jahre. Der jüngste Patient war 29 Jahre alt und der älteste 65. Das Alter von Nimodipinkurzzeit- und Langzeitpatienten zeigt statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,5$). Es waren darunter 2 Männer und 7 Frauen. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Geschlechterverhältnis zwischen Nimodipinkurzzeit- und Langzeitpatienten ($p < 0,5$).

2.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Das durchschnittliche Alter der 9 Patienten, die eine Ballonangioplastie erhielten, war $44,8 \pm 5,7$ Jahre. Der jüngste Patient war 39 und der älteste 54 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich war 3:6.

3. *Aufnahmebefunde*

3.1 *WFNS bei Aufnahme*

3.1.1 *Alle Patienten*

Bei Aufnahme hatten von den 31 Patienten 11 einen WFNS von 1, 6 einen WFNS von 2, 4 einen WFNS von 3, einer einen WFNS von 4 und 9 einen WFNS von 5. (Abb. 1)

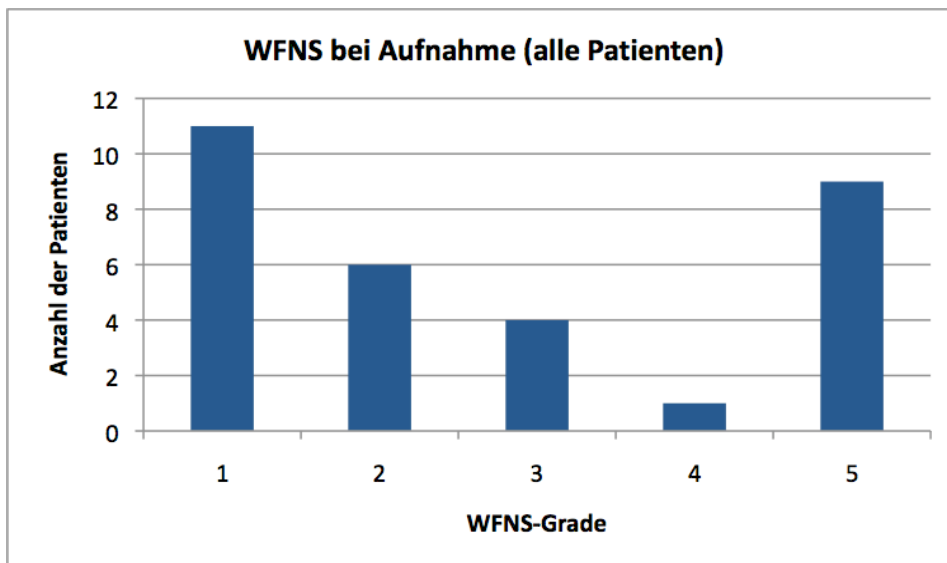


Abbildung 1: *WFNS bei Aufnahme (alle Patienten)*

3.1.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Von den Patienten, deren zerebrale Vasospasmen mit Nimodipin intraarteriell behandelt wurden, hatten 10 einen WFNS von 1, 5 einen WFNS von 2, 3 einen WFNS von 3, keiner einen WFNS von 4 und 8 Patienten hatten einen WFNS von 5. (Abb. 2)

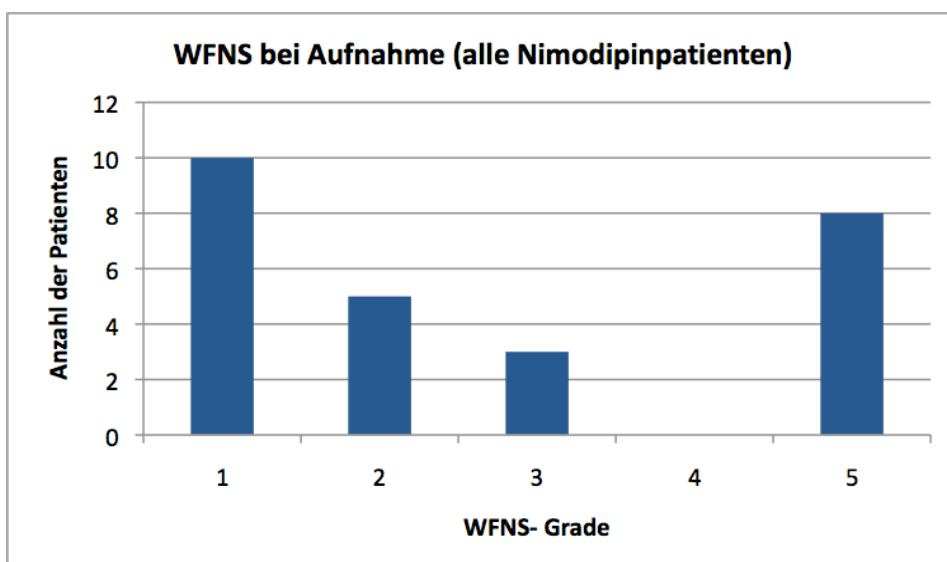


Abbildung 2: *WFNS bei Aufnahme (alle Nimodipinpatienten)*

3.1.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Von den Nimodipinkurzzeitpatienten hatten 7 einen WFNS von 1, 4 einen WFNS von 2, einer einen WFNS von 3, keiner einen WFNS von 4 und 5 einen WFNS von 5.

3.1.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

Von den Nimodipinlangzeitpatienten hatten 3 einen WFNS von 1, einer einen WFNS von 2, 2 einen WFNS von 3, keiner einen WFNS von 4 und 3 Patienten hatten einen WFNS von 5.

3.1.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Von den Patienten, bei denen eine Ballonangioplastie durchgeführt wurde, hatten 2 einen WFNS von 1, einer einen WFNS von 2, 2 einen WFNS von 3, einer einen WFNS von 4 und 3 einen WFNS von 5.

3.2 **Glasgow Coma Score bei Aufnahme**

3.2.1 *Alle Patienten*

Von den 31 Patienten hatten 5 einen GCS von 3, einer einen GCS von 4, einer einen GCS von 5, 2 einen GCS von 6, einer einen GCS von 7, 4 einen GCS von 13, 7 einen GCS von 14 und 10 einen GCS von 15. (Abb. 3)

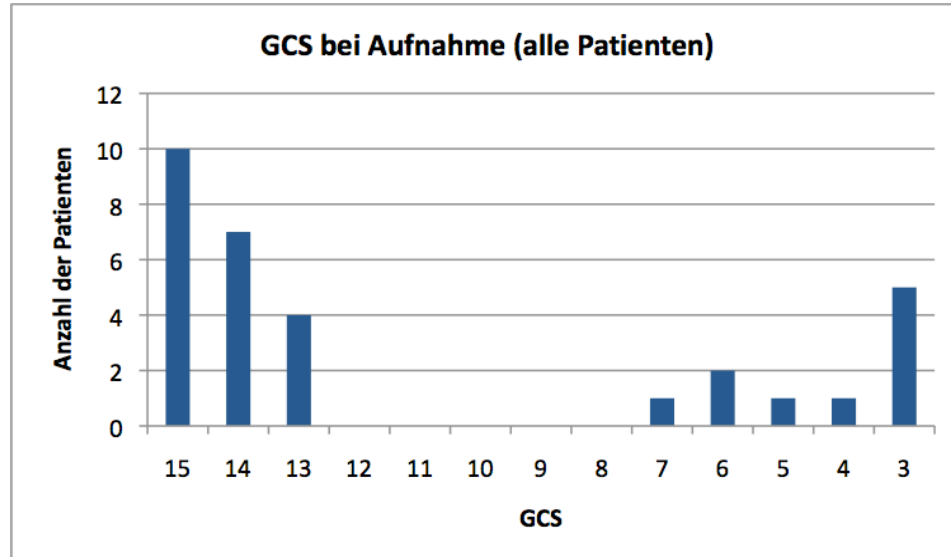


Abbildung 3: *GCS bei Aufnahme (alle Patienten)*

3.2.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Von den Nimodipinpatienten hatten 5 einen GCS von 3, einer einen GCS von 4, 2 einen GCS von 6, 4 einen GCS von 13, 5 einen GCS von 14 und 9 einen GCS von 15. (Abb. 4)

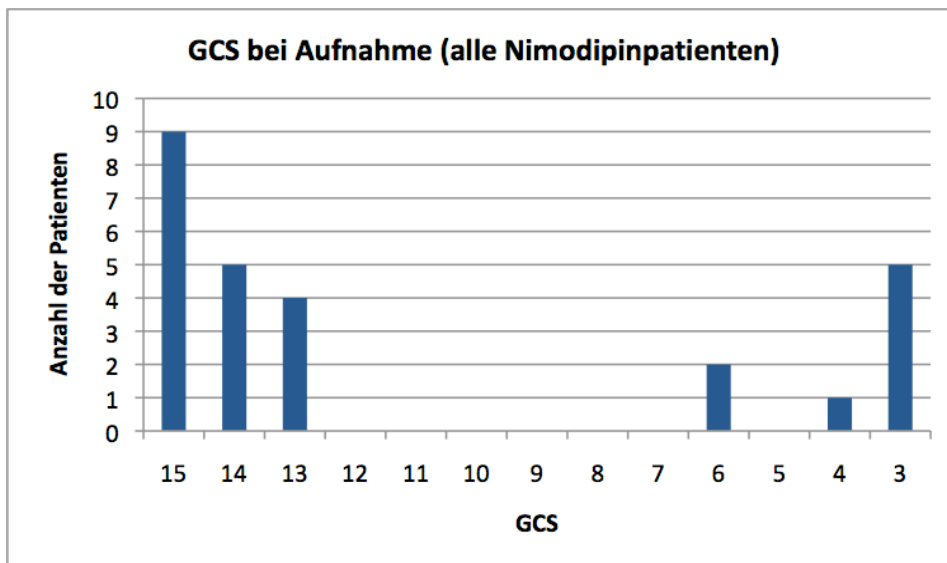


Abbildung 4: GCS bei Aufnahme (alle Nimodipinpatienten)

3.2.3 Nimodipinkurzzeitpatienten

Von den Patienten, die intraarterielles Nimodipin nur als Kurzzeitbehandlung erhalten haben, hatten 3 einen GCS von 3, einer einen GCS von 4, einer einen GCS von 6, 2 einen GCS von 13, 4 einen GCS von 14 und 6 einen GCS von 15.

3.2.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Von den Patienten, die mit intraarteriellem Nimodipin auch auf Station behandelt wurden, hatten 2 einen GCS von 3, einer einen GCS von 6, 2 einen GCS von 13, einer einen GCS von 14 und 3 einen GCS von 15.

3.2.5 Ballonangioplastiepatienten

In dieser Patientengruppe hatte ein Patient einen GCS von 3, einer einen GCS von 4, einer einen GCS von 5, einer einen GCS von 7, 3 einen GCS von 14 und 2 einen GCS von 15.

4. Daten zur Subarachnoidalblutung

4.1 Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation

4.1.1 Alle Patienten

Von allen Patienten hatte einer eine Subarachnoidalblutung Grad 1 nach der Fisher-Klassifikation, 5 nach Grad 2, 4 hatten einen Fisher-Grad-3 und 21 Patienten hatten eine Fisher-Grad-4-Subarachnoidalblutung. (Abb. 5)

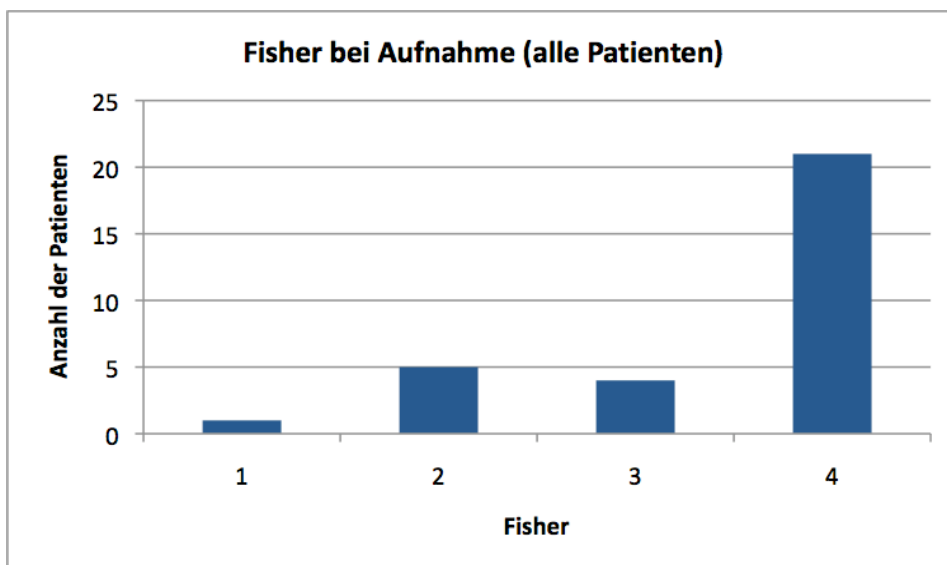


Abbildung 5: Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation (alle Patienten)

4.1.2 Alle Nimodipinpatienten

Bei den Nimodipinpatienten ergab sich folgende Fisher-Verteilung: eine Subarachnoidalblutung Fisher-1 trat bei einem Patienten auf, Fisher-2 bei 5 Patienten, Fisher-3 bei 3 und Fisher-4 bei 17 Patienten. (Abb. 6)

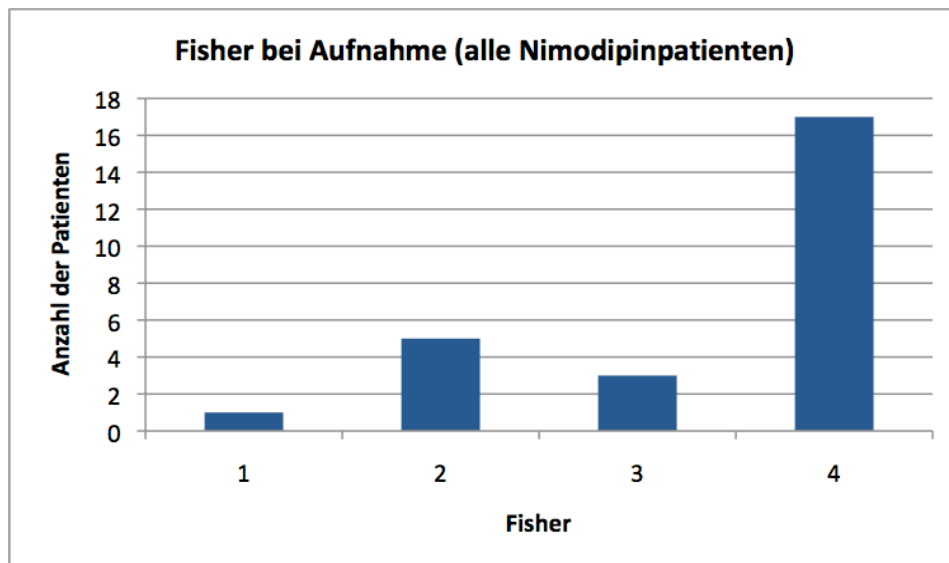


Abbildung 6: Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation (alle Nimodipinpatienten)

4.1.3 Nimodipinkurzzeitpatienten

Von den Nimodipinkurzzeitpatienten hatte einer eine Subarachnoidalblutung nach Fisher-1, 3 Fisher-2, 2 Fisher-3 und 11 hatten eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung.

4.1.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Bei den Nimodipinlangzeitpatienten hatten 2 eine Fisher-2-Blutung, einer eine Fisher-3 und 6 eine Fisher-4-Blutung.

4.1.5 Ballonangioplastiepatienten

Von den Patienten, deren Vasospasmen mit einer Ballonangioplastie behandelt wurden, hatte keiner eine Fisher-1-Blutung, einer hatte eine Subarachnoidalblutung nach Fisher-2, 2 hatten Fisher-3 und 6 Patienten hatten eine Fisher-4-Blutung.

4.2 Mehrzeitige Subarachnoidalblutungen

4.2.1 Alle Patienten

Insgesamt hatten 5 Patienten vor der Subarachnoidalblutung, die zu zerebralen Vasospasmen führte, bereits eine Subarachnoidalblutung erlitten.

4.2.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Von den Patienten, die mit intraarteriellem Nimodipin behandelt wurden, hatten 4 bereits zuvor eine Subarachnoidalblutung erlitten.

4.2.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Von den Nimodipinkurzzeitpatienten hatten 3 Patienten bereits zuvor eine Subarachnoidalblutung erlitten.

4.2.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

Ein Patient, dessen Vasospasmen mit intraarteriellem Nimodipin als Langzeitbehandlung therapiert wurden, hatte vor der zu den Vasospasmen führenden Blutung bereits eine Subarachnoidalblutung erlitten.

4.2.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Von den Ballonangioplastiepatienten hatte ein Patient eine mehrzeitige Subarachnoidalblutung erlitten.

4.3 *Liquoraufstau in der initialen Computertomographie*

4.3.1 *Alle Patienten*

Von allen Patienten hatten 16 einen deutlichen Liquoraufstau, 5 einen leichten und 10 Patienten hatten keinen Liquoraufstau.

4.3.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Von den Nimodipinpatienten hatten 13 einen deutlichen Liquoraufstau, 3 einen leichten und 10 Patienten hatten keinen Liquoraufstau.

4.3.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

8 Patienten aus der Nimodipinkurzzeitengruppe hatten einen deutlichen Liquoraufstau, 2 hatten einen leichten und 7 Subarachnoidalblutungspatienten hatten keinen Liquoraufstau.

4.3.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Von den Patienten, bei denen die Nimodipintherapie auf Station fortgesetzt wurde, hatten 5 einen deutlichen Liquoraufstau, einer leicht und 3 Patienten hatten keinen Liquoraufstau in der initialen CCT.

4.3.5 Ballonangioplastiepatienten

Von den Ballonangioplastiepatienten hatten 5 einen deutlichen Liquoraufstau, 3 leicht und einer der Patienten hatte keinen Liquoraufstau in der initialen CCT.

5. Externe Ventrikeldrainagen

5.1 Alle Patienten

Insgesamt wurden bei 23 von 31 Patienten externe Ventrikeldrainagen angelegt.

5.2 Alle Nimodipinpatienten

Von den Patienten, die Nimodipin intraarteriell erhielten, hatten 18 Patienten eine externe Ventrikeldrainage.

5.3 Nimodipinkurzzeitpatienten

Von den 17 Nimodinkurzzeitpatienten hatten 11 eine externe Ventrikeldrainage

5.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Von den 9 Nimodinlangzeitpatienten hatten 7 externe Ventrikeldrainagen.

5.5 Ballonangioplastiepatienten

Bei den insgesamt 9 Patienten, deren Vasospasmen durch Ballonangioplastie behandelt wurden, hatten 8 externe Ventrikeldrainagen.

6. Aneurysmata

6.1 Anzahl der Aneurysmata

6.1.1 Alle Patienten

25 Patienten hatten ein angiographisch sichtbares Aneurysma, 3 Patienten hatten zwei und 3 Patienten hatten 3 Aneurysmata.

6.1.2 Alle Nimodipinpatienten

Von den 26 Nimodipinpatienten hatten 21 Patienten 1 Aneurysma, 2 Patienten hatten 2 und 3 Patienten hatten 3 Aneurysmata.

6.1.3 Nimodipinkurzzeitpatienten

Bei den Nimodipinkurzzeitpatienten ergab sich folgende Verteilung: 15 Patienten hatten ein Aneurysma und 2 Patienten hatten 3 Aneurysmata.

6.1.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Von den 9 Nimodipinlangzeitpatienten hatten 6 ein Aneurysma, 2 Patienten hatten 2 und ein Patient hatte 3 Aneurysmata.

6.1.5 Ballonangioplastiepatienten

Von den 9 Ballonangioplastiepatienten hatten 7 ein und 2 Patienten hatten zwei Aneurysmata.

6.2 Aneurysmalokalisation

6.2.1 Alle Patienten

Von den 31 Patienten hatten 24 ein Aneurysma, das im vorderen Stromkreis lokalisiert war. Die Aneurysmata von 4 Patienten befanden sich im hinteren Stromkreis. 3 Patienten hatten Aneurysmata im vorderen und hinteren Stromkreis.

6.2.2 Alle Nimodipinpatienten

Von den 26 Nimodipinpatienten war das rupturierte Aneurysma bei 20 Patienten im vorderen Stromkreis lokalisiert. 4 Patienten hatten Aneurysmata im hinteren Stromkreis und 2 Patienten hatten Aneurysmata im vorderen und hinteren Stromkreis.

6.2.3 Nimodipinkurzzeitpatienten

Von den 17 Nimodipinkurzzeitpatienten hatten 15 Aneurysmata im vorderen Stromkreis und 2 Patienten im hinteren Stromkreis.

6.2.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Von den 9 Nimodipinlangzeitpatienten waren die Aneurysmata bei 5 Patienten im vorderen Stromkreis lokalisiert. 2 Patienten hatten Aneurysmata im hinteren Stromkreis und 2 hatten Aneurysmata im vorderen und im hinteren Stromkreis.

6.2.5 Ballonangioplastiepatienten

Von den 9 Ballonangioplastiepatienten hatten 6 ein Aneurysma im vorderen und 2 Patienten im hinteren Stromkreis. 1 Ballonangioplastiepatient hatte Aneurysmata im vorderen und im hinteren Stromkreis.

6.3 Aneurysmabehandlung

6.3.1 Alle Patienten

Bei 16 Patienten wurde das rupturierte Aneurysma endovaskulär und bei 11 Patienten operativ behandelt. Bei 3 Patienten wurde das rupturierte Aneurysma endovaskulär und operativ ausgeschaltet. Das rupturierte Aneurysma eines Patienten wurde nicht behandelt.

6.3.2 Alle Nimodipinpatienten

Von den Nimodipinpatienten wurden die rupturierten Aneurysmata bei 13 Patienten endovaskulär und bei 9 Patienten operativ behandelt. Bei 3 Patienten wurde das Aneurysma endovaskulär und operativ therapiert und bei einem Patienten blieb das Aneurysma unversorgt.

6.3.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Die Aneurysmata der Nimodipinkurzzeitpatienten wurden bei 7 Patienten endovaskulär und bei 6 Patienten operativ behandelt. Endovaskulär und operativ wurden die Aneurysmata von 3 Patienten therapiert. Das rupturierte Aneurysma eines Patienten blieb unversorgt.

6.3.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

Bei den Patienten mit Langzeitnimodipinbehandlungen erfolgte die Aneurymausschaltung bei 6 Patienten endovaskulär und bei 3 Patienten operativ.

6.3.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Bei den Patienten, deren zerebrale Vasospasmen durch Ballonangioplastien therapiert wurden, fand eine Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas bei 5 Patienten endovaskulär und bei 3 Patienten operativ statt. Das Aneurysma eines Patienten wurde endovaskulär und operativ versorgt.

7. **Initiale Vasospasmen**

7.1 *Alle Patienten*

Bei 8 der 31 Patienten waren initiale Vasospasmen nachweisbar. Im Rahmen dieser Auswertung bedeutet dies, dass bereits bei der ersten angiographischen Untersuchung Vasospasmen beobachtet wurden.

7.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Bei den 26 Patienten, die intraarterielles Nimodipin erhielten, hatten 7 initiale Vasospasmen.

7.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Von den 17 Nimodipinkurzzeitpatienten hatten 6 initiale Vasospasmen.

7.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

Von den 9 Nimodipinlangzeitpatienten waren initiale Vasospasmen bei einem Patient nachweisbar.

7.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Von den 9 Ballonangioplastiepatienten hatten 2 Patienten initiale Vasospasmen.

8. **Zeitpunkt der Vasospasmusbehandlungen**

8.1 *Alle Patienten*

Die erste endovaskuläre Behandlung der zerebralen Vasospasmen erfolgte im Durchschnitt $8,8 \pm 5,1$ Tage nach der Subarachnoidalblutung.

8.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Bei den Nimodipinpatienten fand die erste endovaskuläre Vasospasmustherapie nach $9,1 \pm 5,3$ Tagen nach dem Blutungsereignis statt. (Abb. 7)

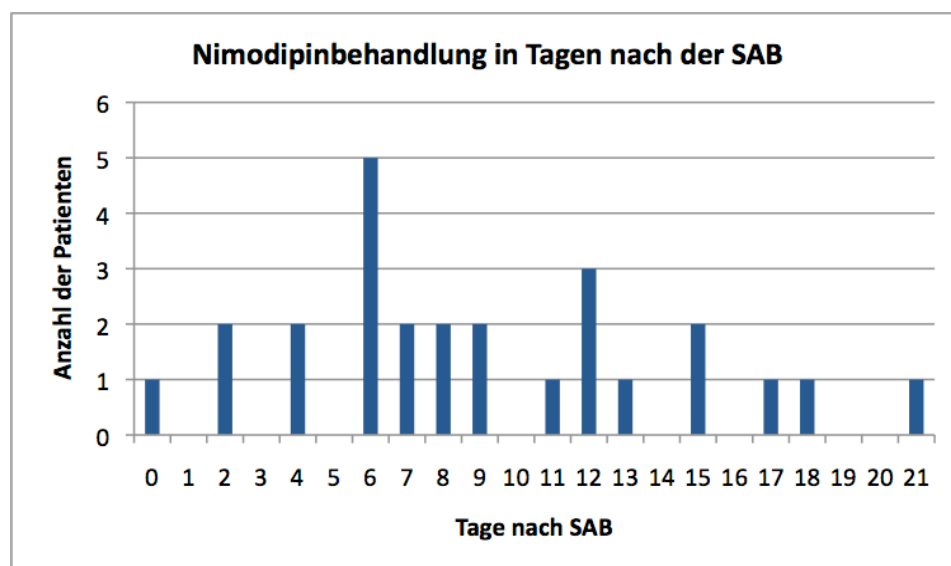


Abbildung 7: *Nimodipinbehandlung in Tagen nach der Subarachnoidalblutung*

8.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Hier erfolgte die endovaskuläre Therapie der Vasospasmen im Durchschnitt $9,4 \pm 5,7$ Tage nach der Subarachnoidalblutung.

8.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

Bei den Nimodipinlangzeitpatienten wurden die zerebralen Vasospasmen $8,6 \pm 4,5$ Tage nach der stattgehabten Subarachnoidalblutung endovaskulär therapiert.

8.5 *Ballonangioplastiepatienten*

Bei den Ballonangioplastiepatienten erfolgte die erste endovaskuläre Vasospasmustherapie $7,7 \pm 5,9$ Tagen nach der Subarachnoidalblutung.

9. Indikationen

9.1 *Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungen*

9.1.1 Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungsfälle insgesamt

Von den insgesamt 59 Behandlungsfällen erfolgte die Indikationsstellung für die Angiographien bei 10 Nimodipinbehandlungen aufgrund einer neurologischen Verschlechterung. Dies entspricht einem Anteil von 17%. Eine Flussbeschleunigung in der transkraniellen Dopplersonographie führte in 34 Fällen zu einer intraarteriellen Nimodipintherapie. Dies entspricht einem Anteil von 58%. In 13 Fällen bestand die Indikation für die Angiographien aus einer Kombination von neurologischer Verschlechterung und einer Flussbeschleunigung in der transkraniellen Dopplersonographie. Dies ist ein Anteil von 22%. Die in 2 Behandlungen therapierten zerebralen Vasospasmen fielen bei der initialen Angiographie auf und wurden daraufhin mit intraarteriell verabreichtem Nimodipin behandelt und stellen somit einen Anteil von 3%. (Abb. 8)

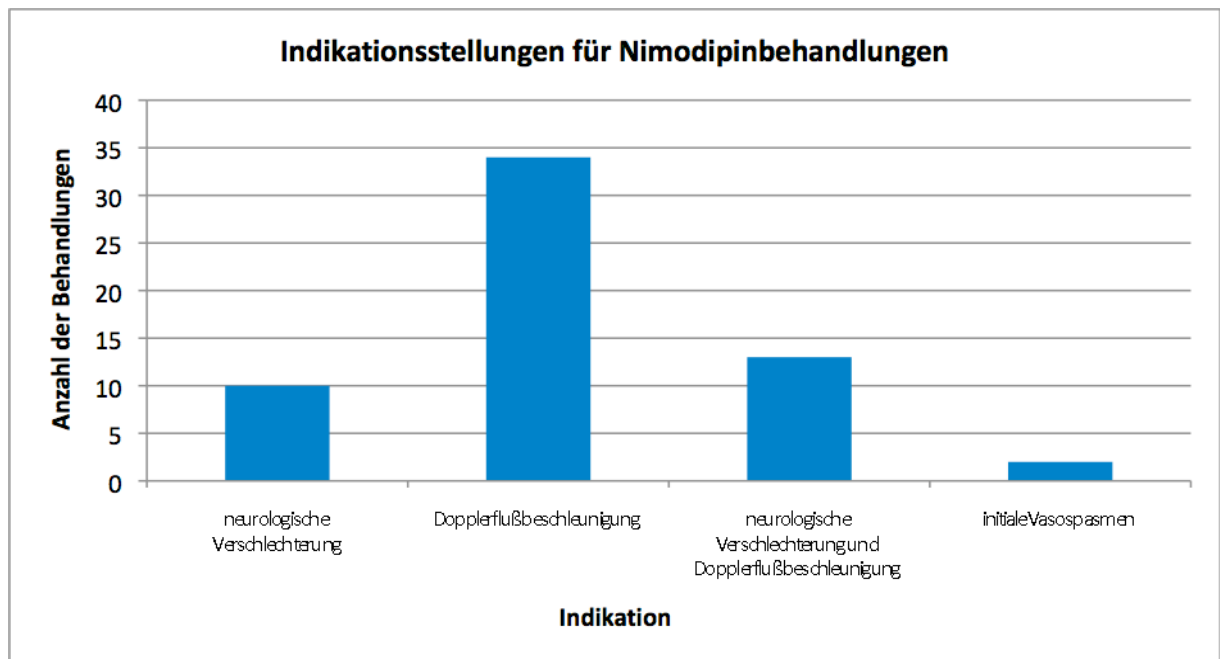


Abbildung 8: *Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungen*

9.1.2 *Indikationsstellungen für Wiederholungsbehandlungen*

Insgesamt gab es 33 Rebehandlungen. Neurologische Verschlechterungen führten hier in 3 Fällen zu einer Nimodipinbehandlung der zerebralen Vasospasmen (9%). Flussbeschleunigungen in der transkraniellen Dopplersonographie waren die Indikationsstellung für 25 Rebehandlungsfälle (76%) und bei weiteren 5 Rebehandlungen führte eine Kombination aus neurologischer Verschlechterung und Dopplerflussbeschleunigung (15%) zu den intraarteriellen Nimodipintherapien.

9.1.3 *Art der neurologischen Verschlechterung*

Insgesamt traten bei den neurologischen Verschlechterungen 11 Vigilanzminderungen, 8 Hemiparesen, 8 Monoparesen, 4 Aphasien, 2 Dysästhesien und jeweils einmal eine Pupillenstörung, eine Hemiplegie und eine Facialisparesie auf.

9.1.4 *Intubierte Patienten*

Alle Patienten, deren zerebrale Vasospasmen keine neurologischen Symptome verursachten, waren intubiert.

9.2 *Indikationsstellungen für Ballonangioplastien*

Bei 5 Ballonangioplastiebehandlungen von zerebralen Vasospasmen erfolgte die Indikationsstellung aufgrund einer Flussbeschleunigung in der transkraniellen Dopplersonographie (50%). Vor 4 Ballondilatationsbehandlungen kam es zu neurologischen Verschlechterungen und beschleunigten Flussgeschwindigkeiten (40%). Vor einer Behandlung kam es nur zu einer neurologischen Verschlechterung (10%). Die vor insgesamt 5 Ballonangioplastiebehandlungen aufgetretenen neurologischen Verschlechterungen umfassten 2 Mal Vigilanzminderungen und Aphasien und jeweils einmal Vigilanzminderung, Pupillenstörung und Hemiparese.

10. *Endovaskuläre Vasospasmusbehandlungen*

10.1 *Überblick*

10.1.1 *Alle Nimodipinbehandlungen*

Bei insgesamt 26 Patienten wurden endovaskuläre Vasospasmustherapien mittels intraarteriellem Nimodipin durchgeführt. Auf diese 26 Patienten verteilen sich insgesamt 59 Nimodipinbehandlungen. 15 Patienten wurden einmal mit Nimodipin intraarteriell behandelt, 4 Patienten 2 Mal, 3 Patienten 3 Mal, ein Patient 4 Mal, ein Patient 5 Mal, ein Patient 6 Mal und ein Patient wurde 12 Mal endovaskulär mit Nimodipin behandelt. Es gab somit 33 Nimodipinwiederholungsbehandlungen. Die durchschnittliche Dauer aller Nimodipinbehandlungen betrug $15,2 \pm 36,0$ Stunden.

10.1.2 *Nimodipinkurzzeitbehandlungen*

Bei insgesamt 20 Patienten wurde Nimodipin intraarteriell kurzzeitig, das heißt nur im Angiographiesaal, zur Vasospasmustherapie verabreicht. Von diesen 20 Patienten erhielten 17 nur Nimodipinkurzzeittherapien. Bei 3 Patienten erfolgten im Rahmen mehrerer Nimodipintherapien auch zusätzlich Nimodipinlangzeitbehandlungen, also Behandlungen mit intraarterieller Nimodipingabe, die auch auf Station fortgesetzt wurden. Insgesamt wurden 47 Nimodipinkurzzeitbehandlungen durchgeführt. 10 Patienten erhielten eine Nimodipinkurzzeitbehandlung, 5 Patienten 2 Kurzzeitbehandlungen, 2 Patienten 3 Kurzzeitbehandlungen, ein Patient 4 Nimodipinkurzzeitbehandlungen, ein Patient 5 Nimodipinkurzzeitbehandlungen und ein Patient erhielt 12 aufeinanderfolgende

Nimodipinkurzzeithandlungen. Die durchschnittliche Dauer der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen betrug bei den Kurzzeitbehandlungen $2,0 \pm 1,3$ Stunden.

10.1.3 Nimodipinlangzeitbehandlungen

Es wurden bei 9 Patienten Nimodipinlangzeitbehandlungen, also Behandlungen, die auch auf Station fortgesetzt wurden, durchgeführt. Von den 9 Patienten erhielten 6 nur Nimodipinlangzeitbehandlungen und 3 Patienten Langzeit- und Kurzzeitnimodipintherapien. Dabei wurden insgesamt 12 Nimodipinlangzeitbehandlungen durchgeführt. 7 Patienten erhielten eine Langzeitbehandlung, ein Patient wurde 2 Mal und ein weiterer Patient 3 Mal mit Nimodipin als Langzeitbehandlung therapiert. Die Dauer einer solchen Langzeittherapie belief sich im Durchschnitt auf $66,5 \pm 56,9$ Stunden.

10.2 Behandelte Gefäßgebiete

10.2.1 Alle Nimodipinpatienten

Im Rahmen der 59 intraarteriellen Nimodipintherapien wurden 103 Gefäßgebiete behandelt.

10.2.1.1 Behandelte Gefäßgebiete pro Patient

Bei 10 Patienten wurde nur ein Gefäßgebiet behandelt. Dieses befand sich 7 Mal im vorderen und 3 Mal im hinteren Stromkreis. Bei weiteren 10 Patienten wurden 2 Gefäßgebiete behandelt, jeweils beide im vorderen Stromkreis. Bei 5 Patienten wurden 3 Gefäßgebiete behandelt. Davon wurde bei vier Behandlungen der vordere Stromkreis beidseits und der hintere Stromkreis behandelt. Bei einem Patienten, bei dem drei Gefäßgebiete behandelt wurden, wurde Nimodipin einmal in die A. cerebri media und in die vorderen beiden Stromkreise infundiert. Bei einem Patienten wurden 4 Gefäßgebiete behandelt, der vordere Stromkreis beidseits, der hintere Stromkreis und einmal wurde Nimodipin in die A. carotis communis infundiert.

10.2.1.2 Behandelte Gefäßgebiete pro Behandlungsfall

Bei 22 der 59 Behandlungen wurde nur ein Gefäßgebiet behandelt, 16 Mal ein vorderer Stromkreis, 5 Mal der hintere Stromkreis und einmal die A. carotis communis. Bei weiteren 30 Behandlungen wurden 2 Gefäßgebiete therapiert, davon 29 Mal der vordere Stromkreis beidseits und einmal ein vorderer Stromkreis und lokal die A. cerebri media. Bei 7 Behandlungen wurden 3 Gefäßgebiete behandelt, jedes Mal beide vorderen Stromkreise

und der hintere Stromkreis. Bei keinem Behandlungsfall wurden mehr als 3 Gefäßgebiete behandelt.

10.2.2 Nimodipinkurzzeitpatienten

Bei 47 Nimodipinkurzzeitbehandlungen wurden 83 Gefäßgebiete therapiert.

10.2.2.1 Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinkurzzeitpatient

Bei den 17 Patienten, die Nimodipin intraarteriell als Kurzzeitbehandlung erhielten, wurde bei 7 Patienten ein Gefäßgebiet behandelt, 5 Mal der vordere und 2 Mal der hintere Stromkreis. Bei 8 Patienten wurden 2 Gefäßgebiete therapiert, immer die beiden vorderen Stromkreise. 3 Gefäßgebiete wurden bei 2 Nimodipinkurzzeitpatienten behandelt. Dies waren der vordere Stromkreis beidseits und der hintere Stromkreis. Bei keinem Nimodipinkurzzeitpatient wurden mehr als 3 Gefäßgebiete behandelt.

10.2.2.2 Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinkurzzeitbehandlungsfall

Von den 47 Nimodipinkurzzeitbehandlungen wurde bei 16 Behandlungen ein Gefäßgebiet behandelt, 13 Mal der vordere Stromkreis und 3 Mal der hintere Stromkreis. Bei 26 Behandlungen wurden 2 Gefäßgebiete behandelt. Dies waren bei 25 Behandlungen die vorderen Stromkreise beidseits und bei einer Behandlung ein vorderer Stromkreis und lokal die A. cerebri media. Bei 5 Nimodipinkurzzeitbehandlungen erfolgte eine Behandlung von 3 Gefäßgebieten, bei allen 5 die vorderen beiden Stromkreise und ein hinterer Stromkreis. Bei keiner Nimodipinkurzzeitbehandlung wurden mehr als 3 Gefäßgebiete behandelt.

10.2.3 Nimodipinlangzeitpatienten

Bei den insgesamt 12 Nimodipinlangzeitbehandlungen wurden 20 Gefäßgebiete behandelt.

10.2.3.1 Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinlangzeitpatient

Bei den 9 Patienten, die Nimodipin auch auf Station intraarteriell erhielten, wurde bei 3 Patienten ein Gefäßgebiet therapiert. Dies waren 2 Mal ein vorderer Stromkreis und einmal ein hinterer Stromkreis. Bei 2 Patienten wurden 2 Gefäßgebiete behandelt, beide Male der vordere Stromkreis beidseits. Bei 3 Patienten wurden 3 Gefäßgebiete therapiert, bei 2 Patienten beide vorderen Stromkreise und ein hinterer Stromkreis und bei einem Patienten der vordere Stromkreis beidseits und einmal lokal die A. cerebri media. Bei einem

Nimodipinlangzeitpatient wurden insgesamt 4 Gefäßgebiete behandelt, der vordere Stromkreis beidseits, der hintere Stromkreis und die A. carotis communis.

10.2.3.2 Behandelte Gefäßgebiete pro Nimodipinlangzeitbehandlungsfall

Bei den insgesamt 12 Nimodipinlangzeitbehandlungen wurde 6 Mal ein Gefäßgebiet behandelt, 3 Mal ein vorderer Stromkreis und 3 Mal ein hinterer Stromkreis. Bei weiteren 4 Behandlungen wurden 2 Gefäßgebiete therapiert. Dies waren immer die vorderen beiden Stromkreise. Bei 2 Nimodipinlangzeitbehandlungen wurden 3 Gefäßgebiete behandelt, jeweils der vordere Stromkreis beidseits und ein hinterer Stromkreis. Bei keiner Nimodipinlangzeitbehandlung wurden mehr als 3 Gefäßgebiete behandelt.

10.3 Applizierte Nimodipinkonzentrationen und Nimodipindosen

10.3.1 Alle Nimodipinpatienten

Die applizierte Nimodipinkonzentration bei allen Nimodipinbehandlungen betrug im Durchschnitt $1,4 \pm 0,5$ mg/h pro Gefäß. Für die Gesamtkonzentration pro Nimodipinbehandlung ergab sich ein Durchschnittswert von $2,3 \pm 0,8$ mg/h.

Die pro Gefäß applizierte Dosis bei allen Nimodipinbehandlungen betrug $18,6 \pm 53,5$ mg. Pro Behandlungsfall ergab sich eine durchschnittliche Nimodipindosis von $32,3 \pm 80,1$ mg.

10.3.2 Nimodipinkurzzeitpatienten

Die applizierte Nimodipinkonzentration pro Gefäß betrug bei den Nimodipinkurzzeitbehandlungen im Mittel $1,4 \pm 0,5$ mg/h. Für die Nimodipinkurzzeitbehandlungen ergab sich pro Behandlungsfall eine durchschnittliche Gesamtkonzentration von $2,5 \pm 0,8$ mg/h.

Pro Gefäß wurde bei den Nimodipinkurzzeitbehandlungen eine durchschnittliche Dosis von $3,0 \pm 2,0$ mg appliziert. Pro Behandlungsfall ergab sich für die Nimodipinkurzzeitbehandlungen eine Dosis von $5,1 \pm 4,2$ mg.

10.3.3 Nimodipinlangzeitpatienten

Die applizierte Konzentration pro Gefäß bei den Nimodipinlangzeitbehandlungen lag im Durchschnitt bei $1,1 \pm 0,5$ mg/h. Pro Nimodipinlangzeitbehandlungsfall ergab sich eine durchschnittliche Konzentration von $1,9 \pm 0,8$ mg/h.

Die Dosis, die pro Gefäß in den Langzeitbehandlungen appliziert wurde, betrug $83,3 \pm 99,4$ mg. Pro Langzeitbehandlung ergab sich eine Nimodipindosis von $139,0 \pm 134,8$ mg.

10.4 Katheter

10.4.1 Katheter bei Nimodipinkurz- und langzeitbehandlungen

10.4.1.1 Nimodipinkurzzeitbehandlungen

Bei den Nimodipinkurzzeitbehandlungen wurden 8 verschiedene Arten von Kathetern verwendet, um Nimodipin intraarteriell zu verabreichen. 29 Mal wurde Nimodipin über einen 5F-Envoy-Katheter verabreicht, 6 Mal über einen 5F-Diagnostik-Katheter, 5 Mal über einen 6F-Envoy-Katheter, 4 Mal über einen SL-10-Mikrokatheter, 2 Mal über einen Tracker-10-Mikrokatheter und jeweils einmal über einen Rebar-27-Mikrokatheter, Rebar-18-Mikrokatheter und Rebar-14-Mikrokatheter.

10.4.1.2 Nimodipinlangzeitbehandlungen

Bei den Langzeitnimodipinbehandlungen wurden insgesamt 6 verschiedene Arten von Kathetern verwendet, um Nimodipin intraarteriell zu applizieren. 4 Mal erfolgte die Nimodipingabe über einen Tracker-38-Mikrokatheter, 3 Mal über einen Rebar-27-Mikrokatheter, jeweils 2 Mal über 5F-Katheter und Rebar-Mikrokatheter und jeweils einmal über einen Tracker-10-Mikrokatheter und Terumo-38-Mikrokatheter.

10.4.2 Katheter nach Gefäßgebieten

10.4.2.1 A. carotis interna

Nimodipin wurde bei 103 behandelten Gefäßgebieten 89 Mal in die A. carotis interna appliziert, davon 51 Mal mit einem 5F-Envoy-Katheter, 10 Mal mit einem 5F-Diagnostik-Katheter, jeweils 5 Mal mit einem Rebar-18-Mikrokatheter und einem Tracker-10-Mikrokatheter, jeweils 4 Mal mit einem SL-10-Mikrokatheter, Rebar-27-Mikrokatheter und Tracker-38-Mikrokatheter, 3 Mal mit einem 6F-Envoykatheter, 2 Mal mit einem Rebar-14-Mikrokatheter und einmal mit einem Terumo-38-Mikrokatheter.

10.4.2.2 A. vertebralis

12 Mal wurde Nimodipin in die A. vertebralis appliziert, davon jeweils 3 Mal über einen 5-F-Envoy-Katheter, 6F-Envoy-Katheter und Tracker-38-Mikrokatheter, und jeweils einmal über einen 5F-Katheter, Rebar-27-Mikrokatheter und Rebar-14-Mikrokatheter.

10.4.2.3 A. cerebri media

Einmal wurde Nimodipin direkt in die A. cerebri media über einen SL-10-Mikrokatheter appliziert.

10.4.2.4 A. carotis communis

Über einen 5-F-Katheter wurde Nimodipin einmal in die A. carotis communis infundiert.

10.5 Ausmaß der durch Vasospasmen bedingten vaskulären Stenosen zum Zeitpunkt der Behandlung

10.5.1 Alle Behandlungen

Die zerebralen Vasospasmen verkleinerten im Durchschnitt den Durchmesser des am stärksten vom Vasospasmus betroffenen Gefäßabschnittes aller Behandlungen um $62,9 \pm 12,5\%$. Vor einer Behandlung war die Stenose kleiner als 25%, bei 7 Behandlungen 25 – 50%, bei 50 Behandlungen 50 – 75% und vor 11 Vasospasmusbehandlungen war die Stenose größer als 75%.

10.5.2 Alle Nimodipinbehandlungen

Die durch den Vasospasmus hervorgerufenen Stenosen hatten bei den Nimodipinbehandlungen einen durchschnittlichen Wert von $62,8 \pm 12,8\%$. Vor einer Behandlung war die Stenose kleiner als 25%, vor 7 Nimodipinbehandlungen lag sie zwischen 25 und 50%, vor 43 Behandlungen zwischen 50 und 75% und vor 8 Nimodipinbehandlungen war die Stenose größer als 75%.

10.5.3 Kurzzeitnimodipinbehandlungen

Vor den Nimodipinkurzzeitbehandlungen war der Durchmesser des am stärksten verengten Gefäßabschnittes im Durchschnitt um $63,6 \pm 10,8\%$ verkleinert. Vor keiner Nimodipinkurzzeitbehandlung war die Stenose kleiner als 25%, vor 4 Behandlungen lag sie zwischen 25 und 50%, vor 36 Behandlungen zwischen 50 und 75% und vor 7

Nimodipinkurzzeitbehandlungen war sie größer als 75%. Das Ausmaß der Stenosen vor Nimodipinkurzzeit- und Langzeitbehandlungen unterscheidet sich nicht signifikant ($p < 0,5$).

10.5.4 Nimodipinlangzeitbehandlungen

Die durchschnittliche Stenosegröße lag vor den Nimodipinlangzeitbehandlungen bei $54,8 \pm 17,5\%$. Vor einer Nimodipinlangzeitbehandlung war die Stenose kleiner als 25%, vor 3 Behandlungen 25-50%, vor 7 Behandlungen 50-75% und vor einer Nimodipinlangzeitbehandlung war die Stenose größer als 75%. Die Stenosen vor Nimodipinkurzzeit- und Langzeitbehandlungen zeigen statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,5$).

10.5.5 Ballonangioplastiebehandlungen

Die Vasospasmen verkleinerten den Durchmesser des am stärksten verengten Gefäßes vor den Ballonangioplastiebehandlungen im Mittel um $69,6 \pm 8,0\%$. Keine Stenose, die mit Ballondilatation behandelt wurde war vor der Behandlung kleiner als 50%, vor 7 Behandlungen lag die Stenosegröße zwischen 50 und 75% und vor 3 Ballonbehandlungen war die Stenose größer als 75%.

10.6 Ausmaß der vaskulären Stenosen nach Behandlung

10.6.1 Alle Behandlungen

Die Stenosen des zuvor am stärksten vom Vasospasmus betroffenen Gefäßabschnittes hatten im Durchschnitt nach allen Behandlungen eine Größe von $23,15 \pm 18,06\%$. Bei 32 Behandlungen waren die Stenosen nach der Behandlung kleiner als 25%, 27 Stenosen lagen zwischen 25 und 50%, 3 Stenosen zwischen 50 und 75% und nach den Vasospasmusbehandlungen war keine Stenose größer als 75%. Bei insgesamt 7 Behandlungen lag keine Abschlusskontrolle vor, weshalb für diese Behandlungen die Stenosegröße nach der Behandlung nicht angegeben werden können (Abb. 9).

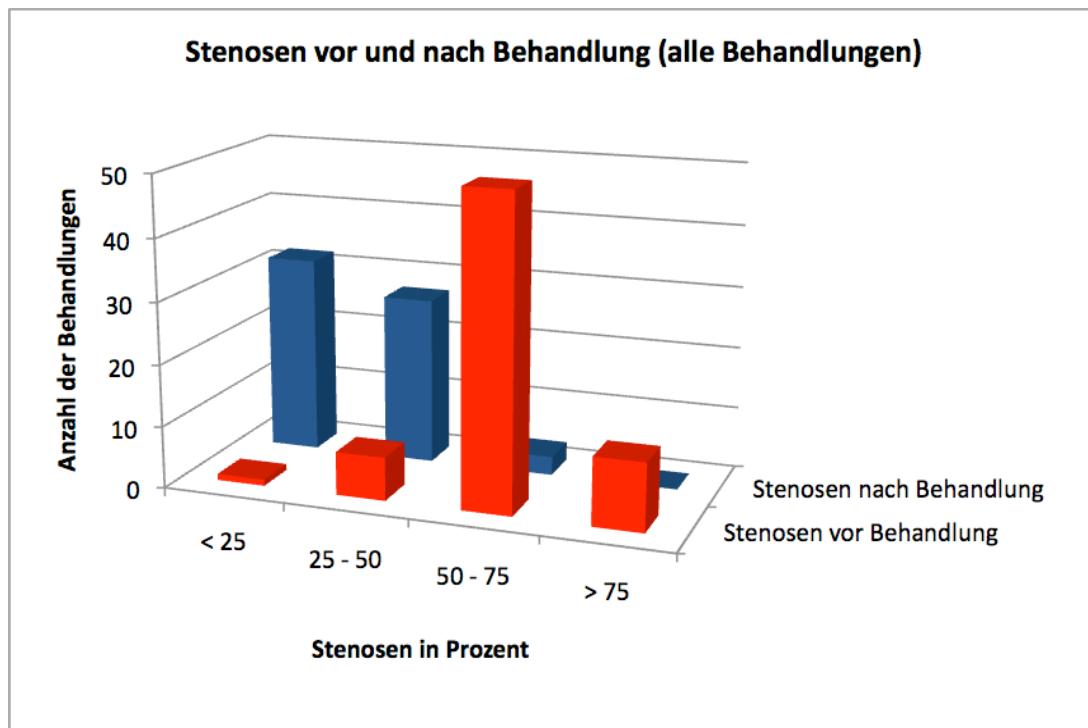


Abbildung 9: *Stenosen vor und nach Behandlung (alle Behandlungen)*

10.6.2 *Alle Nimodipinbehandlungen*

Der Durchmesser der am stärksten vasospastisch verengten Gefäßabschnitte war nach den Nimodipinbehandlungen im Durchschnitt um $24,6 \pm 18,3\%$ verringert. Die Stenosen waren nach 25 Behandlungen kleiner als 25%, nach 24 Behandlungen lagen die Stenosewerte zwischen 25 und 50%, nach 3 Behandlungen zwischen 50 und 75%. Nach keiner intraarteriellen Nimodipinbehandlung war eine Stenose größer als 75%. Bei 7 Behandlungen lag keine Abschlusskontrolle vor (Abb. 10). Das Ausmaß der Stenosen unterscheidet sich nach Nimodipinkurzzeit- und Langzeitbehandlungen nicht signifikant ($p < 0,5$).

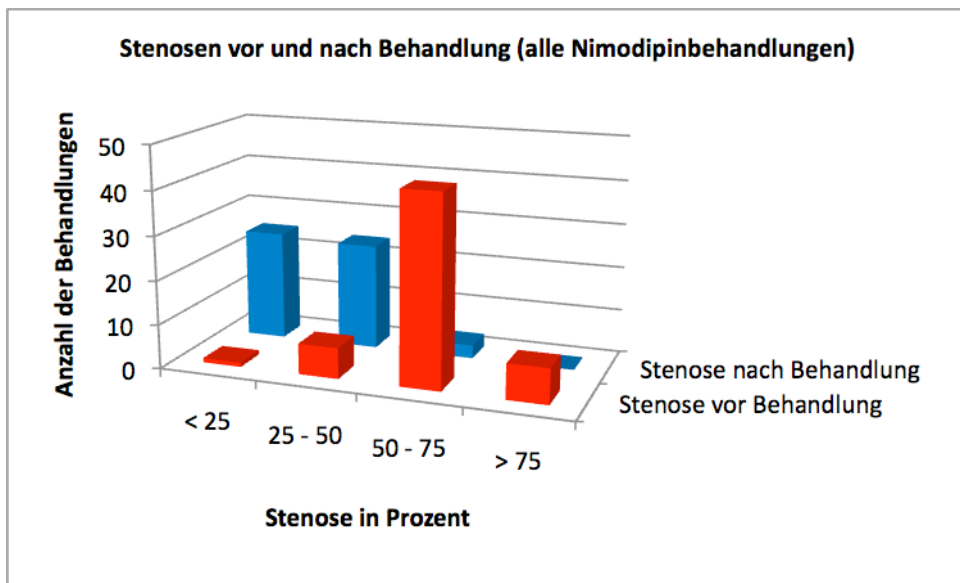


Abbildung 10: Stenosen vor und nach Behandlung (alle Nimodipinbehandlungen)

10.6.3 Nimodipinkurzzeitbehandlungen

Nach den Nimodipinkurzzeitbehandlungen betrug die durchschnittliche Stenosegröße $24,0 \pm 17,3\%$. Nach 20 Kurzzeitbehandlungen war die Stenose kleiner als 25%, nach 22 Behandlungen zwischen 25 und 25% und nach 2 Behandlungen zwischen 50 und 75%. Keine Stenose war nach Beendigung der Nimodipinkurzzeitbehandlung größer 75%. Bei 3 Nimodipinkurzzeitbehandlungen war keine Abschlußkontrolle vorhanden. (Abb. 11)

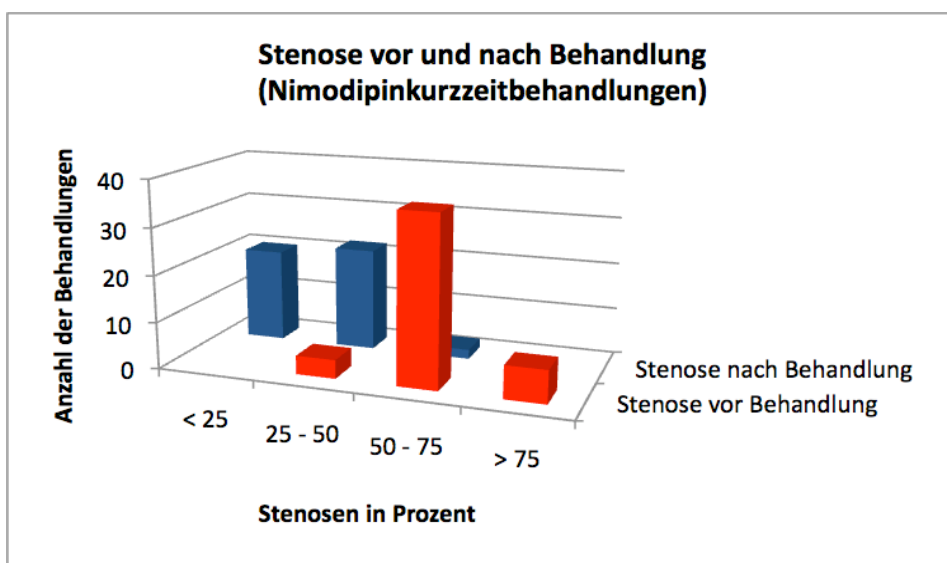


Abbildung 11: Stenosen vor und nach Behandlung (Nimodipinkurzzeitbehandlungen)

10.6.4 Nimodipinlangzeitbehandlungen

Nach den Nimodipinangzeitbehandlungen hatten die Stenosen im Mittel einen Wert von $27,9 \pm 22,8\%$. Nach 5 Behandlungen waren die Stenosen kleiner als 25%, nach 2 Behandlungen lagen die Stenosen bei 25-50%, und eine Stenose lag nach der Behandlung zwischen 50 und 75%. Keine Stenose war nach einer Nimodipinlangzeitbehandlung größer als 75%. Für 4 Langzeitbehandlungen lag keine Abschlusskontrolle vor. (Abb. 12)

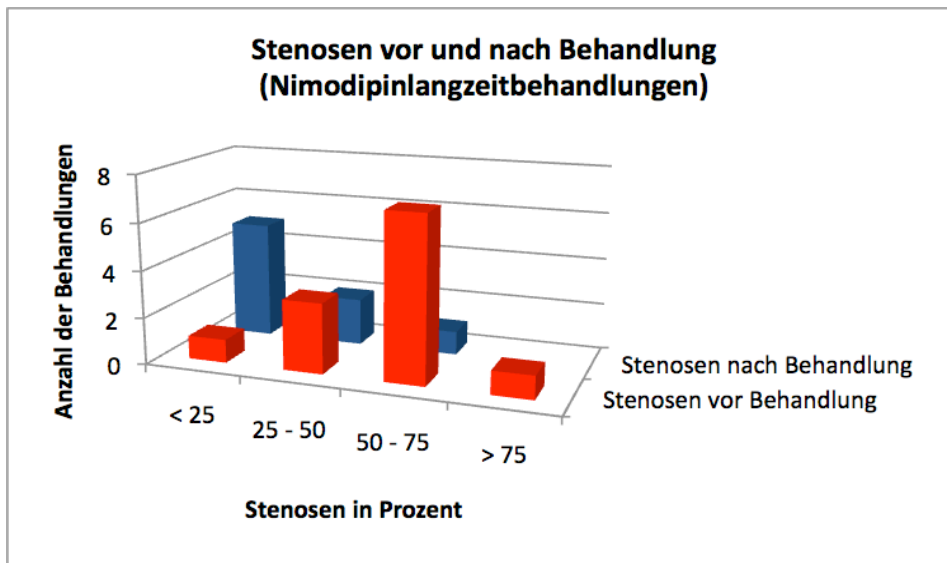


Abbildung 12: Stenosen vor und nach Behandlung (Nimodipinlangzeitbehandlungen)

10.6.5 Ballonangioplastiebehandlungen

Nach den Ballondilatationsbehandlungen betrug das Ausmaß der Stenose im Durchschnitt $15,8 \pm 15,4\%$. Nach 7 Behandlungen waren die Stenosen kleiner als 25%, nach 3 Behandlungen 25-50%. Nach keiner Ballonangioplastiebehandlung waren die Stenosen größer als 50%. (Abb. 13)

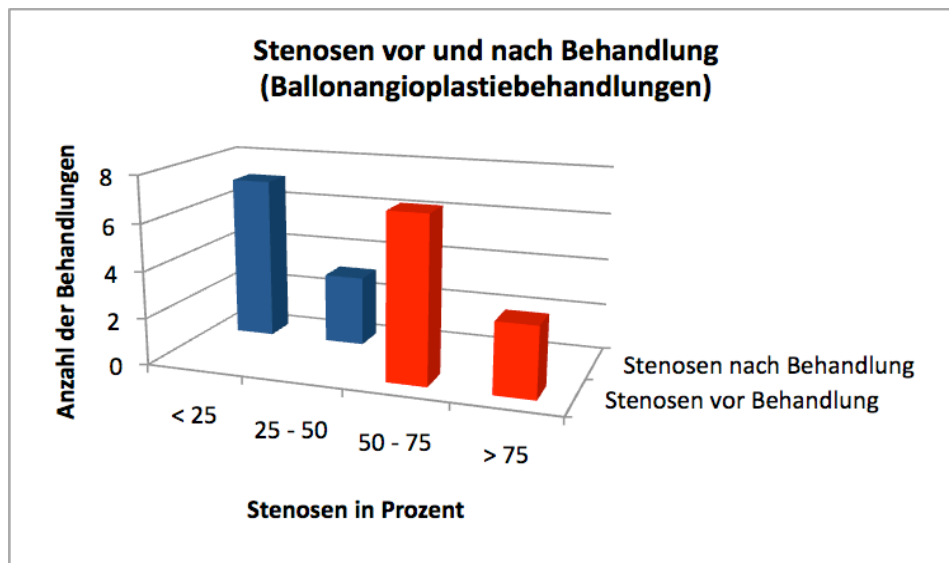


Abbildung 13: *Stenosen vor und nach Behandlung (Ballonangioplastiebehandlungen)*

10.7 *Besserung der vaskulären Stenosen durch die Behandlung in Prozentpunkten und in angiographischen Graden*

10.7.1 *Alle Behandlungen*

Im Durchschnitt aller Behandlungen besserte sich die Stenose um $40,8 \pm 18,7$ Prozentpunkte. Der gemessene Rückgang der Stenosen reichte in dieser Gruppe von 0 bis 80 Prozentpunkte. Die Stenosen verbesserten sich im Durchschnitt um $1,5 \pm 0,8$ angiographische Grade. Durch 6 Behandlungen kam es zu einer Besserung um 3 Grade, bei 25 Behandlungen um 2 Grade, bei 26 Behandlungen um 1 Grad und 5 Behandlungen führten zu keiner Besserung um einen ganzen angiographischen Grad. Bei sieben Behandlungen war keine Abschlusskontrolle verfügbar.

10.7.2 *Alle Nimodipinbehandlungen*

In der Gruppe aller Nimodipinbehandlungen kam es zu einer Besserung der Stenose um $38,2 \pm 17,9$ Prozentpunkte. Der gemessene Rückgang der Stenosen in dieser Gruppe reichte von 0 bis 76 Prozentpunkte. Die Verbesserung in angiographischen Graden betrug $1,4 \pm 0,8$ Grade. Bei 3 Behandlungen konnte eine Verringerung der Stenose um 3 Grade erreicht werden, bei 21 Nimodipinbehandlungen um 2 Grade und bei 23 Behandlungen um einen Grad. 5 Behandlungen erreichten keine Verbesserung in angiographischen Graden. Bei 7 Nimodipinbehandlungen konnte die Wirkung der Nimodipintherapie auf die Stenose nicht beurteilt werden, da hier die Abschlusskontrollen fehlen. Der Unterschied bezüglich der

Besserung der Stenosegrade nach intraarterieller Nimodipintherapie angegeben in angiographischen Graden ist nach Nimodipinkurzzeit- und Langzeitbehandlungen statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

10.7.3 Nimodipinkurzzeitbehandlungen

Eine Verringerung der Stenosen um $40,16 \pm 16,7$ Prozentpunkte war bei den Nimodipinkurzzeitbehandlungen festzustellen. Der gemessene Rückgang der Stenose reichte in dieser Gruppe von 0 bis 73 Prozentpunkte. Die Stenosen waren nach den Nimodipinkurzzeitbehandlungen um im Durchschnitt $1,5 \pm 0,7$ Grade verringert. Mit den Kurzzeitbehandlungen wurden in zwei Fällen Verringerungen der Stenosen um 3 Grade erreicht, bei 19 Behandlungen um 2 Grade und bei 20 Behandlungen um 1 Grad. Mit 3 Nimodipinkurzzeitbehandlungen wurde keine in angiographischen Graden messbare Verbesserung erreicht. Bei drei Nimodipinkurzzeitbehandlungen liegen keine Abschlußkontrollen vor.

10.7.4 Nimodipinlangzeitbehandlungen

Mit den Nimodipinlangzeitbehandlungen wurden im Durchschnitt Verringerungen der Stenosen um $29,5 \pm 21,6$ Prozentpunkte erzielt. Der gemessene Rückgang der Stenose reichte in dieser Gruppe von 21 bis 76 Prozentpunkte. In angiographischen Graden angegeben kam es zu einer Verbesserung um $1,25 \pm 1,0$ Grade. Bei einer Nimodipinlangzeitbehandlungen kam es zu einer Stenoseverbesserung um 3 Grade, bei 2 Behandlungen um 2 Grade und bei 3 Behandlungen um 1 Grad. Bei 2 Nimodipinlangzeitbehandlungen konnte vor der Rückverlegung auf die Station keine Verbesserung in angiographischen Graden erreicht werden. Bei 4 Langzeitbehandlungen war keine angiographische Abschlusskontrolle vorhanden.

10.7.5 Ballonangioplastiebehandlungen

Bei den Ballonangioplastiebehandlungen war ein Rückgang der Stenosen um $52,6 \pm 17,0$ Prozentpunkte festzustellen. Der gemessene Rückgang der Stenosen reichte in dieser Gruppe von 28 bis 80 Prozentpunkte. Es kam zu einer Stenoseverringerng um $2,0 \pm 0,8$ angiographische Grade. Bei 3 Ballonangioplastiebehandlungen lag eine Verbesserung um 3 Grade vor, bei 4 Behandlungen um 2 Grade und bei 3 Behandlungen um 1 Grad.

10.8 Nimodipinwiederholungsbehandlungen

10.8.1 Stenosen in Prozent vor Nimodipinerstbehandlungen und Nimodipinwiederholungsbehandlungen

Die Stenosen der am stärksten vasospastisch verengten Gefäße betragen vor der 1. intraarteriellen Nimodipinbehandlung $60,9 \pm 14,6\%$, vor der 2. Nimodipinbehandlung $61,8 \pm 15,2\%$, vor der 3. Nimodipinbehandlung $58,1 \pm 11,1\%$, vor der 4. Nimodipinbehandlung $64,3 \pm 10,9\%$, vor der 5. Nimodipinbehandlung $65,3 \pm 2,5\%$, vor der 6. Nimodipinbehandlung $65,5 \pm 14,9\%$. Der Patient, dessen zerebrale Vasospasmen mehr als sechsmal behandelt wurden, zeigte eine Stenose von 71% vor der 7. Nimodipinbehandlung, eine Stenose von 76% vor der 8. Nimodipinbehandlung und eine Stenose von jeweils 59% vor der 10., 11. und 12. intraarteriellen Nimodipinbehandlung. Insgesamt hatten die Stenosen vor Wiederholungsbehandlungen ein Ausmaß von $62,4 \pm 11,3\%$. Die Stenosen vor den Erstbehandlungen und vor den Wiederholungsbehandlungen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

10.8.2 Ausmaß der vaskulären Stenosen nach Nimodipinwiederholungsbehandlungen in Prozent

Nach den 1. intraarteriellen Nimodipinbehandlungen waren die Stenosen $23,4 \pm 20,8\%$ groß, nach den 2. Nimodipinbehandlungen $26,3 \pm 18,3\%$, nach den 3. Nimodipinbehandlungen $18,7 \pm 12,4\%$, nach den 4. Nimodipinbehandlungen $29,7 \pm 5,7\%$, nach den 5. Nimodipinbehandlungen $35,0 \pm 2,1\%$ und nach den 6. Nimodipinbehandlungen $24,5 \pm 0,7\%$. Die Stenosen des Patienten, der noch weitere intraarterielle Nimodipinbehandlungen erhielt, betragen nach der 7. Nimodipinbehandlung 41%, nach der 8. Nimodipinbehandlung 47%, nach der 9. Nimodipinbehandlung 59%, nach der 10. Nimodipinbehandlung 0% und nach der 11. und 12. intraarteriellen Nimodipinbehandlung jeweils 6%. Insgesamt zeigten sich nach Wiederholungsbehandlungen Stenosen von $25,5 \pm 16,4\%$. Die Stenosegrößen unterscheiden sich nach den Erstbehandlungen und nach den Wiederholungsbehandlungen nicht signifikant ($p < 0,5$).

10.8.3 Besserung durch Nimodipinwiederholungsbehandlungen in Prozentpunkten und in angiographischen Graden

Nach den ersten intraarteriellen Nimodipinbehandlungen besserten sich die Stenosen um $40,3 \pm 21,6$ Prozentpunkte, nach den 2. Nimodipinbehandlungen um $36,7 \pm 17,0$ Prozentpunkte, nach den 3. Nimodipinbehandlungen um $39,3 \pm 12,9$ Prozentpunkte, nach

den 4. Nimodipinbehandlungen um $29,3 \pm 9,0$ Prozentpunkte, nach den 5. Nimodipinbehandlungen um $31,5 \pm 2,1$ Prozentpunkte und nach den 6. Nimodipinbehandlungen um $41,0 \pm 15,6$ Prozentpunkte. Die vaskulären Stenosen des Patienten, der mehr als 6 intraarterielle Nimodipinbehandlungen erhielt, besserten sich durch die 7. Nimodipinbehandlung um 30 Prozentpunkte, durch die 8. Nimodipinbehandlung um 29 Prozentpunkte, durch die 9. Nimodipinbehandlung um 6 Prozentpunkte, durch die 10. Nimodipinbehandlung um 59 Prozentpunkte und durch die 11. und 12. intraarterielle Nimodipintherapie um jeweils 53 Prozentpunkte. Insgesamt wurde durch die Wiederholungsbehandlungen eine Besserung der Stenosen um $36,8 \pm 14,9$ Prozentpunkte erzielt. Der Unterschied zwischen den Besserungen der Stenosen bei den Erst- und Wiederholungsbehandlungen in Prozentpunkten ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

Durch die intraarteriellen Nimodipinerstbehandlungen kam es zu einer Besserung der stenosierten Gefäßabschnitte um $1,4 \pm 0,9$ angiographische Grade. Durch die 2. Behandlungen wurden Besserungen um $1,5 \pm 0,5$ angiographische Grade erzielt, durch die 3. Nimodipinbehandlungen um $1,3 \pm 0,5$ angiographische Grade, durch die 4. Nimodipinbehandlungen um $1,3 \pm 0,6$ angiographische Grade, durch die 5. Nimodipinbehandlungen um $1,0 \pm 0$ angiographische Grade und durch die 6. intraarteriellen Nimodipinbehandlungen $2,5 \pm 0,7$ angiographische Grade. Der Patient, der mit mehr als 6 intraarteriellen Nimodipingaben therapiert wurde, erreichte durch die 7. und 8. intraarteriellen Nimodipingabe eine Besserung um jeweils einen angiographischen Grad, durch die 9. intraarterielle Nimodipingabe konnte kein besserer angiographischer Grad erreicht werden, durch die 10., 11. und 12. intraarterielle Nimodipingabe wurden jeweils Verbesserungen der Stenosen um 2 angiographische Grade erreicht. Insgesamt betrug die Besserung der Stenosen bei Wiederholungsbehandlungen $1,5 \pm 0,6$ angiographische Grade. Die Besserung durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen in angiographischen Graden unterscheiden sich hinsichtlich Erst- und Wiederholungsbehandlungen statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

10.9 Besserung der vaskulären Stenosen durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen in Bezug auf die Behandlungsdauer

Nimodipinbehandlungen mit einer Dauer von weniger als 1,5 Stunden führten zu einer Besserung der Stenosen um $1,0 \pm 0,7$ angiographische Grade bzw. zu einer Besserung um $36,0 \pm 16,2$ Prozentpunkte.

Bei Nimodipinbehandlungen mit einer Dauer von 1,5 und 2 Stunden hatten die Behandlungen eine Besserung um $1,5 + 0,6$ angiographische Grade und $40,8 \pm 16,5$ Prozentpunkte zum Ergebnis.

Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2,5 Stunden bei Nimodipinkurzzeitbehandlungen besserten sich die Stenosen um $1,9 \pm 0,7$ angiographische Grade und um $42,0 \pm 19,2$ Prozentpunkte.

10.10 Auswirkungen der Behandlungen auf neurologische Symptome und Dopplerflussgeschwindigkeiten

10.10.1 Nimodipinbehandlungen

Nach den 10 Nimodipinbehandlungen, die aufgrund einer neurologischen Verschlechterung durchgeführt wurden, zeigte sich in 8 Fällen eine Verbesserung des neurologischen Befundes. Zwei intraarterielle Nimodipinbehandlungen hatten keine Auswirkungen auf die neurologische Symptomatik.

Bei den 34 Behandlungen, die eine Dopplerflussbeschleunigung als Indikation hatten, wurden nach 32 Nimodipinbehandlungen rückläufige Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. Nach zwei intraarteriellen Nimodipinbehandlungen besserten sich die Flussgeschwindigkeiten nicht.

Von den 13 Behandlungen, vor denen eine neurologische Verschlechterung und eine Flussbeschleunigung bestanden, besserten sich nach der Behandlung beide Faktoren nach 5 Eingriffen. Nach 4 Behandlungen mit intraarteriellem Nimodipin besserten sich nur die Flusswerte und nach 2 Behandlungen nur die neurologische Symptomatik. Nach zwei intraarteriellen Nimodipinbehandlungen konnte in dieser Patientengruppe weder eine Besserung der Flusswerte noch der Neurologie festgestellt werden.

Insgesamt bewirkte die intraarterielle Nimodipingabe damit bei 15 von 23 Fällen eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik. Dies entspricht einem Anteil von 65%. In insgesamt 41 von 47 Fällen kam es zu einem Rückgang der Dopplerflusswerte (87%).

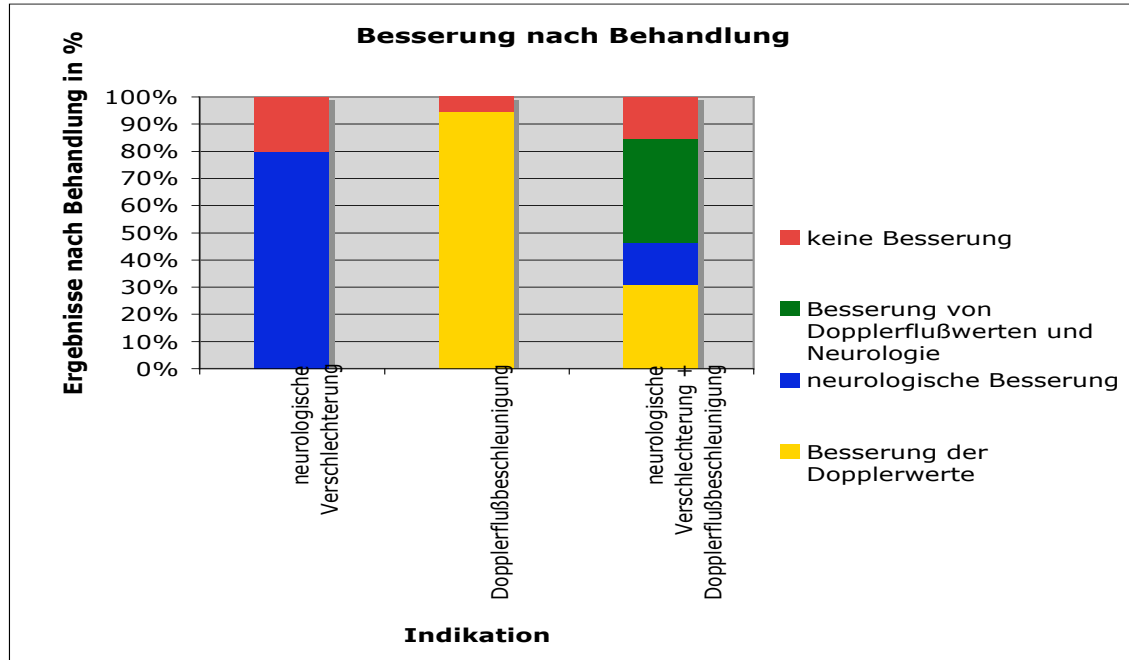


Abbildung 14: Besserung nach Nimodipinbehandlung

10.10.2 Nimodipinerst- und wiederholungsbehandlungen

Für 7 Nimodipinerstbehandlungen waren die Indikationen neurologische Verschlechterungen. Nach 6 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen kam es hier zu einer Besserung der Symptome (86%). Es gab 3 Nimodipinwiederholungsbehandlungen, deren Indikationen neurologische Verschlechterungen waren. Mit 2 dieser 3 Behandlungen konnte eine Besserung der neurologischen Symptome erzielt werden (67%).

Für 9 Nimodipinerstbehandlungen war die Indikation eine Dopplerflussbeschleunigung. Nach 7 Nimodipinerstbehandlungen verlangsamten sich die Dopplerflussgeschwindigkeiten (78%). 25 Nimodipinwiederholungsbehandlungen wurden aufgrund erhöhter Dopplerflusswerte durchgeführt. Mit allen Behandlungen konnten rückläufige Dopplerflusswerte erreicht werden (100%).

Für 8 Nimodipinerstbehandlungen bestand die Indikation für die Spasmolyse in einer Kombination aus neurologischen Symptomen und erhöhten transkranialen Dopplerflusswerten. Mit 3 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen konnte eine Besserung sowohl der neurologischen Symptome als auch der Dopplerflusswerte erreicht werden (38%). Nach weiteren 3 Behandlungen verlangsamten sich die Flussgeschwindigkeiten

(38%). Nach einer Behandlung besserten sich die neurologischen Symptome (13%) und nach einer Nimodipinbehandlung kam es weder zu einer Besserung der Dopplerwerte noch der neurologischen Symptome (13%). Für 5 Nimodipinbehandlungen war die Indikation eine Kombination aus erhöhten Flussgeschwindigkeiten und neurologischen Symptomen. Nach 2 Behandlungen besserten sich beide Faktoren (40%). Nach jeweils einer Nimodipintherapie kam es zu einer Verlangsamung der Dopplerflussgeschwindigkeiten (20%) und zur Verbesserung einer neurologischen Symptomatik (20%). Durch eine Behandlung konnte weder eine Besserung der Dopplerflusswerte noch der neurologischen Symptome erreicht werden (20%).

10.10.3 Ballonangioplastiebehandlungen

Nach den Ballonangioplastiebehandlungen besserten sich die Dopplerflussgeschwindigkeiten in allen 9 Fällen (100%). Bei den 5 Fällen mit einer neurologischen Verschlechterung im Vorfeld der Ballonangioplastiebehandlungen kam es in vier Fällen zu einer neurologischen Verbesserung (80%).

11. Komplikationen

Von den insgesamt 59 Nimodipinbehandlungen kam es bei 3 Behandlungen zu Komplikationen.

11.1 1. Komplikation (siehe Patientenbeispiele: Patient 4)

Bei einer Nimodipinlangzeitbehandlung kam es zu Thrombembolien als Folge katheterassoziierter Thromben.

11.2 2. Komplikation (siehe Patientenbeispiele: Patient 5)

Während einer Nimodipinlangzeitbehandlung kam es zu einer Thrombenbildung in der A. carotis interna und zur Dissektion.

11.3 3. Komplikation (siehe Patientenbeispiele: Patient 3)

Bei einer Nimodipinkurzzeitbehandlung kam es zu einer Dissektion der A. carotis interna.

12. Infarkte

Bei allen Patienten der vorliegenden Studie wurden nach Beendigung der endovaskulären Vasospasmustherapie mehrere computer- oder magnetresonanztomographische Schnittbilduntersuchungen des Gehirns durchgeführt.

12.1 *Alle Patienten*

Insgesamt kam es bei 25 von 31 Patienten zu Infarkten (81%). 7 Infarkte traten perioperativ auf (23%). Bei 18 Patienten dieser Studie traten demnach Infarkte auf, die durch zerebrale Vasospasmen hervorgerufen worden sein könnten (58%). Die Infarkte wurden in 17 Fällen computertomographisch (68%) und in 8 Fällen magnetresonanztomographisch (32%) nachgewiesen.

12.2 *Alle Nimodipinpatienten*

Bei 21 von 26 Nimodipinpatienten kam es zu Infarkten (81%). Bei 6 dieser Patienten traten die Infarkte perioperativ auf (23%). Somit wurden bei 15 Patienten Infarkte beobachtet, die durch Vasospasmen bedingt sein könnten (58%). Bei einer Patientin kam es 9 Tage nach Beendigung der letzten intraarteriellen Nimodipintherapie zu einer Stentthrombose mit nachfolgendem Infarkt (4%). 3 der Infarkte, die durch zerebrale Vasospasmen verursacht worden sein könnten, lagen bereits vor der ersten intraarteriellen Nimodipinbehandlung vor (12%).

Bei 18 der 26 Nimodipinpatienten (69%) kam eine computertomographische und bei 8 Patienten (31%) eine magnetresonanztomographische Infarktbildgebung zum Einsatz.

12.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

Bei den 17 Patienten, die Nimodipin intrarteriell nur im Angiographieoperationssaal erhielten, erlitten insgesamt 12 Patienten Infarkte (71%). Davon waren die Infarkte von 4 Patienten perioperativ (24%). Es erlitten somit 8 Nimodipinkurzzeitpatienten Infarkte, die durch zerebrale Vasospasmen bedingt sein könnten (47%). Eine Nimodipinkurzzeitpatientin erlitt 9 Tage nach Beendigung der letzten intraarteriellen Nimodipinbehandlung eine Stentthrombose mit nachfolgendem Infarkt.

Bei 12 Nimodipinkurzzeitpatienten kam eine computertomographische (71%) und bei 5 Patienten eine magnetresonanztomographische (29%) Schnittbildgebung zum Einsatz. Die Infarktraten bei Nimodipinkurzzeit- und Langzeitpatienten unterscheiden sich nicht signifikant ($p < 0,5$).

12.4 Nimodipinlangzeitpatienten

Bei allen 9 Patienten, die intraarteriell verabreichtes Nimodipin als Langzeitbehandlung erhielten, traten Infarkte auf (100%). Die Infarkte von zwei Patienten waren perioperativ (22%). Somit traten bei 7 Nimodipinlangzeitpatienten Infarkte auf, die durch zerebrale Vasospasmen verursacht worden sein könnten (78%).

Eine computertomographische Infarktbildgebung wurde bei 6 Nimodipinlangzeitpatienten (67%) und eine magnetresonanztomographische Darstellung bei 3 Patienten (33%) genutzt. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Infarktraten der Nimodipinkurz- und Langzeitpatienten.

12.5 Ballonangioplastiepatienten

Bei den 9 Patienten, deren zerebrale Vasospasmen auch mit Ballonangioplastien behandelt wurden, erlitten 8 Patienten Infarkte (89%). 3 Infarkte davon traten perioperativ auf (33%). Somit erlitten 5 dieser Patienten Infarkte, die durch zerebrale Vasospasmen hervorgerufen worden sein könnten (56%). 7 der 8 Infarkte der Ballonangioplastiepatienten wurden computertomographisch nachweisen (88%), ein Infarkt wurde magnetresonanztomographisch dargestellt (13%).

13. Klinisches Ergebnis

13.1 Alle Patienten

13.1.1 Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale

30 Tage nach der Subarachnoidablutung hatte kein Patient einen GOS von 1, ein Patient einen GOS von 2, 18 Patienten einen GOS von 3, 10 Patienten einen GOS von 4 und 2 Patienten hatten einen GOS von 5.

Nach 90 Tagen hatten 5 Patienten einen GOS von 1, 7 Patienten einen GOS von 2, 14 Patienten einen GOS von 3, 3 Patienten einen GOS von 4 und 2 Patienten hatten einen GOS von 5.

Nach einem Jahr hatten von den 31 Patienten 13 einen GOS von 1, 8 einen GOS von 2, 5 einen GOS von 3, 2 einen GOS von 4 und 3 Patienten hatten nach einem Jahr einen GOS von 5. (Abb. 15)

Das durchschnittliche klinische Ergebnis nach einem Jahr lag bei $2,2 \pm 1,3$ auf der Glasgow Outcome Scale.

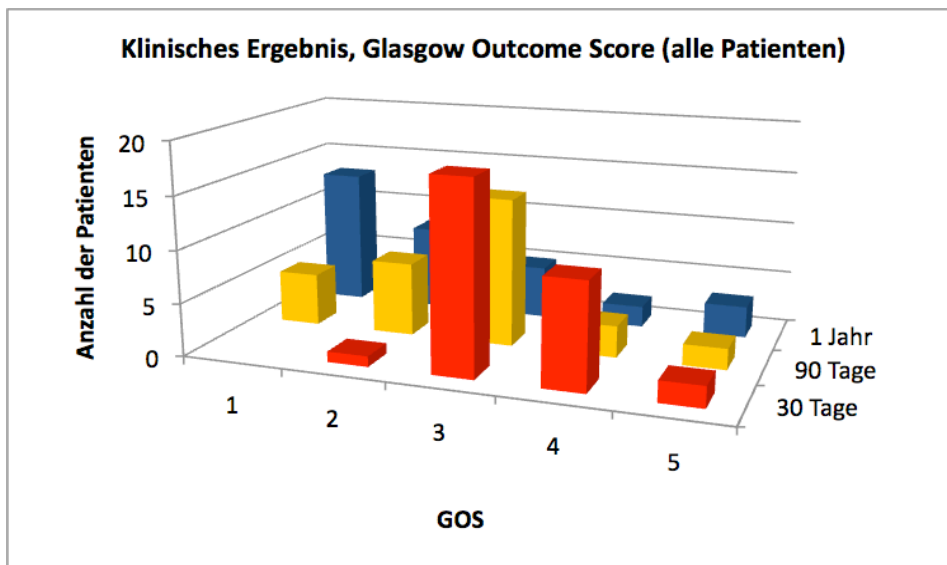


Abbildung 15: *Klinisches Ergebnis, Glasgow Outcome Scale (alle Patienten)*

13.1.2 *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale*

Für das klinische Ergebnis nach 30 Tagen ergab sich anhand der modified Rankin Scale folgende Verteilung. Ein Patient hatte nach 30 Tagen einen mRS von 2, 6 Patienten einen mRS von 3, 5 Patienten einen mRS von 4, 17 Patienten einen mRS von 5 und 2 Patienten hatten nach 30 Tagen einen mRS von 6.

Ein Patient erreichte nach 90 Tagen einen mRS von 0, 4 Patienten einen mRS von 1, 7 Patienten einen mRS von 2, 9 Patienten hatten einen mRS von 3, 5 Patienten einen mRS von 4, 3 Patienten einen mRS von 5 und 2 Patienten hatten nach 90 Tagen einen mRS von 6.

Für das klinische Ergebnis nach einem Jahr ermittelt anhand der modified Rankin Scale ergab sich für 2 Patienten ein mRS von 0, für 11 Patienten ein mRS von 1, für 8 Patienten ein mRS von 2, für 3 Patienten ein mRS von 3, für jeweils 2 Patienten ein mRS von 4 und 5 und für 3 Patienten ergab sich nach einem Jahr ein mRS von 6. (Abb. 16)

Nach einem Jahr erreichten die Patienten im Durchschnitt einen mRS von $2,3 \pm 1,8$.

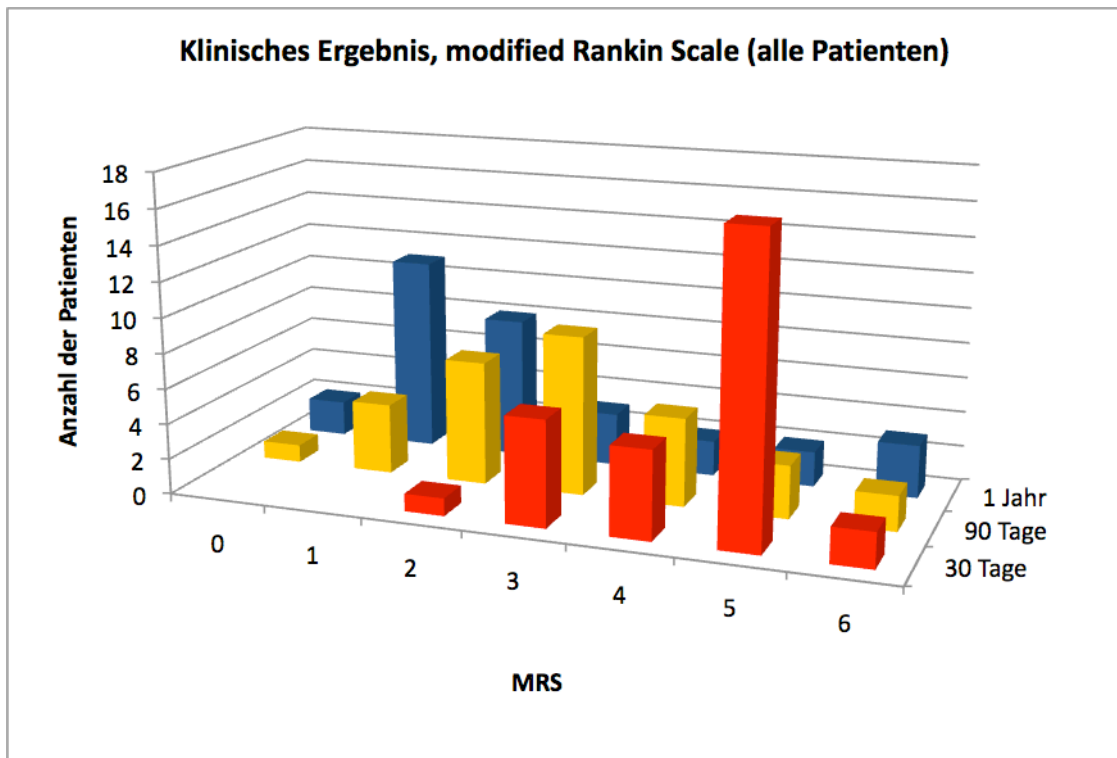


Abbildung 16: *Klinisches Ergebnis, modified Rankin Scale (alle Patienten)*

13.2 *Alle Nimodipinpatienten*

13.2.1 *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale*

Von den 26 Patienten, die intraarterielles Nimodipin erhielten, hatte 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung ein Patient einen GOS von 2, 14 Patienten hatten einen GOS von 3, 10 Patienten einen GOS von 4 und 1 Nimodipinpatient hatte nach 30 Tagen einen GOS von 5.

90 Tage nach der Subarachnoidalblutung hatten von diesen Patienten 4 einen GOS von 1, 7 einen GOS von 2, 11 einen GOS von 3, 3 Patienten einen GOS von 4 und ein Nimodipinpatient hatte nach 90 Tagen einen GOS von 5.

Nach einem Jahr erreichten 12 Nimodipinpatienten einen GOS von 1, 7 Patienten einen GOS von 2, 3 Patienten hatten einen GOS von 3, 2 Patienten einen GOS von 4 und 2 Nimodipinpatienten hatten einen GOS von 5. (Abb. 17)

Nach einem Jahr ergab sich für die Nimodipinpatienten im Durchschnitt ein GOS von $2,0 \pm 1,3$.

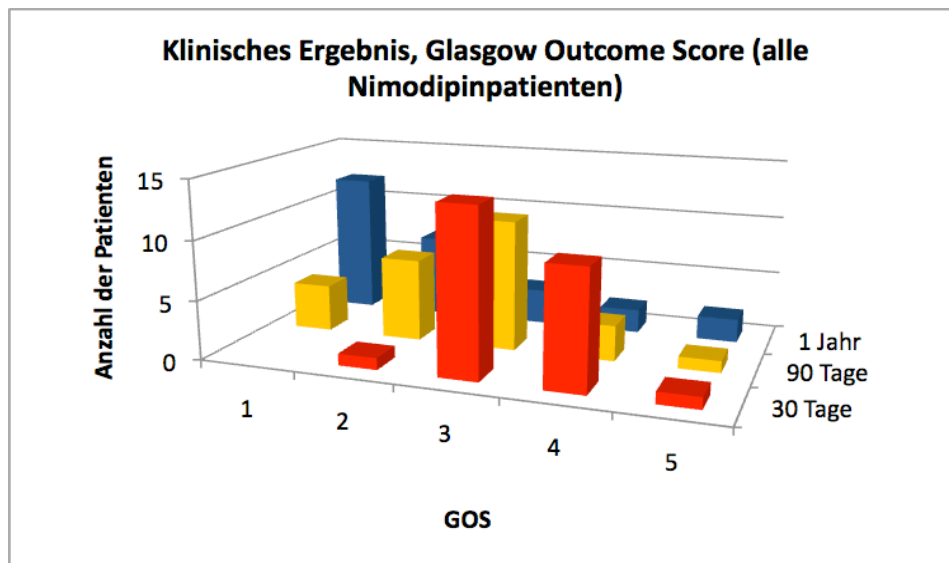


Abbildung 17: *Klinisches Ergebnis, Glasgow Outcome Scale (alle Nimodipinpatienten)*

13.2.2 *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale*

Von den 26 Patienten, die Nimodipin intrarteriell zur Behandlung von zerebralen Vasospasmen erhielten, hatte 30 Tage nach der Subarachnoidablutung ein Patient einen mRS von 2, jeweils 4 Patienten einen mRS von 3 und 4, 16 Patienten einen mRS von 5 und ein Patient hatte einen mRS von 6.

Nach 90 Tagen hatte von diesen Patienten ein Patient einen mRS von 0, 3 Patienten einen mRS von 1, 7 Patienten einen mRS von 2, 8 Patienten einen mRS von 3, jeweils 3 Patienten einen mRS von 4 und 5 und ein Patient hatte einen mRS von 6.

Nach einem Jahr hatten 2 Patienten einen mRS von 0 erreicht, 10 einen mRS von 1, 7 einen mRS von 2, 2 einen mRS von 3, ein Patient hatte einen mRS von 4, 2 Patienten einen mRS von 5 und zwei Nimodipinpatienten hatten nach einem Jahr einen mRS von 6. (Abb. 18)

Der durchschnittliche Wert auf der modified Rankin Scale betrug für die Nimodipinpatienten nach einem Jahr $2,2 \pm 1,7$.

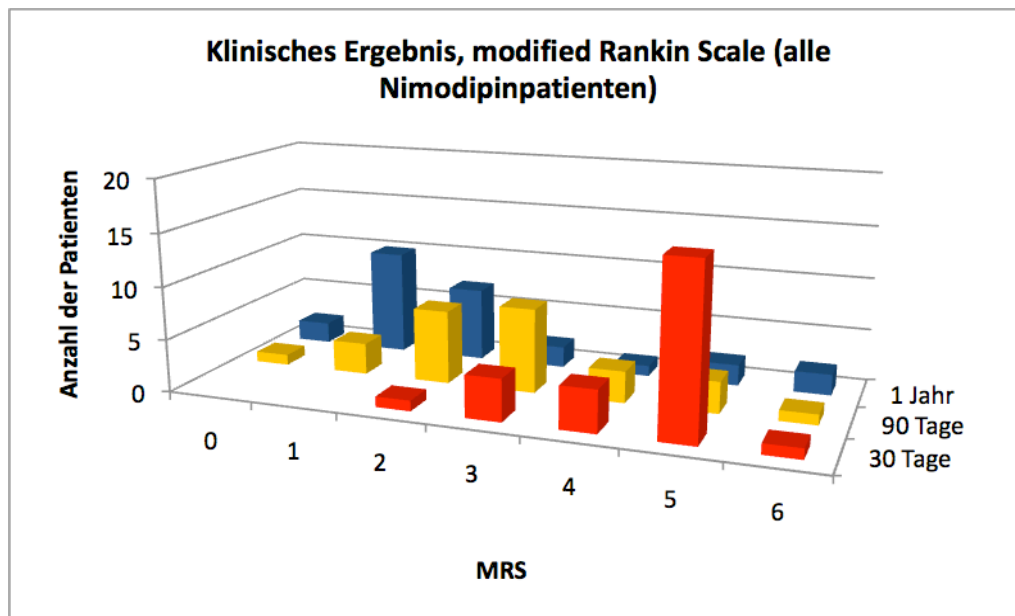


Abbildung 18: *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (alle Nimodipinpatienten)*

13.3 *Nimodipinkurzzeitpatienten*

13.3.1 *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale*

Von den 17 Patienten, die intraarterielles Nimodipin als Kurzzeitbehandlung erhielten, hatte 30 Tage nach dem Blutungsereignis ein Patient einen GOS von 2, 10 Patienten einen GOS von 3 und 6 Patienten hatten einen GOS von 4.

30 Tage nach der Subarachnoidlavage hatten jeweils 4 Nimodipinkurzzeitpatienten einen GOS von 1 und 2, 7 Patienten einen GOS von 3 und 2 Patienten hatten einen GOS von 4.

Nach einem Jahr erreichten 9 Patienten aus dieser Gruppe einen GOS von 1, 4 Patienten einen GOS von 2, 2 Patienten hatten einen GOS von 3 und jeweils ein Nimodipinkurzzeitpatient hatte einen GOS von 4 und 5. (Abb. 19)

Der durchschnittliche GOS nach einem Jahr betrug bei den Nimodipinkurzzeitpatienten $1,9 \pm 1,2$. Das klinische Ergebnis bei Nimodipinkurzzeit- und Langzeitpatienten nach einem Jahr unterscheidet sich hinsichtlich des GOS nicht signifikant ($p < 0,5$).

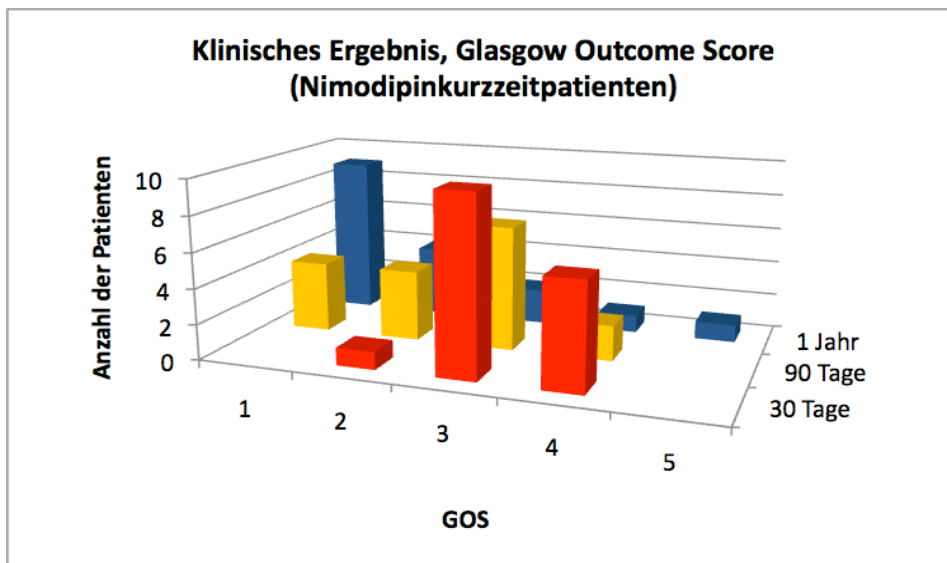


Abbildung 19: *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale (Nimodipinkurzzeitpatienten)*

13.3.2 *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale*

Von den Nimodipinkurzzeitpatienten hatte 30 Tage nach der Subarachnoidblutung ein Patient einen mRS von 2, 4 Patienten einen mRS von 3, 2 Patienten einen mRS von 4 und 10 Patienten hatten einen mRS von 5.

90 Tage nach dem Blutungsereignis hatte von den Nimodipinkurzzeitpatienten ein Patient einen mRS von 0, 3 Patienten einen mRS von 1, 4 Patienten einen mRS von 2, 7 Patienten einen mRS von 3 und 2 Patienten hatten nach 90 Tagen einen mRS von 5.

Einen mRS von 0 erreichte nach einem Jahr ein Nimodipinkurzzeitpatient, 8 erreichten einen mRS von 1, 4 einen mRS von 2 und jeweils ein Patient hatte nach einem Jahr einen mRS von 3, 4, 5 und 6. (Abb. 20)

Nach einem Jahr betrug der mRS der Nimodipinkurzzeitpatienten $2,0 \pm 1,6$. Der mRS-Wert für Nimodipinkurz- und Langzeitpatienten unterscheidet sich nach einem Jahr nicht signifikant ($p < 0,5$).

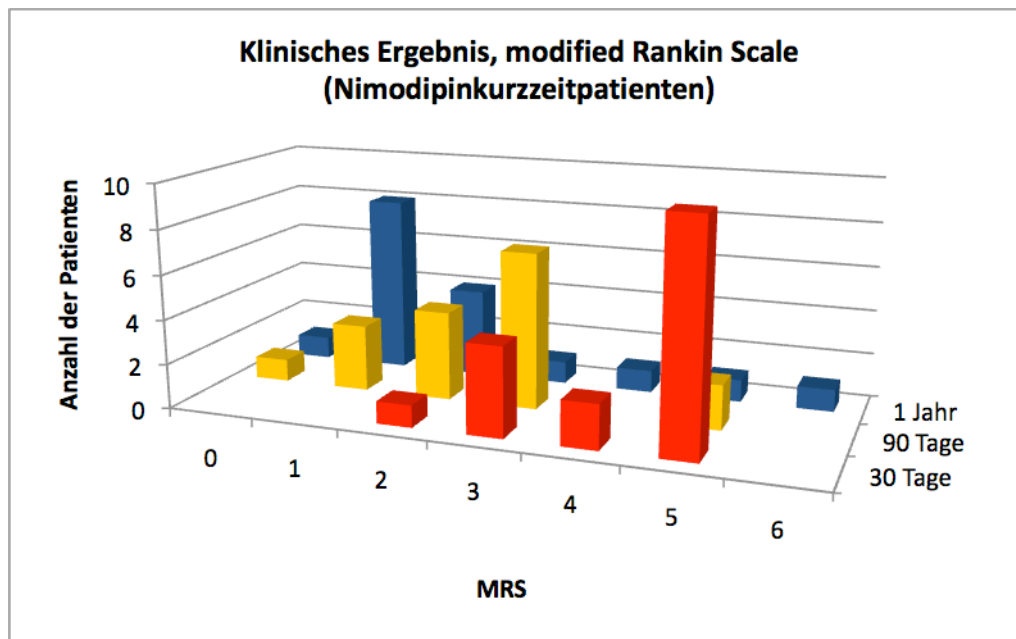


Abbildung 20: *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Nimodipinkurzzeitpatienten)*

13.4 *Nimodipinlangzeitpatienten*

13.4.1 *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale*

Von den 9 Patienten, deren Nimodipinbehandlung auch auf Station intrarteriell fortgeführt wurde, hatten jeweils 4 Patienten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung einen GOS von 3 und 4. Ein Nimodipinlangzeitpatient hatte nach 30 Tagen einen GOS von 5.

90 Tage nach dem Blutungsereignis hatten 3 Nimodipinlangzeitpatienten einen GOS von 2, 4 Patienten einen GOS von 3 und jeweils ein Patient hatte einen GOS von 4 und 5.

Ein Jahr nach der Subarachnoidalblutung erreichten von diesen 9 Patienten jeweils 3 Patienten einen GOS von 1 und 2 und jeweils ein Patient hatte einen GOS von 3, 4 und 5. (Abb. 21)

Die Nimodipinlangzeitpatienten erreichten nach einem Jahr einen GOS von $2,3 \pm 1,4$. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nimodipinkurz- und Langzeitpatienten hinsichtlich des GOS nach einem Jahr ($p < 0,5$).

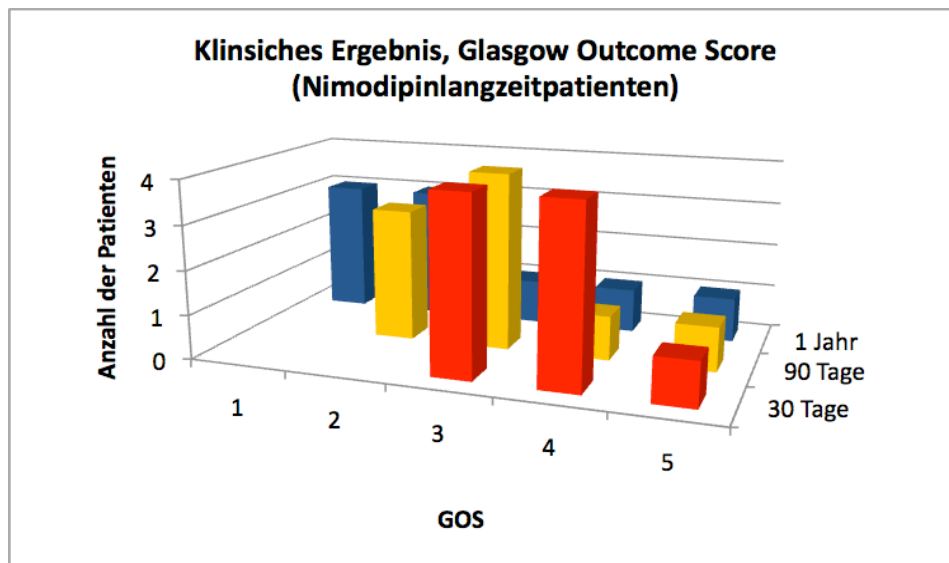


Abbildung 21: *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale, (Nimodipinlangzeitpatienten)*

13.4.2 *Klinisches Ergebnis nach der Modified Rankin Scale*

Von den 9 Nimodipinlangzeitpatienten hatten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung 2 Patienten einen mRS von 4, 6 Patienten einen mRS von 5 und ein Patient hatte einen mRS von 6.

90 Tage nach dem Blutungsereignis hatten 3 Patienten einen mRS von 2, ein Patient hatte einen mRS von 3, 3 Patienten einen mRS von 4 und jeweils ein Patient hatte einen mRS von 5 und 6.

Ein Jahr nach der Blutung hatte ein Nimodipinlangzeitpatient einen mRS von 0 erreicht, 2 Patienten einen mRS von 1, 3 Patienten einen mRS von 2 und jeweils ein Patient hatte nach einem Jahr einen mRS von 3, 5 und 6. (Abb. 22)

Der durchschnittliche mRS betrug bei den Nimodipinlangzeitpatienten nach einem Jahr $2,3 \pm 1,4$. Der mRS von Nimodipinkurz- und Langzeitpatienten nach einem Jahr unterscheidet sich nicht signifikant ($p < 0,5$).

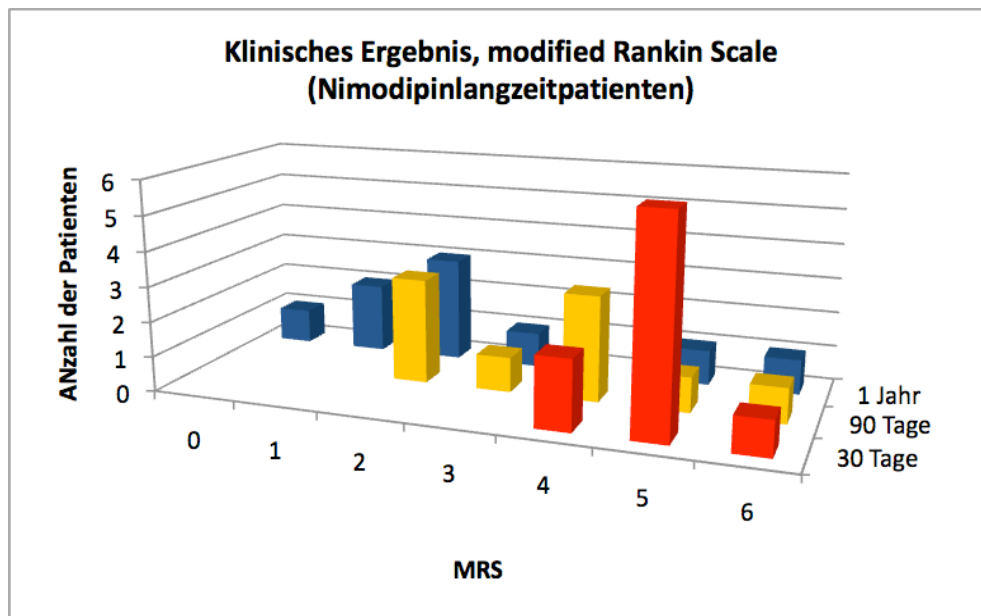


Abbildung 22: *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Nimodipinlangzeitpatienten)*

13.5 *Ballonangioplastiepatienten*

13.5.1 *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale*

Von den 9 Patienten, deren zerebrale Vasospasmen auch mit Ballondilatationen behandelt wurden, hatten 30 Tage nach dem Blutungsereignis 5 Patienten einen GOS von 3, 3 Patienten hatten einen GOS von 4 und ein Patient hatte nach 30 Tagen einen GOS von 5. Nach 90 Tagen hatten von diesen Patienten jeweils einer einen GOS von 1 und 2, 6 Patienten hatten einen GOS von 3 und ein Ballonangioplastiepatient hatte einen GOS von 5. Nach einem Jahr erreichten von den Ballonangioplastiepatienten 2 einen GOS von 1, ein Patient einen GOS von 2, 5 Patienten hatten einen GOS von 3 und ein Patient hatte einen GOS von 5. (Abb. 23)

Die Ballonangioplastiepatienten erreichten nach einem Jahr einen GOS von $2,7 \pm 1,2$.

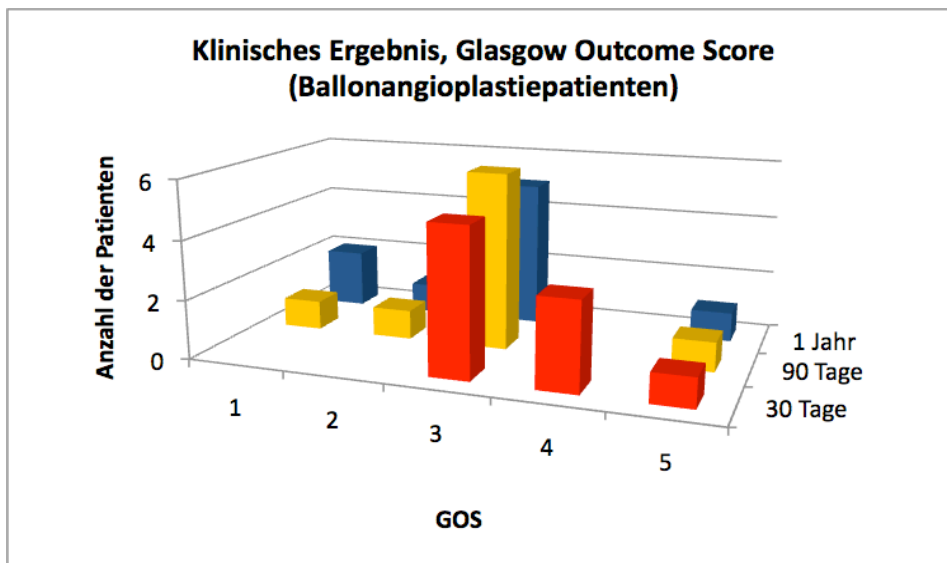


Abbildung 23: *Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale (Ballonangioplastiepatienten)*

13.5.2 *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale*

Von den Ballonangioplastiepatienten hatten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung 2 Patienten einen mRS von 3, ein Patient hatte einen mRS von 4, 5 Patienten hatten einen mRS von 5 und ein Ballonangioplastiepatient hatte nach 30 Tagen einen mRS von 6.

90 Tage nach dem Blutungsereignis hatte jeweils ein Ballonangioplastiepatient einen mRS von 1 und 2, 2 Patienten hatten einen mRS von 3, 4 Patienten hatten einen mRS von 4 und ein Ballonangioplastiepatient hatte einen mRS von 6.

Nach einem Jahr erreichten 2 Patienten einen mRS von 1, ein Patient einen mRS von 2, 3 Patienten hatten einen mRS von 3 und jeweils ein Patient einen mRS von 4, 5 und 6. (Abb. 24)

Nach einem Jahr betrug der durchschnittliche mRS der Ballonangioplastiepatienten $3,1 \pm 1,7$.

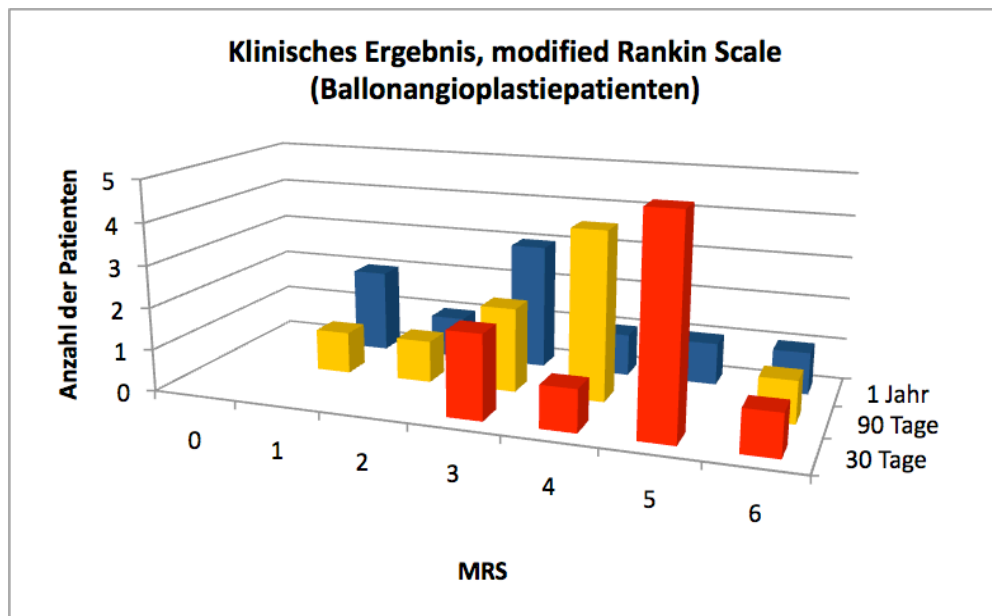


Abbildung 24: *Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Ballonangioplastiepatienten)*

14. Patientenbeispiele

Die folgenden 5 Fallbeispiele verdeutlichen exemplarisch typische Behandlungsverläufe und mögliche Komplikationen.

14.1 Patient 1 (wirksame Nimodipintherapie)

Es handelt sich bei Patient 1 um einen 44-jährigen Mann, der am Tag der Subarachnoidalblutung in das Universitätsklinikum Großhadern eingeliefert wurde.

14.1.1 Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie

Bei Aufnahme hatte der Patient einen GCS von 14 und einen WFNS von 2. In der initialen Computertomographie zeigte sich eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung, ein deutlicher Liquoraufstau, Infarktareale waren nicht nachweisbar.

14.1.2 Initiale Angiographie und 1. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Zwei Tage nach der Blutung erfolgte eine zerebrale Angiographie. Das rupturierte Aneurysma befand sich am Ramus communicans anterior rechts und wurde durch GDC-Coils ausgeschaltet. In dieser Sitzung fielen vasospastische Gefäßabschnitte der Aa. cerebri anteriores und mediae auf. Der am stärksten vasospastisch betroffene Gefäßabschnitt

befand sich im A1-Abschnitt der A. cerebri anterior rechts mit einer 47-prozentigen Stenose. Es wurde in beide Aa. carotis internae Nimodipin mit einer Konzentration von 1 mg/h über einen Zeitraum von einer Stunde appliziert. Danach war die Stenose auf 29% zurückgegangen. Der Patient war während der gesamten Behandlung intubiert.

14.1.3 2. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 3. Tag nach der Subarachnoidalblutung wurden bei diesem Patienten trotz Triple-H-Therapie und Nimodipin i.v. in der A. cerebri media beidseits Flusswerte von bis zu 200 cm/s gemessen. Es bestand eine Minderbewegung der rechten Körperseite. In der daraufhin durchgeführten Angiographie der Hirngefäße wurden wieder deutliche Vasospasmen in den Ae. cerebri anteriores und mediae sichtbar. Der A1-Abschnitt der A. cerebri anterior rechts wies eine Stenose von 53% auf. In die rechte A. carotis interna wurde 1mg und in die linke A. carotis interna 1,5 mg Nimodipin pro Stunde infundiert. Nimodipin wurde intraarteriell für 3 Stunden verabreicht. Während der Behandlung ist die Stenose in A1-Abschnitt der A. cerebri anterior auf 39% zurückgegangen. Nach der Behandlung besserten sich die Flusswerte, und die Minderbewegung der rechten Körperhälfte war regredient.

14.1.4 3. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Noch am selben Tag verschlechterten sich die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie wieder. Es wurden Werte von bis zu 270 cm/s in den Ae. cerebri mediae gemessen. Die Minderbewegung der rechten Körperseite trat wieder auf. Es wurde erneut eine zerebrale Angiographie durchgeführt. Diese ergab Vasospasmen wie zuvor in den Ae. cerebri anteriores und mediae. Die Stenose des A1-Abschnittes der rechten A. cerebri anterior betrug 67%. Die intraarterielle Nimodipintherapie erfolgte mit 2mg/h in die rechte A. carotis interna und mit 1 mg/h in die linke A. carotis interna. Nach vierstündiger Behandlungsdauer bestand im rechten A1-Abschnitt nur noch eine 30-prozentige Stenose. Die Flusswerte besserten sich.

14.1.5 4. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 4. Tag nach der Blutung wurden erneut erhöhte Flusswerte von bis zu 200 cm/s in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. In der daraufhin durchgeführten Angiographie zeigten sich wieder Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores und mediae. Der A1-Abschnitt rechts wies nun eine 80-prozentige Stenose auf. Es wurde eine siebenstündige intraarterielle Nimodipinbehandlung durchgeführt. Dabei wurden in die Ae. carotis internae

je 1,5 mg/h Nimodipin appliziert. Diese Konzentration wurde im Laufe der Sitzung auf je 1 mg/h reduziert. Von dieser Behandlung liegt keine angiographische Abschlusskontrolle vor. Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten verlangsamten sich nach der Behandlung.

14.1.6 5. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 7. Tag nach der Blutung wurden wieder erhöhte Flussgeschwindigkeiten, 190 cm/s in der A. cerebri media links, in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. Vasospastische Abschnitte der Ae. cerebri anteriores und mediae wurden in der zerebralen Angiographie sichtbar. Die Stenose des A1-Segmentes der rechten A. cerebri media betrug 65%. In die linke A. carotis interna wurde Nimodipin mit einer Konzentration von 3,5 mg/h und die rechte A. carotis interna von 1,5 mg/h appliziert. Nimodipin wurde für 2 Stunden intrarteriell verabreicht. Die A1-Stenose hatte sich danach auf 31% verringert. Die Flussgeschwindigkeiten in der Dopplersonographie besserten sich.

14.1.7 6. intrarterielle Nimodipinbehandlung

Noch am selben Tag kam es wieder zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten und in der Angiographie wurden wieder Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores und mediae sichtbar. Der A1-Abschnitt der rechten A. cerebri anterior wies eine Stenose von 76% auf. Nimodipin wurde in die beiden Ae. carotis internae mit einer Konzentration von je 1,5 mg/h über einen Zeitraum von 2,5 Stunden appliziert. Die A1-Stenose war nach dieser Zeit auf 24% verringert. Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flusswerte verlangsamten sich nach der Nimodipinbehandlung wieder.

14.1.8 7. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 8. Tag nach der Subarachnoidalblutung kam es wieder zu Flussbeschleunigungen in der Dopplersonographie. Die zerebrale Angiographie ergab wieder vasospastische Abschnitte der Ae. cerebri anteriores und mediae. Der A1-Stenose rechts hatte einen Wert von 71%. Es wurden je 1,5 mg/h Nimodipin in die beiden Ae. carotis internae über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert. Die A1-Stenose betrug danach 41%. Die Flusswerte besserten sich.

14.1.9 8. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Noch am selben Tag wurden wieder Flussgeschwindigkeiten von bis zu 210 cm/s in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. In der Angiographie wurden Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores und mediae sichtbar. Die Stenose des rechten A1-Abschnittes war erneut 76%. Nach einer dreistündigen intrarteriellen Nimodipinbehandlung mit je 1,5 mg/h Nimodipin in die beiden Ae. carotis internae, verringerte sich die Stenose auf 47%. Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten besserten sich nach der Nimodipinbehandlung.

14.1.10 9. intraarterielle Nimodipinbehandlung

10 Tage nach dem Blutungsereignis wurden wieder erhöhte Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. Vasospastische Gefäßabschnitte der Ae. cerebri anteriores und mediae wurden in der daraufhin durchgeführten Angiographie erkennbar. Die intrarterielle Nimodipinbehandlung erfolgte mit je 1,5 mg/h Nimodipin in beide Ae. carotis internae. Nach einer zweistündigen Behandlungsdauer hatte die A1-Stenose rechts einen Wert von 59%. Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten waren verringert.

14.1.11 10. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am selben Tag stiegen die Flusswerte wieder an. Wie zuvor ergab die Angiographie vor der intraarteriellen Nimodipinbehandlung vasospastische Abschnitte der beiden Ae. cerebri anteriores und mediae. Am stärksten war der Vasospasmus wie auch zuvor am A1-Segment der rechten A. cerebri anterior mit einer Stenose von 59%. Nimodipin wurde in die rechte und die linke A. carotis interna mit einer Konzentration von je 1 mg/h verabreicht. Die Nimodipinbehandlung wurde für 2 Stunden und 15 Minuten fortgesetzt. Nach der Behandlung lagen keine zerebralen Vasospasmen mehr vor. Die A1-Stenose war nicht mehr nachweisbar. Die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie besserten sich.

14.1.12 11. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 12. Tag nach der Blutung wurden erneut Flusswerte von über 200 cm/s gemessen. In der daraufhin durchgeführten Angiographie präsentierten sich vasospastische Ae. cerebri anteriores und mediae. Der Durchmesser des A1-Abschnittes der rechten A. cerebri anterior war um 59% verringert. Für 2 Stunden wurde Nimodipin in die beiden Ae. carotis internae mit einer Konzentration von je 2 mg/h appliziert. Die A1-Stenose ging im Laufe dieser 2

Stunden auf 6% zurück. Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flusswerte besserten sich.

14.1.13 12. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am Tag darauf stiegen die Flusswerte erneut auf über 200 cm/s an. Die Angiographie zeigte Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores und mediae. Die Vasospasmen waren am stärksten am A1-Abschnitt der rechten A. cerebri media ausgeprägt. Es lag hier eine 59-prozentige Stenose vor. In die rechte A. carotis interna wurde Nimodipin mit einer Konzentration von 2 mg/h und in die linke A. carotis interna mit einer Konzentration von 1mg/h infundiert. Nach 2 Stunden war die Stenose des A1-Abschnittes rechts auf 6% zurückgegangen. Die Flusswerte besserten sich.

14.1.14 Infarkte

In den während des gesamten Behandlungszeitraumes durchgeführten kraniellen Computertomographien war zu keinem Zeitpunkt ein Infarkt nachweisbar. Auch in der Abschlusscomputertomographie 19 Tage nach der Subarachnoidalblutung war kein Infarkt sichtbar.

14.1.15 Klinisches Ergebnis

Der Patient hatte 30 Tage nach dem Blutungsereignis einen GOS von 3 und einen mRS von 5. Nach 90 Tagen war der GOS noch immer 3, der mRS hatte sich auf 3 gebessert. Ein Jahr nach der Subarachnoidalblutung hatten sich der GOS auf 1 als auch der mRS auf 1 gebessert. Der Patient zeigte somit eine nahezu vollständige neurologische Erholung trotz des schweren Krankheitsverlaufs.

14.2 Patient 2 (Patient mit wirksamer Therapie aber Infarkt)

Es handelt sich bei Patient 2 um eine Frau, bei der es im Alter von 54 Jahren zu einer Subarachnoidalblutung kam. Sie wurde nach einer zweitägigen Versorgung im Krankenhaus Schwabing in die Neurochirurgie des Universitätsklinikums Großhadern verlegt.

14.2.1 Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie

Bei Aufnahme in das Krankenhaus Schwabing bestand bei der Patientin ein GCS von 13 und ein WFNS-Stadium von 2. In der initialen Computertomographie zeigte sich eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung. Es waren weder Infarkte noch ein Liquoraufstau nachweisbar.

14.2.2 Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas

Zwei Tage nach der Blutung wurde im Klinikum Großhadern eine zerebrale Angiographie durchgeführt, in der ein Aneurysma der A. communicans anterior nachgewiesen wurde. Vasospasmen bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht. Das rupturierte Aneurysma der Patientin wurde im Anschluß operativ mit Clips ausgeschaltet.

14.2.3 Weiterer Verlauf

Am 7. Tag nach dem Blutungsereignis kam es bei der Patientin trotz Triple-H-Therapie und Nimodipin i.v. zu einer armbetonten spastischen Hemiparese rechts. Angiographisch wurden daraufhin Vasospasmen festgestellt, die die Ae. cerebri anteriores und mediae und vor allem die Aa. pericallosae betrafen. In der CCT bestand keine sichere Infarktdemarkierung. Die maximale konservative Vasospasmustherapie wurde fortgesetzt. 10 Tage nach der Subarachnoidalblutung kam es zu einer Hemiplegie rechts. Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie von bis zu 200 cm/s in der rechten A. cerebri media wurden gemessen.

14.2.4 Intraarterielle Nimodipinbehandlung

Es wurde daraufhin eine CCT durchgeführt, in der keine Infarkte nachgewiesen werden konnten und eine zerebrale Angiographie, die Vasospasmen der Ae. carotis interna, Ae. cerebri anteriores und mediae und der Ae. cerebelli superiores nachwies. Der am stärksten vasospastisch betroffene Gefäßabschnitt befand sich an der A. carotis interna links mit einer Stenose von 36%. Eine intraarterielle Nimodipinbehandlung wurde begonnen. Es wurden in die beiden Ae. carotis internae je 1 mg/h Nimodipin infundiert. Die Katheter wurden fixiert und die Patientin wurde zurück auf die Station verlegt. Die intraarterielle Nimodipinbehandlung wurde dort für 3 Tage fortgeführt. Nach einem Tag mit intraarterieller Nimodipinbehandlung wurde eine CT-Angiographie der Hirngefäße mit Perfusion durchgeführt, in der sich eine symmetrische Hyperperfusion darstellte. Nach dreitägiger intraarterieller Nimodipintherapie erfolgte eine Kontrollangiographie. Hier

zeigte sich eine weitgehende Rückbildung der Vasospasmen im Bereich der Ae. cerebri mediae und Ae. cerebri anteriores beidseits. Daraufhin wurden die Katheter entfernt und die Punktionsstellen mit Fibrinkleber verschlossen. Nimodipin wurde fortan venös verabreicht.

14.2.5 Infarkt

Zwei Tage später demarkierte sich in der CCT ein frischer Mediateilinfarkt rechts.

14.2.6 Klinisches Ergebnis

30 Tage nach der Subarachnoidalblutung hatte die Patientin einen GOS von 4 und einen mRS von 5. Nach 90 Tagen hatte sich der GOS der Patientin auf 3 und der mRS auf 4 verbessert. Nach einem Jahr hatte die Patientin jeweils einen GOS und mRS von 1 erreicht.

14.3 Patient 3 (Komplikation)

Bei Patient 3 handelt es sich um eine 42-jährige Frau, die am Tag ihrer Subarachnoidalblutung in das Klinikum Großhadern eingeliefert wurde.

14.3.1 Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie

Bei Aufnahme bestand bei der Patientin ein GCS von 14 und ein WFNS von 3. In der CCT wurde eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung nachgewiesen. Es bestand ein deutlicher Liquoraufstau, es demarkierten sich keine Infarkte.

14.3.2 Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas

In der noch am selben Tag durchgeführten zerebralen Angiographie präsentierte sich ein Basilariskopf-Aneurysma. Dieses wurde in dieser Sitzung mit Coils ausgeschaltet.

14.3.3 1. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Noch am gleichen Tag kam es zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie, die sich auch durch eine maximale konservative Therapie nicht absenken ließen. In der daraufhin durchgeführten zerebralen Angiographie wurden Vasospasmen der A. carotis interna links und der Ae. cerebri anteriores und mediae beidseits nachgewiesen. Die linke A. cerebri media wies eine 57-prozentige Stenose auf. Es erfolgte eine intraarterielle Nimodipinbehandlung für eine Stunde. Nimodipin wurde in die beiden Ae. carotis internae mit einer Konzentration von je 1,5 mg/h infundiert. Es liegt

keine Abschlusskontrolle vor. Die Flusswerte besserten sich nach der intraarteriellen Nimodipinbehandlung.

14.3.4 2. intraarterielle Nimodipinbehandlung

9 Tage nach der Subarachnoidalblutung wurden erhöhte Flusswerte von bis zu 200 cm/s in der A. cerebri media links in der Dopplersonographie gemessen. In der CCT demarkierte sich ein Infarkt der A. cerebri posterior links. In der daraufhin vorgenommenen zerebralen Angiographie wurden Vasospasmen der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores beidseits festgestellt. Im M1-Abschnitt der A. cerebri media links bestand eine 67-prozentige Stenose. Eine intraarterielle Nimodipinbehandlung wurde begonnen. Dabei wurden je 1 mg/h Nimodipin in beide Ae. carotis internae infundiert. Die Nimodipingabe wurde für insgesamt 12 Stunden auf Station fortgesetzt. Vor Rückverlegung auf die Station nach einstündiger Nimodipingabe hatte sich die Stenose des M1-Abschnittes auf 19% zurückgebildet. Die auf der Station gemessenen Flusswerte in der Dopplersonographie waren rückläufig.

14.3.5 3. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 12. Tag nach dem Blutungsereignis stiegen die Flusswerte in der rechten A. cerebri media auf 200 cm/s an. Die daraufhin durchgeführte zerebrale Angiographie ergab Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores, der A. cerebri media, der Ae. cerebri posteriores und der A. basilaris. Am rechten A1-Abschnitt der A. cerebri anterior bestand eine 67-prozentige Stenose. Es wurde mit einer intraarteriellen Nimodipinbehandlung begonnen, je 1 mg/h in die beiden Ae. carotis internae und in die linke A. vertebralis. Nach 2 Stunden war die Stenose am rechten A1-Abschnitt auf 7% zurückgegangen. Die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie besserten sich.

14.3.6 Ballonangioplastie

Am 13. Tag nach der Blutung stiegen die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie erneut auf Werte bis zu 200 cm/s an. In der CCT demarkierte sich ein frischer großer Infarkt im Medialstromgebiet rechts. In der Angiographie zeigte sich eine 83-prozentige Stenose der A. cerebri media. Diese wurde mit einem Ballon dilatiert. Danach betrug die Stenose noch 12%.

14.3.7 4. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 14. Tag nach der Subarachnoidalblutung stiegen die Flusswerte unter maximaler konservativer Therapie erneut auf 220 cm/s an. In der Angiographie wurden vasospastische Gefäßabschnitte der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores und mediae sichtbar. Die rechte A. cerebri media wies an anderer Stelle eine Stenose von 60% auf. In beide Ae. carotis internae wurden je 1 mg/h Nimodipin über einen Zeitraum von 1,5 Stunden appliziert. Die Stenose der A. cerebri media ging in dieser Zeit auf 25% zurück. Die Flusswerte besserten sich.

14.3.8 5. intraarterielle Nimodipinbehandlung mit Komplikation

Am 16. Tag nach der Blutung wurden erneut erhöhte Flussgeschwindigkeiten gemessen. Die daraufhin durchgeführte Angiographie ergab Vasospasmen der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores. An der rechten A. carotis anterior bestand eine 63-prozentige Stenose. In die rechte A. carotis interna wurde über einen 5F-Katheter 1,5 mg Nimodipin über einen Zeitraum von 1,5 Stunden appliziert. Die Stenose der A. cerebri anterior ging auf 35% zurück. Bei dieser Behandlung kam es zu einer Dissektion der rechten A. carotis interna. Diese Dissektion wurde mit einem 7/30 mm Wallstent versorgt und mit einem 4,5 Maverick-Ballon nachdilatiert. Die Flusswerte besserten sich.

14.3.9 6. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 19. Tag nach der Subarachnoidalblutung kam es zu einem erneuten Anstieg der Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie. Die Angiographie ergab Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores beidseits. Der A2-Abschnitt der linken A. cerebri anterior hatte eine Stenose von 52%. In die linke A. carotis interna wurde 1,5 mg Nimodipin über einen Zeitraum von 1,5 Stunden infundiert. Danach war die Stenose auf 25% zurückgegangen und die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie besserten sich.

14.3.10 Klinisches Ergebnis

30 Tage nach der Subarachnoidalblutung hatte die Patientin einen GOS von 4 und einen mRS von 5. Nach 90 Tagen hatte sie einen GOS von 3 und einen mRS von 4. Ein Jahr nach der Subarachnoidalblutung hatte die Patientin einen GOS und mRS von jeweils 3.

14.4 Patient 4 (Komplikation)

Bei Patientin 4 handelt es sich um eine 48-jährige Patientin, die am 2. Tag nach ihrer Subarachnoidalblutung in das Universitätsklinikum Großhadern eingeliefert wurde, nachdem sie zuvor im Krankenhaus Schwabing stabilisiert wurde.

14.4.1 Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie

Bei Aufnahme ins Krankenhaus Schwabing bestand bei der Patientin ein GCS von 3 und ein WFNS von 5. In der CCT wurde eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung nachgewiesen, ein deutlicher Liquoraufstau, aber keine Infarkte.

14.4.2 Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas

Am Tag der Aufnahme in Großhadern wurde eine zerebrale Angiographie durchgeführt, in der sich ein Aneurysma der A. communicans posterior links darstellte. In derselben Sitzung wurde dieses Aneurysma endovaskulär durch Coils ausgeschaltet. Es waren zu diesem Zeitpunkt keine zerebralen Vasospasmen nachweisbar.

14.4.3 Intraarterielle Nimodipinbehandlung mit Komplikation

Am 3. Tag nach der Subarachnoidalblutung kam es zu einer generalisierten Flussbeschleunigung von bis zu 200 cm/s in allen hirnversorgenden Gefäßen. Diese besserte sich trotz Triple-H-Therapie und intravenöser Nimodipinbehandlung in den darauffolgenden Tagen nicht. Am 5. Tag nach dem Blutungsereignis demarkierte sich in der CCT kein Infarkt. Am 6. Tag nach der Blutung wurde eine erneute Angiographie durchgeführt. Es zeigten sich Vasospasmen der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores und der A. basilaris. Am A1-Abschnitt der linken A. cerebri anterior bestand eine 71-prozentige Stenose. Eine intraarterielle Nimodipinbehandlung wurde eingeleitet. Dabei wurden je 1 mg/h Nimodipin in die A. carotis interna rechts und links und in die linke A. vertebralis mit Hilfe von Tracker-38-Kathetern infundiert. Diese Behandlung wurde für 5 Tage auf der Station unter ständiger Kontrolle der Dopplerflusswerte fortgeführt. Vor Rückverlegung auf die Station war die Stenose des linken A1-Segmentes auf 47% zurückgegangen. Es kam zu einer Besserung der Flusswerte.

Es kam am vierten Tag der intraarteriellen Nimodipingabe zu einer mydriatischen lichtstarrten Pupille rechts. In der daraufhin durchgeführten Angiographie ergaben sich keine vasospastischen Gefäße, jedoch stellte sich trotz Heparinisierung und ASS-Gabe ein

wandadhärenter Thrombus distal der Spitze des Vertebralkatheters dar. Eine weitere flache Thrombusschicht zeigte sich in der linken A. carotis interna einige Zentimeter unterhalb der Katheterspitze. Alle drei Katheter wurden unter Aspiration entfernt. Aus dem Vertebralkatheter werden mehrere kleine weiße Thrombusfragmente geborgen.

14.4.4 Infarkte

Es demarkierten sich im Verlauf Teilinfarkte der Ae. cerebri mediae beidseits und ein Infarkt der A. cerebri posterior links.

14.4.5 Klinisches Ergebnis

Bei der Patientin kam es im weiteren Verlauf zu einem Multiorganversagen mit Pankreatitis, Leber-, Herz- und Niereninsuffizienz sowie zunehmender respiratorischer Verschlechterung. Die Patientin verstarb 29 Tage nach der Subarachnoidalblutung, das entspricht einem GOS von 5 und einem mRS von 6.

14.5 Patient 5 (Komplikation)

Bei Patient 5 handelt es sich um eine 39-jährige Frau, die einen Tag nach einer Subarachnoidalblutung ins Klinikum Großhadern eingeliefert wurde, nachdem sie zuvor im Krankenhaus Schwabing versorgt wurde.

14.5.1 Aufnahmebefunde und initiale Computertomographie

Bei Aufnahme ins Krankenhaus Schwabing bestand bei der Patientin ein GCS von 6 und WFNS von 5. In der initialen Computertomographie wurde eine Fisher-4-Subarachnoidalblutung nachgewiesen. Es bestand ein deutlicher Liquoraufstau, Infarkte waren nicht nachweisbar.

14.5.2 Initiale Angiographie und Versorgung des Aneurysmas

In der Angiographie, die in Großhadern einen Tag nach dem Blutungsereignis durchgeführt wurde, stellte sich ein Aneurysma der rechten A. carotis interna dar. Dieses wurde endovaskulär durch Coiling ausgeschaltet. Initiale zerebrale Vasospasmen bestanden nicht.

14.5.3 1. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Ab dem 7. Tag nach der Subarachnoidalblutung wurden in der transkraniellen Dopplersonographie erhöhte Flusswerte von bis zu 225 cm/s gemessen. Diese wurden durch eine Triple-H-Therapie und intravenöse Nimodipingabe maximal konservativ behandelt. Am 14. Tag nach der Blutung demarkierte sich in der CCT ein großer Infarkt der A. cerebri media rechts. In der daraufhin durchgeführten zerebralen Angiographie zeigten sich Vasospasmen der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores. Der A1-Abschnitt rechts wies eine 72-prozentige Stenose auf. Die intraarterielle Nimodipinbehandlung wurde über 2 Stunden durchgeführt. Dabei wurden die ersten 30 Minuten je 2 mg/h Nimodipin in die Ae. carotis internae und in die A. vertebralis rechts infundiert. Für die verbleibenden 1,5 Stunden wurden die Nimodipinkonzentrationen auf je 1 mg/h herabgesetzt. Nach der zweistündigen Behandlung ging die A1-Stenose auf 39% zurück.

14.5.4 2. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am Tag darauf wurden wieder erhöhte Flussgeschwindigkeiten von bis zu 200 cm/s in der linken A. cerebri media gemessen. In der Angiographie wurden Vasospasmen der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores nachgewiesen. Der rechte M1-Abschnitt war auf 50% des ursprünglichen Gefäßdurchmessers verengt. Es wurden je 2 mg/h Nimodipin in beide Ae. carotis internae und in die rechte A. vertebralis infundiert. Die Behandlung wurde für 1,5 Stunden fortgesetzt. Es liegt keine Abschlußkontrolle vor. Die Flusswerte besserten sich nach der intraarteriellen Nimodipintherapie.

14.5.5 3. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Am 16. Tag nach der Subarachnoidalblutung stiegen die Flusswerte erneut an, diesmal auf Werte von bis zu 240 cm/s in der linken A. cerebri media. In der Angiographie wurden vasospastische Gefäßabschnitte der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores nachgewiesen. Der M1-Abschnitt der linken A. cerebri media wies eine 45-prozentige Stenose auf. Es wurde eine intraarterielle Nimodipintherapie mit je 1 mg/h Nimodipin in beide Ae. carotis internae und in die linke A. vertebralis begonnen. Die Behandlung wurde für 24 Stunden auf der Station fortgeführt. Vor Rückverlegung auf die Station, nach einer einstündigen Nimodipinbehandlung, war die M1-Stenose auf 27% zurückgegangen. Es kam zu einer Besserung der Dopplerflusswerte.

14.5.6 4. intraarterielle Nimodipinbehandlung

Nach Beendigung der eintägigen intraarteriellen Nimodipinbehandlung kam es erneut zu einem Ansteigen der Flussgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie. Am 18. Tag nach der Subarachnoidalblutung erfolgte eine erneute Angiographie, in der die bekannten Vasospasmen der Ae. carotis internae und der Ae. cerebri anteriores, mediae und posteriores nachgewiesen wurden. Der linke M1-Abschnitt hatte eine Stenose von 55%. In die linke A. carotis communis wurde durch einen 5F-Ballonkatheter 1 mg/h Nimodipin infundiert. Die Behandlung wurde für 24 Stunden auf der Station fortgeführt. Vor Rückverlegung auf die Station, nach einer Stunde intraarteriellem Nimodipin, war die Stenose auf 36% zurückgegangen. Die Dopplerflusswerte normalisierten sich.

14.5.7 5. intraarterielle Nimodipinbehandlung und Komplikation

Die letzte intraarterielle Nimodipinbehandlung erfolgt bei dieser Patientin am 20. Tag nach dem Blutungsereignis. Die Flusswerte waren nach Beendigung der letzten intraarteriellen Nimodipinbehandlung wieder auf Werte von bis zu 275 cm/s in der linken A. cerebri media angestiegen. In einer an diesem Tag durchgeführten CCT demarkierten sich zusätzlich zum bekannten Mediainfarkt rechts ein Infarkt der A. cerebri media links und ein Infarkt der A. cerebri posterior links. In der zerebralen Angiographie wurden Spasmen der A. cerebri anterior links und der A. cerebri media links nachgewiesen. Die linke A. cerebri media zeigte eine 61-prozentige Stenose im M1-Abschnitt. In dieser Angiographiesitzung wurde ein Thrombus in der linken A. carotis interna sichtbar. Bei dem Versuch den Thrombus durch Aspirationsmanöver zu entfernen, kam es zu einer Dissektion der A. carotis interna links. Auf eine Stenteinlegung wurde nach Rücksprache mit der Klinik für Neurochirurgie verzichtet, da die Patientin auf eine vorangegangene Aggrastatgabe mit einer Thrombozytopenie reagierte. Die Vasospasmen wurden jedoch erneut endovaskulär mit Nimodipin behandelt. Es wurde Nimodipin mit einer Konzentration von 1 mg/h in die linke A. carotis interna infundiert. Diese Behandlung wurde auf der Station für 24 Stunden fortgesetzt. Eine Abschlusskontrolle dieser Nimodipinbehandlung liegt nicht vor. Die Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie besserten sich.

14.5.8 Klinisches Ergebnis

30 Tage nach der Subarachnoidalblutung hatte die Patientin einen GOS von 4 und einen mRS von 5. 90 Tage nach der Subarachnoidalblutung hatte sich der Zustand der Patientin

nicht gebessert, der GOS betrug noch immer 4 und der mRS 5. Auch nach einem Jahr hatte die Patientin noch einen GOS von 4 und einen mRS von 5.

IV. Diskussion

1. Demographische Daten

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag in dieser Studie bei $47,6 \pm 10,8$ Jahren. Es besteht kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten, die Nimodipin als Kurzzeit- oder als Langzeitbehandlung erhielten ($p < 0,5$). Nach Literaturangaben liegt der Altersgipfel von Subarachnoidalblutungspatienten zwischen 50 und 60 Jahren [Hop et al. 1997]. Der Altersdurchschnitt der Patienten in dieser Studie liegt unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnittsalter für Subarachnoidalblutungspatienten. Der wahrscheinlichste Grund dafür ist, dass zerebrale Vasospasmen häufiger bei jüngeren Patienten mit Subarachnoidalblutungen auftreten [Charpentier et al. 1999, Rabb et al. 1994, Torbey et al. 2001].

Von den 31 Patienten in dieser Studie waren 21 Frauen und 10 Männer. Es erleiden mehr Frauen Subarachnoidalblutungen als Männer [de Rooij et al. 2007, Suarez et al. 2006]. Dies spiegelt sich in dieser Studie wieder. Es besteht in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung bei Nimodipinkurzzeit- und Nimodipinlangzeitpatienten ($p < 0,5$).

2. Neurologische Aufnahmebefunde

Ein wesentlicher sich auf die Prognose auswirkender Faktor ist der WFNS-Grad bei Aufnahme [Drake 1988]. In dieser Studie hatten 35% der Patienten einen WFNS von 1, 19% einen WFNS von 2, 13% einen WFNS von 3, 3% einen WFNS von 4 und 29% einen WFNS von 5. In einer klinischen Multizenterstudie mit 3567 Patienten, die die Einflussfaktoren auf Infarkte nach Subarachnoidalblutungen untersucht, hatten 38% der Patienten einen WFNS von 1, 31% einen WFNS von 2, 12% einen WFNS von 3 und jeweils 10% einen WFNS von 4 und 5 [Ferguson und Macdonald 2007]. Eine andere Studie mit 1609 Patienten berichtet über einen WFNS-Grad von 1 bei 50% der Patienten und einen WFNS-Grad von 5 bei 15% der Patienten [Oqungbo et al. 2001]. Verglichen mit diesen über 4000 Patienten gibt es in dieser Studie weniger Patienten mit einem WFNS-Grad von 1 oder 2 und mehr Patienten mit einem WFNS von 3, 4 oder 5. Es waren also mehr Patienten der vorliegenden Studie bei Aufnahme somnolent, soporös oder komatös als

in der Literatur beschrieben. Aufgrund dieser Tatsache konnte für unsere Patientengruppe eine im Vergleich zur Literatur schlechtere neurologische Erholung erwartet werden.

3. Aneurysmata

3.1 Lokalisation der Aneurysmata

77% der Patienten dieser Studie hatten ein Aneurysma des vorderen, 13% des hinteren Kreislaufs und 10% der Patienten hatten Aneurysmata sowohl im vorderen als auch im hinteren Kreislauf. Diese Verteilung entspricht im Wesentlichen den Angaben der Literatur. Hier wird für 85-95% der Aneurysmata eine Lokalisation im vorderen und für 5-15% eine Lokalisation im hinteren Stromgebiet angegeben [Rinkel et al. 1998, Krex et al. 2001, Wirth 1986].

3.2 Multiple Aneurysmata

Multiple Aneurysmata lagen bei 19% der Studienpatienten vor. Laut Literatur liegt bei 20-30% der Subarachnoidalblutungspatienten mehr als ein Aneurysma vor [Nehls et al. 1985].

3.3 Behandlung der Aneurysmata

Die Aneurysmata von 52% der Studienpatienten wurden endovaskulär behandelt. Bei 35% erfolgte eine chirurgische Behandlung und bei weiteren 10% wurden die rupturierten Aneurysmata kombiniert endovaskulär und chirurgisch behandelt. Wie ein rupturiertes Aneurysma therapiert wird, ist eine Einzelfallentscheidung, in die viele Faktoren wie das Alter des Patienten, der WFNS-Grad und die Lokalisation und die Größe des Aneurysmas mit einbezogen werden. In den letzten Jahren nahm in den Zentren die Zahl der endovaskulär versorgten Aneurysmata zu.

4. Zeitpunkt der Vasospasmusbehandlung

Bei den Studienpatienten erfolgte die erste Behandlung der zerebralen Vasospasmen im Durchschnitt nach $8,8 \pm 5,1$ Tagen. Dies deckt sich mit Angaben der Literatur, wonach zerebrale Vasospasmen meist 4 bis 14 Tage nach der Subarachnoidalblutung auftreten [van Gijn et al. 2007, Brilstra et al. 2000, Mindea et al. 2006].

5. Effektivität der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen

5.1 Neurologische Symptome

Der zerebrale Blutfluß (CBF) gibt an, wie viel Blut durch eine bestimmte Menge Hirngewebe in einer bestimmten Zeit fließt und wird in ml Blut/100g Hirngewebe/Minute angegeben. Der normale CBF beträgt in der grauen Substanz 50-60ml/100g/min. Areale wie die Basalganglien oder die Kortexoberfläche weisen einen wesentlich höheren CBF auf. Neuronen werden bei einem CBF von $< 10-15$ ml/100g/min in wenigen Minuten irreversibel geschädigt. Um dieses irreversibel geschädigte Gewebe herum befindet sich allerdings oft ein Saum, in dem der CBF durch Kollateralen noch zwischen 10 und 20 ml/100g/min gehalten wird. Neurologische Symptome treten bei einem CBF von < 20 ml/100g/min auf. Wenn sich der CBF in dieser sogenannten Penumbra in einer bestimmten Zeit wieder normalisiert, sind diese neurologischen Symptome allerdings reversibel. Die Zeit, in der eine Normalisierung des CBF in der Penumbra zum Sistieren der neurologischen Symptome führt, beträgt meist einige Stunden [Baron und Moseley 2000].

Im Vorfeld von 23 der 59 Nimodipinbehandlungen in dieser Studie kam es zu durch den zerebralen Vasospasmus hervorgerufenen neurologischen Verschlechterungen der Patienten. Nach 15 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen besserten sich diese Symptome (65%). Biondi et al. untersuchten anhand von 25 Patienten ebenfalls retrospektiv die Behandlung von zerebralen Vasospasmen mittels intraarteriell verabreichtem Nimodipin nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen [Biondi et al. 2004]. Bei diesen 25 Patienten wurden insgesamt 30 Behandlungen durchgeführt. Vor 28 Nimodipinbehandlungen kam es dort zu einer neurologischen Verschlechterung. Diese neurologischen Symptome waren Vigilanzminderungen, Hemiparesen, Dysphasien und eine Monoparese. Nach 19 der 28 Behandlungen besserten sich die Symptome. Eine Studie von Hui und Lau untersuchte ebenfalls eine Behandlung von zerebralen Vasospasmen

durch intraarteriell verabreichtes Nimodipin [Hui und Lau 2005]. In dieser Studie wurden bei 9 Patienten Nimodipinbehandlungen vorgenommen. Diese 9 Patienten wurden alle durch neurologische Defizite im Vorfeld auffällig. Durch die Nimodipinbehandlungen kam es bei diesen Patienten zu einer Besserung der neurologischen Symptome.

In unserer Studie kam es nach 65% der Behandlungen, in deren Vorfeld die Patienten durch neurologische Defizite auffällig wurden, zu einer Besserung der neurologischen Symptome, in der Arbeit von Biondi et al. nach 67% der Behandlungen und in der Studie von Hui und Lau kam es durch die intraarterielle Nimodipintherapie zu einer Besserung der durch den zerebralen Vasospasmus hervorgerufenen neurologischen Defizite in 100% der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen. Betrachtet man die neurologischen Symptome, die in unserer Studie als auch in den Studien von Biondi et al. [Biondi et al. 2004] und Hui und Lau [Hui und Lau 2005] im Durchschnitt nach 77% der Behandlung rückläufig waren, so ist davon auszugehen, dass der CBF in der Penumbra durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen soweit angehoben wurde, dass es zu einem Sistieren der neurologischen Symptome kam. Intraarterielle Nimodipinbehandlungen sind demnach in Bezug auf die neurologischen Symptome effektiv.

5.2 Dopplerflussgeschwindigkeiten

Das am weitesten verbreitete Einsatzgebiet der transkranialen Dopplersonographie ist das Auffinden von zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen [Saqur et al. 2007]. Die Stärke eines zerebralen Vasospasmus wird in der transkranialen Dopplersonographie direkt durch die erhöhten Flussgeschwindigkeiten des Blutes in den verengten Gefäßen erkennbar [Lindegaard et al. 1988]. Die transkraniale Dopplersonographie liefert Informationen über den Grad der Gefäßverengung, die Progression oder Regression des Vasospasmus und kompensatorische Vasodilatationen [Saqur et al. 2007].

In unserer Studie wurden im Vorfeld von 47 der 59 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der transkranialen Dopplersonographie gemessen. Nach 41 Nimodipinbehandlungen (87%) kam es zu einer Besserung der Dopplerflusswerte. Bei Biondi et al. waren in 4 Fällen die Indikationen für die Angiographien auch erhöhte Flusswerte in der Dopplersonographie. Nach 2 Behandlungen mit dieser Indikation kam es hier zu einer Besserung der Flusswerte. Biondi et al. geben auch Auskunft über die Dopplerflussgeschwindigkeiten nach den Behandlungen, deren Indikation nicht in einer

erhöhten Flussgeschwindigkeit bestand. Nach den 30 Behandlungen in der Studie kam es nach 7 zu einer Senkung der Dopplerflussgeschwindigkeit um mindestens 20 cm/s, nach 20 Behandlungen sanken die Flussgeschwindigkeiten nur leicht und nach 3 Behandlungen stiegen die gemessenen Dopplerflusswerte um mehr als 20 cm/s an. Die gemessenen Flussgeschwindigkeiten fielen bei Biondi et al. innerhalb von 24 Stunden nach der intraarteriellen Nimodipintherapie der Vasospasmen auf durchschnittlich 142 ± 31 cm/s. Die Studie von Hui und Lau [Hui und Lau 2005] gibt keine Auskunft über die Flusswerte, die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessen wurden.

Die in der transkraniellen Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten sind in der vorliegenden Studie und bei Biondi et al. [Biondi et al. 2004] nach 86% der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen, in deren Vorfeld erhöhte Flussgeschwindigkeiten gemessen wurden, regredient. Intraarterielle Nimodipinbehandlungen von zerebralen Vasospasmen sind somit in Bezug auf die dopplersonographisch messbaren Flussgeschwindigkeiten effektiv.

5.3 *Angiographische Befunde*

In unserer Studie kam es durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen im Durchschnitt zu einer Besserung der Stenose um $38,2 \pm 17,9$ Prozentpunkte. Die Unterschiede bezüglich der Besserung der Stenose durch die intraarterielle Nimodipingabe um Prozentpunkte bei Nimodipinkurz- und Langzeitbehandlungen sind statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$). Wir haben in unserer Studie die Vasospasmen in 4 Grade eingeteilt: Stenosen von $< 25\%$, $25 - 50\%$, $50 - 75\%$ und $> 75\%$. Im Durchschnitt kam es bei den in dieser Studie beschriebenen intraarteriellen Nimodipinbehandlungen zu einer Besserung von $1,4 \pm 0,8$ angiographischen Graden. Bei den insgesamt 59 Nimodipinbehandlungen führten 5 (8%) zu keiner Besserung angegeben in angiographischen Graden, mit 23 Behandlungen (39%) konnte eine Besserung um einen Grad erreicht werden, mit 21 Behandlungen (36%) eine Besserung um 2 Grade und mit 3 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen (5%) wurde eine Besserung um 3 angiographische Grade erreicht. Bei 7 Behandlungen liegt keine Abschlußkontrolle vor (12%). Die Besserung nach intraarterieller Nimodipinbehandlung angegeben in angiographischen Graden zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nimodipinkurz- und Langzeitbehandlungen ($p < 0,5$). Hui und Lau beschrieben in ihrer Studie eine durchschnittliche Besserung des Gefäßdurchmessers um 66,6%. Biondi et al. teilten die in ihrer Studie aufgetretenen

Stenosen in 3 Grade ein. Der Vasospasmus wurde als mild bezeichnet, wenn eine Stenose von weniger als 25% vorlag, als moderat, wenn eine Stenose von 25 – 50% vorlag, und einen Vasospasmus nannten sie schwerwiegend, wenn die Stenose größer als 50% war. Eine Verbesserung von zwei Graden bedeutet hier, dass die Stenose von > 50% auf < 25% zurückgegangen sein muß. In zwei der Behandlungsfälle kam es dort zu einer exzellenten Besserung, was eine Normalisierung des Gefäßkalibers oder eine Verbesserung um zwei angiographische Grade bedeutet. In 11 Behandlungsfällen konnten Biondi et al. eine Besserung der zerebralen Vasospasmen von einem angiographischen Grad durch die intraarterielle Nimodipinbehandlung feststellen. Es kam hier bei 7% der Behandlungsfälle zu einer Besserung um zwei angiographische Grade und bei 37% der Behandlungsfälle zu einer Besserung um einen angiographischen Grad. Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls intraarterielle Nimodipinbehandlungen von zerebralen Vasospasmen, die durch Subarachnoidalblutungen hervorgerufen wurden [Oran und Cinar 2007]. Es wurden hier initiale Vasospasmen von 10 Patienten behandelt, die während der endovaskulären Versorgung der rupturierten Aneurysmata auffielen. In dieser Studie von Oran und Cinar wurden die Vasospasmen wie in der Studie von Biondi et al. in mild, moderat und schwerwiegend eingeteilt. Mit 7 Behandlungen wurde eine Besserung um 2 angiographischen Grade erreicht und mit 3 Behandlungen eine Besserung um einen angiographischen Grad. Eine Studie mit experimentell herbeigeführten Subarachnoidalblutungen an Kaninchen untersuchte ebenfalls die intraarterielle Gabe von Nimodipin zur Behandlung von zerebralen Vasospasmen [Murat et al. 2005]. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass intraarteriell verabreichtes Nimodipin bei zerebralen Vasospasmen effektiv ist, auch effektiver als intraarteriell appliziertes Papaverin. Diese Studie und die Studien von Biondi et al. [Biondi et al. 2004], Hui und Lau [Hui und Lau 2005], Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007] und Murat et al. [Murat et al. 2005] konnten angiographische Erfolge mit einer intraarteriellen Nimodipintherapie bei zerebralen Vasospasmen vorweisen. Die angiographischen Ergebnisse, die Rückschlüsse auf eine zumindest kurzfristige Effektivität zulassen, bestätigen die Effektivität von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen.

5.4 Effektivität von Nimodipinwiederholungsbehandlungen

5.4.1 Neurologische Symptome und Dopplerflussgeschwindigkeiten

Nach 6 der 7 Nimodipinerstbehandlungen, deren Indikationen eine neurologische Verschlechterung war, kam es zu einer Besserung (86%). Nach 2 der 3 Nimodipinwiederholungsbehandlungen, deren Indikationen neurologische Verschlechterungen waren, kam es zu einer Besserung der neurologischen Symptomatik (67%).

Für 9 Nimodipinerstbehandlungen war die Indikation eine Dopplerflussbeschleunigung. Nach 7 Nimodipinerstbehandlungen verlangsamten sich die Dopplerflussgeschwindigkeiten (78%). Mit allen 25 Nimodipinwiederholungsbehandlungen, deren Indikationen erhöhte Dopplerflusswerte waren, konnten rückläufige Dopplerflussgeschwindigkeiten erreicht werden (100%).

Für 8 Nimodipinerstbehandlungen bestand die Indikation für die Spasmolyse in einer Kombination aus neurologischen Symptomen und erhöhten transkraniellen Dopplerflusswerten. Mit 3 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen konnte eine Besserung sowohl der neurologischen Symptome als auch der Dopplerflusswerte erreicht werden (38%). Nach weiteren 3 Behandlungen verlangsamten sich die Flussgeschwindigkeiten (38%). Nach einer Behandlung besserten sich die neurologischen Symptome (13%) und nach einer Nimodipinbehandlung kam es weder zu einer Besserung der Dopplerwerte noch der neurologischen Symptome (13%). Für 5 Nimodipinrebehandlungen war die Indikation eine Kombination aus erhöhten Flussgeschwindigkeiten und neurologischen Symptomen. Nach 2 Behandlungen besserten sich beide Faktoren (40%). Nach jeweils einer Nimodipintherapie kam es zu einer Verlangsamung der Dopplerflussgeschwindigkeiten (20%) und zur Verbesserung einer neurologischen Symptomatik (20%). Durch eine Behandlung konnte weder eine Besserung der Dopplerflusswerte noch der neurologischen Symptome erreicht werden (20%).

In der Studie von Biondi et al. wird von 5 Nimodipinwiederholungsbehandlungen berichtet [Biondi et al. 2004]. Nach allen 5 Behandlungen kam es zu einer Besserung der Dopplerflusswerte. Jedoch konnte durch Nimodipinwiederholungsbehandlungen im Gegensatz zu unserer Studie keine Besserung der neurologischen Symptomatik erreicht werden [Biondi et al. 2004].

Hui und Lau berichten in ihrer Studie von einer intraarteriellen Nimodipinwiederholungsbehandlung [Hui und Lau 2005]. Es bestanden dort keine

Unterschiede hinsichtlich der angiographischen Verbesserung und der neurologischen Erholung nach der Nimodipinerst- und der Wiederholungsbehandlung [Hui und Lau 2005].

5.4.2 *Angiographische Ergebnisse*

Die Stenosegrößen in Prozent unterscheiden sich nach den 26 Nimodipinerstbehandlungen und den 33 Wiederholungsbehandlungen in dieser Studie nicht signifikant ($p < 0,5$). Nach den ersten intraarteriellen Nimodipinbehandlungen besserten sich die Stenosen in der vorliegenden Studie um $40,3 \pm 21,6$ Prozentpunkte. Insgesamt wurde durch die 33 Nimodipinwiederholungsbehandlungen eine Besserung der Stenosen um $36,8 \pm 14,9$ Prozentpunkte erzielt. Der Unterschied zwischen den Besserungen der Stenosen bei den Erst- und Wiederholungsbehandlungen in Prozentpunkten ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$). Durch die intraarteriellen Nimodipinerstbehandlungen kam es zu einer Besserung der stenosierte Gefäßabschnitte um $1,4 \pm 0,9$ angiographische Grade. Insgesamt betrug die Besserung der Stenosen bei Wiederholungsbehandlungen $1,5 \pm 0,6$ angiographische Grade. Die Besserung durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen in angiographischen Graden unterscheidet sich hinsichtlich Erst- und Wiederholungsbehandlungen in der vorliegenden Studie statistisch nicht signifikant ($p < 0,5$).

In der Studie von Biondi et al. wurde mit den 5 Nimodipinwiederholungsbehandlungen entgegen den Ergebnissen unserer Studie nur eine Besserung der Befunde von unter einem angiographischen Grad erreicht [Biondi et al 2004].

Hui und Lau berichten über eine angiographische Besserung, bei der in ihrer Studie besprochenen Nimodipinwiederholungsbehandlung, die sich nicht von der Nimodipinerstbehandlung unterscheidet [Hui und Lau 2005].

5.4.3 *Beurteilung der Effektivität von Nimodipinwiederholungsbehandlungen*

In der vorliegenden Studie ergab sich für die Wiederholungsbehandlungen, hinsichtlich der neurologischen Symptomatik, der Dopplerflussgeschwindigkeiten und der angiographischen Beurteilung der Stenosen, eine sich nicht gegenüber den Erstbehandlungen unterscheidende Wirkung. In der Studie von Hui und Lau wird von einer Nimodipinwiederholungsbehandlung, mit der ebenfalls gleiche Ergebnisse hinsichtlich neurologischer Symptomatik, Dopplerflussbeschleunigung und angiographischen Ergebnissen wie mit den Nimodipinerstbehandlungen erzielt wurden, berichtet [Hui und Lau 2005]. Demnach ist anzunehmen, dass wiederholte intraarterielle

Nimodipinbehandlungen effektiv sind. Die Studie von Biondi et al. ergab allerdings für die dort besprochenen 5 Nimodipinwiederholungsbehandlungen keine Besserung von neurologischen Symptomen und angiographisch nur einen schwachen Rückgang der Stenosen [Biondi et al. 2004]. Die Dopplerflusswerte waren hingegen auch in dieser Studie nach den Wiederholungsbehandlungen rückläufig [Biondi et al. 2004].

Dass Nimodipinwiederholungsbehandlungen effektiv sind ist anzunehmen. Jedoch ist eine abschließende Beurteilung der Effektivität von Nimodipinwiederholungsbehandlungen, aufgrund der geringen Fallzahlen und den unterschiedlichen Methoden der vorliegenden und der besprochenen Studien, nur schwer möglich.

5.5 *Infarkte*

Keine der bisher erwähnten Nimodipinstudien [Biondi et al 2004, Hui und Lau 2005, Oran und Cinar 2007] gibt Auskunft über die Infarktrate nach den intraarteriellen Nimodipinbehandlungen.

Studien, die für die Diagnose von Infarkten nach Subarachnoidalblutungen Magnetresonanztomographen nutzten, haben wesentlich höhere Infarktraten bei Subarachnoidalblutungspatienten zum Ergebnis als Studien, die für diese Diagnosestellung Computertomographen verwenden.

Kivisaari et al. fanden bei 81% von 104 Patienten mit vorangegangenen Subarachnoidalblutungen, deren rupturierte Aneurysmata operativ durch Clips versorgt worden waren, Infarkte in magnetresonanztomographischen Aufnahmen [Kivisaari et al. 2001]. Eine weitere Studie, in der eine magnetresonanztomographische Bildgebung zur Infarkt diagnosestellung genutzt wurde, ergab eine Infarktrate von 52,5% der Subarachnoidalblutungspatienten [Weidauer et al. 2007]. Infarkte, die im Rahmen einer operativen Versorgung der Aneurysmata entstanden, wurden in dieser Studie ausgeschlossen. In einer prospektiven, 125 Patienten umfassenden Studie, in der die Inzidenz von asymptomatischen und symptomatischen Infarkten durch zerebrale Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen untersucht wurde, hatten 90% der Patienten mit DINDs (delayed ischemic neurological deficits) Infarkte sichtbar in magnetresonanztomographischen Aufnahmen, die durch zerebrale Vasospasmen verursacht wurden [Shimoda et al. 2001]. Infarkte, die durch die Clip-Operationen der rupturierten Aneurysmata entstanden, wurden ausgeschlossen. Computertomographische Aufnahmen machten diese Infarkte in 74% der Fälle sichtbar.

Studien, die Computertomographen zur Diagnosestellung von Infarkten verwendeten, ergaben Infarktraten bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen von 24 – 39% [Andaluz et al. 2002, Dawkins et al. 2007, Hijdra et al. 1986, Hirashima et al. 1995, Forsell et al. 1995, Rabinstein et al. 2005]. In der Studie von Rabinstein et al. [Rabinstein et al. 2005], die eine Infarktrate von 39% nach Subarachnoidalblutungen ergab, wurden perioperative Infarkte ausgeschlossen. In einer Multizenterstudie hatten 45% von 2741 Patienten mit symptomatischen Vasospasmen, deren Aneurysmata chirurgisch therapiert wurden, 6 Wochen nach der Subarachnoidalblutung sichtbare Infarkte auf computertomographischen Aufnahmen [Ferguson und Macdonald 2007]. Perioperative Infarkte wurden hier allerdings nicht ausgeschlossen.

In der vorliegenden Studie traten bei insgesamt 21 von 26 Nimodipinpatienten Infarkte auf (81%). Bei 6 dieser Patienten traten die Infarkte perioperativ auf (23%). Bei einer Patientin kam es 9 Tage nach Beendigung der Nimodipintherapie zu einer Stentthrombose mit nachfolgendem Infarkt (4%). Schließt man diesen Fall und die perioperativen Infarkte aus, so verbleiben 14 von 26 Patienten, deren Infarkte durch zerebrale Vasospasmen bedingt sein könnten (54%). Bei 3 dieser Patienten bestanden bereits vor Beginn der 1. intraarteriellen Nimodipintherapie Infarkte, die durch zerebrale Vasospasmen verursacht worden sein könnten (12%). Bei 11 Patienten trat der Infarkt entweder zwischen den einzelnen intraarteriellen Nimodipinbehandlungen oder nach deren Beendigung auf (42%). In der vorliegenden Studie wurde bei 18 der 26 Nimodipinpatienten (69%) eine computertomographische Infarktbildgebung und bei 8 Patienten (31%) eine magnetresonanztomographische Darstellung genutzt.

Bei den 9 Nimodipinlangzeitpatienten traten bei 7 Patienten (78%) Infarkte auf, die nicht perioperativ bedingt waren. Bei den 17 Nimodipinkurzzeitpatienten war dies bei 8 Patienten der Fall (47%). Schließt man die Patientin mit der Stentthrombose 9 Tage nach Beendigung der intraarteriellen Nimodipintherapie aus, so erlitten 7 der 17 Nimodipinkurzzeitpatienten Infarkte, die nicht perioperativ entstanden (41%).

Symptomatische zerebrale Vasospasmen sind mit einer höheren Infarktrate vergesellschaftet [Ferguson und Macdonald 2007]. Von den insgesamt 59 intraarteriellen Nimodipinbehandlungen wurden bei 39% symptomatische Vasospasmen behandelt. Insgesamt traten bei 16 der 26 Nimodipinpatienten im Verlauf der teilweise mehrzeitigen intraarteriellen Nimodipinbehandlungen symptomatische Vasospasmen auf (62%). Von diesen 16 Patienten erlitten 9 Patienten Infarkte (56%). Wird wiederum die Patientin mit der Stentthrombose 9 Tage nach Beendigung der intraarteriellen Nimodipintherapie

ausgeschlossen, so erlitten 8 der 16 Patienten, die unter symptomatischen zerebralen Vasospasmen litten, einen Infarkt (50%). Die Patienten allerdings, die sich durch die zerebralen Vasospasmen nicht neurologisch verschlechterten, waren alle intubiert. Die eigentliche Rate von Patienten mit symptomatischen Vasospasmen ist für die Patienten in der vorliegenden Studie daher nicht zu ermitteln.

Verglichen mit den Infarktraten von Shimoda et al. [Shimoda et al, 2001], die bei Patienten mit DINDs Infarkte, die auf zerebrale Vasospasmen zurückzuführen sind, in 90% der Fälle in magnetresonanztomographischen Aufnahmen fanden und diese in 74% der ebenfalls durchgeführten computertomographischen Aufnahmen nachweisen konnten, ist die Infarktrate der Patienten in dieser Studie wesentlich geringer. 50% der Nimodipinpatienten der vorliegenden Studie mit symptomatischen zerebralen Vasospasmen erlitten Infarkte, die nicht perioperativ bedingt waren. Bei Patienten deren neurologischer Status schwer zu erheben war, halfen sich Shimoda et al. bei der Diagnose von DINDs mit einer Kombination aus klinischer Beurteilung, Dopplerflussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie und zerebralen Angiographien. Alle Patienten der vorliegenden Studie, die im Vorfeld der endovaskulären Vasospasmusbehandlungen nicht neurologisch auffällig wurden, waren intubiert und hatten erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie.

In einer Studie von Ferguson und Macdonald haben 45% der Patienten mit symptomatischen Vasospasmen Infarkte [Ferguson und Macdonald 2007]. In der Studie von Ferguson und Macdonald fallen in die Patientengruppe mit „symptomatischen“ Vasospasmen allerdings auch Patienten, die zwischen Tag 5 und 12 nach der Subarachnoidalblutung eine Progredienz der Kopfschmerzen erlitten, subfebrile Temperaturen oder Nackensteifigkeit zeigten. Diese Patientengruppe wird demnach weiter gefasst als die Patientengruppe mit symptomatischen Vasospasmen in der vorliegenden Studie, da Patienten mit den oben genannten Symptomen hier nicht in diese Patientengruppe fallen. Die Infarktrate der Nimodipinpatienten mit symptomatischen Vasospasmen liegt in der vorliegenden Studie bei 50%. Die Infarktrate wurde in der Studie von Ferguson und Macdonald mit computertomographischen Aufnahmen ermittelt und schließt Infarkte aller Ursachen mit ein [Ferguson und Macdonald 2007].

Insgesamt fällt jedoch auf, dass der Infarktnachweis in den zitierten Studien uneinheitlich, d. h. mit verschiedenen Methoden und zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt wurde. Die Studien sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Eine abschließende Aussage wäre hier nur durch prospektive randomisierte Therapiestudien erreichbar.

6. Durchführung von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen

6.1 Dauer der Nimodipinbehandlungen

In der vorliegenden Studie beträgt die mittlere Behandlungsdauer $15,2 \pm 36,0$ Stunden. Die hohe Standardabweichung kommt durch die in dieser Studie beschriebenen Nimodipinkurz- und Langzeitbehandlungen zustande. Die Behandlungsdauer der Kurzzeittherapien beläuft sich auf $2,0 \pm 1,3$ Stunden. Die Dauer der Behandlungen in den Nimodipinstudien von Biondi et al. [Biondi et al. 2004] und Hui und Lau [Hui und Lau 2005] sind mit 10 bis 30 Minuten wesentlich kürzer. Bei Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007] dauerte eine intraarterielle Nimodipinbehandlung 1-2 Stunden. Alle Studien inklusive der vorliegenden berichten über angiographische Erfolge nach den Nimodipinbehandlungen. Bei unseren Studienpatienten konnten allerdings angiographisch sichtbare Erfolge der Vasospasmustherapie in seltenen Fällen mit einer Behandlungsdauer von wenigen Minuten erreicht werden. Dies kann an den höheren Nimodipinkonzentrationen liegen, die in den Studien von Biondi et al. und Hui und Lau verabreicht wurden.

Die Dauer einer Nimodipinbehandlung scheint Auswirkungen auf deren Wirksamkeit zu haben. So haben in dieser Studie Nimodipinkurzzeitbehandlungen mit einer Dauer von weniger als 1,5 Stunden zu einer Besserung der Stenosen um $1,0 \pm 0,7$ angiographische Grade geführt bzw. zu einer Besserung um $36,0 \pm 16,2$ Prozentpunkte. Bei Nimodipinbehandlungen mit einer Dauer von 1,5 und 2 Stunden hatten die Behandlungen eine Besserung um $1,5 + 0,6$ angiographische Grade und $40,8 \pm 16,5$ Prozentpunkte zum Ergebnis. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2,5 Stunden bei Nimodipinkurzzeitbehandlungen besserten sich die Stenosen um $1,9 \pm 0,7$ angiographische Grade und um $42,0 \pm 19,2$ Prozentpunkte. Je länger eine Nimodipinkurzzeitbehandlung dauerte, desto größer war auch deren positive Wirkung auf die Stenosen.

Die Dauer der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen sollte von der Schwere der zerebralen Vasospasmen, der Anzahl der zu behandelnden vasospastischen Gefäßgebiete, der Anzahl der verwendeten Katheter, den Nimodipinkonzentrationen und dem Therapiefortschritt während der Behandlung abhängig gemacht werden. Die Behandlungsdauer sollte nach unseren Ergebnissen in der Regel etwa 2 Stunden betragen. Bedacht werden sollte auch, dass die Zeit, die Neuronen mit einem herabgesetzten CBF überleben können, sehr begrenzt ist. Eine Langzeitbehandlung von Vasospasmen durch intraarteriell platzierte Katheter sollte als ein individueller Therapieversuch in die

Entscheidungsfindung miteinbezogen werden, da durch die kontinuierliche Nimodipingabe ein eventuelles Überschreiten der Zeit, die Neuronen mit einem niedrigen CBF überleben können, verhindert werden kann. Mit fortschreitender Zeit dehnt sich das Infarktareal auf Kosten der Penumbra aus.

6.2 Nimodipindosen- und konzentrationen

6.2.1 Nimodipinkonzentrationen

Die verabreichte Gesamtkonzentration von Nimodipin beträgt in unserer Studie $2,3 \pm 0,8$ mg/h pro Nimodipinbehandlung. Während der Langzeitbehandlungen wurden $1,9 \pm 0,8$ mg/h Nimodipin infundiert. In den Kurzzeitbehandlungen betrug die verabreichte Nimodipinkonzentration $2,5 \pm 0,8$ mg/h. Bei Biondi et al. [Biondi et al. 2004] werden pro Behandlung 6 mg/h Nimodipin verabreicht, bei Hui und Lau [Hui und Lau 2005] 8-16 mg/h und bei Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007] werden pro Nimodipinbehandlung im Durchschnitt 1,3 mg/h Nimodipin intraarteriell appliziert.

6.2.2 Nimodipindosen

Die Nimodipindosen pro Behandlung betragen in unserer Studie $32,3 \pm 80,1$ mg. Während der Nimodipinlangzeitbehandlungen wurden $139,0 \pm 134,8$ mg appliziert. Für die Nimodipinkurzzeitbehandlungen ergibt sich eine Nimodipindosis pro Behandlung von $5,1 \pm 4,2$ mg. In der Studie von Biondi et al. [Biondi et al. 2004] liegt die Nimodipindosis pro Patient etwa bei 5 mg. Bei Hui und Lau [Hui und Lau 2005] beträgt die Gesamtdosis Nimodipin pro Patient etwa 2 mg. Bei Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007] wurde den Patienten zu Beginn der Behandlung ein Nimodipinbolus von 1 – 2 mg verabreicht und danach wurden 0,75 – 2 mg Nimodipin über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden mit Hilfe eines Perfusors infundiert. Die Gesamtdosis pro Patient beträgt hier etwa 3 mg.

Pro Gefäßgebiet wurde in unserer Studie eine Nimodipindosis von $18,6 \pm 53,5$ mg verabreicht. In den Langzeitbehandlungen waren es $83,3 \pm 99,4$ mg, und in den Kurzzeitbehandlungen wurden pro Gefäßgebiet $3,0 \pm 2,0$ mg Nimodipin appliziert. Bei Biondi et al. [Biondi et al 2004] wurden pro Gefäßgebiet 1 – 3 mg appliziert. Hui und Lau [Hui und Lau 2005] berichten von 2 mg Nimodipin pro Gefäßgebiet und bei Oran et al. wurden pro Gefäßgebiet etwa 3 mg Nimodipin verabreicht.

Zwar unterscheiden sich die Behandlungsdauer und die verabreichten Nimodipinkonzentrationen in den Nimodipinstudien sehr, die Gesamtdosen pro Patient gleichen sich in den Studien allerdings wieder an.

6.3 Katheter und Gefäße für Nimodipingabe

Für die in unserer Studie durchgeführten Nimodipinlangzeitbehandlungen wurde in 2 Fällen ein 5F-Katheter genutzt und Mikrokatheter für die restlichen Langzeitbehandlungen. Für die Nimodipinkurzzeitbehandlungen wurden in 29 Behandlungen 5F-Envoy-Katheter, in 6 Fällen 5F-Diagnostikkatheter und bei 5 Behandlungen 6F-Envoykatheter verwendet. Während der restlichen Kurzzeitbehandlungen erfolgte die Nimodipingabe über Mikrokatheter. Bei der Nimodipingabe in die A. vertebralis wurde in 42% der Fälle ein Mikrokatheter genutzt. Die Applikation von Nimodipin in die A. carotis interna erfolgte in unserer Studie bei 31% durch einen Mikrokatheter. Für die einmaligen Nimodipingaben in die A. cerebri media und A. carotis communis wurden ein Mikrokatheter und ein 5F-Katheter genutzt. Bei Biondi et al. [Biondi et al 2004][116] wurde Nimodipin bei 20 Behandlungen in eine A. carotis interna infundiert, bei jeweils 4 Behandlungen in die Ae. carotis internae beidseits und in die Ae. carotis internae beidseits und zusätzlich in eine A. vertebralis. Bei 2 Behandlungen erfolgte bei Biondi et al. die Nimodipingabe ausschließlich in eine A. vertebralis. Nimodipin wurde dort durch einen 4F- oder 5F-Katheter verabreicht. In der Studie von Hui und Lau [Hui und Lau 2005][118] erfolgte die Nimodipingabe durch einen 5F-Katheter oder einen Mikrokatheter, wenn Nimodipin in die A. carotis interna appliziert wurde. Ein Mikrokatheter wurde dort bei einer Nimodipingabe in die A. vertebralis, den A1-Abschnitt und M1-Abschnitt verwendet. Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007][138] beschreiben eine Nimodipingabe in die Ae. carotis internae und A. vertebralis, wobei die Nimodipingabe durch einen 6F-Führungskatheter erfolgte.

7. Gefahren bei einer intraarteriellen Nimodipinbehandlung

7.1 Katheterassoziierte Gefahren

Die in unserer Studie aufgetretenen Komplikationen bei den intraarteriellen Nimodipintherapien wurden alle durch Katheter hervorgerufen.

Es handelt sich einmal um Thrombembolien bei einer Langzeitbehandlung als Folge katheterassoziiierter Thromben, wodurch es zu Infarkten beider Ae. cerebri mediae und der linken A. cerebri posterior kam. Die Patientin starb am 29. Tag nach der Subarachnoidalblutung (Patientenbeispiel 4). Da bei Langzeitbehandlungen das Katheterfremdmaterial länger in den Gefäßen verbleibt, scheint es möglich zu sein, dass vor allem thromboembolische Komplikationen häufiger auftreten. Handelt es sich jedoch um einen zerebralen Vasospasmus, der nach kurzzeitigen intraarteriellen Nimodipinbehandlungen schnell wieder auftritt, so muss ein Abwiegen zwischen der möglichen Gefahr einer Langzeitnimodipinbehandlung und den häufigeren Kurzzeitbehandlungen erfolgen. Häufige endovaskuläre Behandlungen bei rezidivierenden Vasospasmen gehen mit einer schlechteren neurologischen Erholung einher [Andaluz et al. 2002]. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand der interventionellen Neuroradiologie sind katheterassoziierte Thrombenbildungen durch die passagere Gabe von hochdosierten Thrombozytenaggregationshemmern zuverlässig vermeidbar (z. B. ASS + Plavix oder Aggrastad i.v.). Dies ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit noch nicht erfolgt, sollte aber in Zukunft durchgeführt werden.

Bei den beiden anderen in dieser Studie aufgetretenen Komplikationen handelt es sich um Dissektionen, in beiden Fällen der A. carotis interna. Eine Patientin hatte nach einem Jahr einen GOS von 4 (Patientenbeispiel 5) und die andere Patientin einen GOS von 3 (Patientenbeispiel 3). Dissektionen treten bei Angiographien mit einer Häufigkeit von < 0,5% auf [Shimoda et al. 2001]. Risikofaktoren dafür sind durch Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperglycerinämie und Nikotin vorgeschädigte Gefäße [Willinsky et al. 2003, Dion et al. 1987, Mani und Eisenberg 1978]. Vor allem Hypertonie ist auch ein Risikofaktor für aneurysmatische Subarachnoidalblutungen [Feigin et al. 2005]. Katheter können entweder direkt die gesunde Gefäßwand verletzen oder zur Ruptur von artherosklerotischen Plaques führen [Dawkins et al. 2007]. Dies wiederum kann zu Dissektionen der Gefäßwand oder zu Embolisationen durch Thromben oder atherosklerotischen Plaques führen. Es ist davon auszugehen, dass erfahrene Operateure

die niedrigste Rate solcher Komplikationen vorweisen können [Dawkins et al. 2007]. Es muß vor einer intraarteriellen Nimodipinbehandlung eine Abwägung des Risikos eines neuen Infarktes oder einer Vergrößerung des Infarktareals, das bei gegenüber konservativer Therapie resistenten Vasospasmen sehr hoch ist, und eventuell auftretenden Komplikationen erfolgen.

7.2 *Gefahren durch lokale Nimodipinwirkungen*

Ein Inhaltsstoff von Nimotop ist Ethylalkohol. Ethylalkohol verursacht in hohen Konzentrationen (98%) Angionekrosen [Yakes et al. 1997]. Dieser Effekt wird zur Behandlung von arteriovenösen Malformationen genutzt. Diese lokale Alkoholwirkung muss bei der intraarteriellen Nimodipingabe bedacht werden. Ein ml Nimotop enthält 0,185 g Alkohol. Weder in unserer Studie noch in anderen Studien [Biondi et al. 2004, Hui und Lau 2005, Oran und Cinar 2007], die sich mit der intraarteriellen Gabe von Nimodipin beschäftigten, wurden solche Komplikationen beobachtet. Die in den Studien verwendeten Nimodipindosen und die langsamen Infusionen verursachen keine Gefäßschäden. Die Nimodipin- und Ethylalkoholkonzentrationen sind dafür zu gering.

7.3 *Gefahren durch systemische Nimodipinwirkungen*

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Nimodipin sind Hypotonie und Bradykardie [Treggiari-Vezi et al. 2001]. Während der Nimodipinbehandlungen in unserer Studie fand ein Monitoring des Blutdrucks und der Herzfrequenz statt. Es konnte kein signifikantes Absinken des Blutdruckes oder der Herzfrequenz während der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen festgestellt werden. Hui und Lau berichten von einem Auftreten ventrikulärer ektopischer Herzschläge, wobei nicht geklärt ist, ob es sich dabei um eine Komplikation der Nimodipinbehandlung oder um einen Zufallsbefund handelt [Hui und Lau 2005]. Oran und Cinar beschreiben ein Absinken des Blutdruckes bei zwei Patienten um 15 mmHg während der Verabreichung von jeweils 1 und 2mg Nimodipin als Bolus [Oran und Cinar 2007]. Daraufhin stoppten sie die manuelle Nimodipingabe für weniger als 3 Minuten und der Anästhesist erhöhte die intravenöse Flüssigkeitsgabe.

Die systemischen Nebenwirkungen einer intraarteriellen Nimodipintherapie scheinen gering zu sein. Ein Monitoring der Herzfrequenz und des Blutdruckes ist obligat. Die Gabe von Nimodipin als Bolus sollte nicht erfolgen.

8. Auswirkungen von intraarteriellen Nimodipintherapien auf das klinische Ergebnis

In einer 3567 Patienten umfassenden prospektiven Multizenterstudie zur Entwicklung einer Gradingsskala, die die Abschätzung der neurologischen Erholung nach Subarachnoidalblutungen erleichtern soll, wurde für diese Patienten das klinische Ergebnis für 3 Monate nach dem Blutungsereignis erhoben [Rosen und Macdonald 2004]. Genutzt wurde dabei der Glasgow Outcome Score. In dieser Studie von Rosen et al. hatten nach 3 Monaten 41% der Patienten einen GOS von 1 oder 2. Von den Nimodipinpatienten unserer Studie hatten dies 42% erreicht. Beachtet man hierbei, dass die Patienten unserer Studie schwere Komplikationen durch zerebrale Vasospasmen hatten, und in der großen Studie von Rosen und Macdonald eine übliche Komplikationsverteilung unter den Studienpatienten vorlag, so ist von einer positiven Wirkung der intraarteriellen Nimodipintherapie auf das klinische Ergebnis nach 3 Monaten auszugehen. Weiterhin wirkt sich ein hoher WFNS-Grad bei Aufnahme negativ auf die neurologische Erholung aus [Rabinstein et al 2004]. In der vorliegenden Studie waren überdurchschnittliche viele Patienten bei Aufnahme somnolent, soporös oder komatös. Dies spricht ebenfalls für eine positive Auswirkung von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen auf das klinische Ergebnis.

In der Nimodipinstudie von Biondi et al. [Biondi et al. 2004] hatten nach 3-6 Monaten 72% der Patienten einen GOS von 1 oder 2 und einen entsprechenden mRS von 0-2. Dies ist ein viel höherer Prozentsatz als in unserer Studie oder der großen Outcomestudie von Rosen und Macdonald [Rosen und Macdonad 2004]. Ein Grund dafür könnte sein, dass das klinische Ergebnis hier für 3-6 Monate nach dem Blutungsereignis erhoben wurde. Genauere Angaben zum Zeitpunkt werden nicht gemacht. In der Studie von Oran und Cinar [Oran und Cinar 2007] wird das klinische Ergebnis anhand der modified Rankin Scale erhoben. Für die in dieser Studie besprochenen 10 Patienten wird das klinische Ergebnis für unterschiedliche Zeitpunkte nach der Subarachnoidalblutung angegeben. Für 6 Patienten sind mRS-Werte für 6 Monate nach der Blutung vorhanden. 2 Patienten hatten 6 Monate nach der Blutung einen mRS von 6 und jeweils 2 Patienten hatten einen mRS von 3 und 2. Ein Jahr nach der Blutung hatte ein Patient aus der Studie von Oran und Cinar einen mRS von 2. Ein weiterer Patient hatte 2 Jahre nach der Blutung einen mRS von 3 und die zwei Patienten, für die das klinische Ergebnis 3 Jahre nach der Blutung bestimmt wurde, hatten einen mRS von 3 und 1. Diese mRS-Werte sind kaum mit anderen Studien vergleichbar, da hier das klinische Ergebnis der Patienten nicht für einen Zeitpunkt nach der Blutung

angegeben wird. Hui und Lau geben in ihrer Nimodipinstudie keine Auskunft über die neurologische Erholung der Patienten [Hui und Lau 2005].

Im „International subarachnoid aneurysm trial“ (ISAT) wurden Daten zu Patienten gesammelt, die entweder endovaskulär durch Coils oder chirurgisch durch Clips versorgt wurden [Molyneux et al. 2005]. Für 2118 Patienten wurde das klinische Ergebnis ein Jahr nach der Subarachnoidalblutung erhoben. Genutzt wurde dabei die modified Rankin Scale. 21% der Patienten hatten einen mRS von 0, 28% einen mRS von 1, 24% einen mRS von 2, 12% einen mRS von 3, 3% einen mRS von 4, 3% einen mRS von 5 und 9% der Patienten hatten einen mRS von 6. In unserer Studie hatten nach einem Jahr 8% der Patienten einen mRS von 0, 38% hatten einen mRS von 1, 27% hatten einen mRS von 2, 8% hatten einen mRS von 3, 4% einen mRS von 4, 8% einen mRS von 5 und 8% der Nimodipinpatienten hatten einen mRS von 6. Von den Patienten des ISAT haben 73% nach einem Jahr einen mRS von 0-2 erreicht. Von den Nimodipinpatienten unserer Studie erreichten ebenfalls 73% nach einem Jahr einen mRS von 0 - 2.

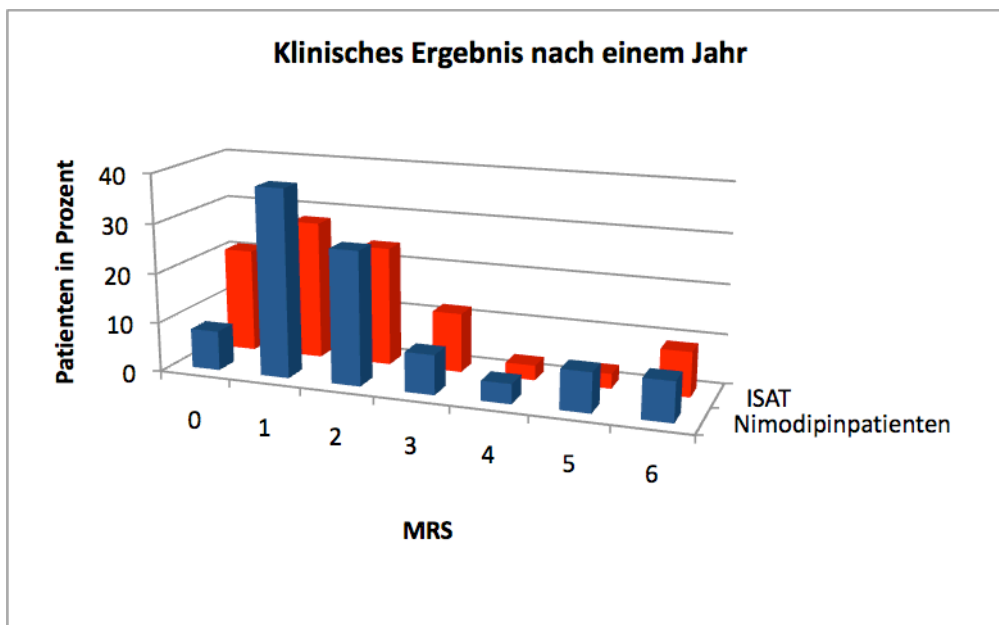


Abbildung 25: *Klinisches Ergebnis nach einem Jahr: Nimodipinpatienten im Vergleich zu den Patienten des „International Subarachnoid aneurysm trial“*

Auch diese Zahlen sprechen dafür, dass die in unserer Untersuchung durchgeführten Vasospasmusbehandlungen eine positive Wirkung auf das klinische Ergebnis hatten: Für unsere Patienten wäre aufgrund des schlechteren klinischen Ausgangsbefundes und der symptomatischen Vasospasmen eigentlich ein deutlich schlechteres Ergebnis zu erwarten gewesen als im Gesamtkollektiv der ISAT-Studie.

9. Zusammenfassende Beurteilung der Effektivität der Behandlung von zerebralen Vasospasmen durch intraarterielle Nimodipingaben

Nach unseren Ergebnissen ist die intraarterielle Gabe von Nimodipin in der hier beschriebenen Weise als Einmal- und als Wiederholungsbehandlung wirksam zur Behandlung von subarachnoidalblutungsbedingten zerebralen Vasospasmen.

In der angiographischen Beurteilung zeigt sich ein deutlicher Rückgang der vasospastisch verengten Gefäße, die Dopplerflusswerte verlangsamen sich und die neurologischen Ausfälle der Patienten sind häufig rückläufig.

Allerdings scheint eine einmalige Behandlung auf diese Weise oft nicht ausreichend zu sein. Die oben genannten positiven Wirkungen halten nur für Stunden bis Tage an, bis es zu einem Rezidiv kommt. Bei 11 von 26 Patienten (42%) waren mehrere intraarterielle Nimodipinbehandlungen erforderlich.

Zudem fällt auf, dass eine Vasospasmusbehandlung in der vorgestellten Form nicht ausreichend ist um vasospastische Infarkte zu verhindern. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die angewandten Kriterien zur Indikationsstellung die Gefährdung des Patienten nicht rechtzeitig erkennen ließen. 12% der Patienten hatten bereits vor Beginn der ersten Behandlung einen vasospastischen Infarkt erlitten. Bei 42% der Patienten trat zwischen den Mehrfachbehandlungen oder nach Abschluß der Therapie doch noch ein Infarkt auf. Offensichtlich hält die therapeutische Wirkung nicht lange genug an, bzw. werden Rezidive mit unseren diagnostischen Methoden nicht frühzeitig genug erkannt.

Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die hier angewandte Therapie möglicherweise die Gesamtzahl der Infarkte verringert und das klinische Ergebnis verbessert hat.

Studienergebnisse zeigen in Bezug auf die durch zerebrale Vasospasmen hervorgerufenen Infarkte aufgrund des Zeitpunktes der Infarkterfassung und der Verwendung von Computer- bzw. Magnetresonanztomographen unterschiedliche Ergebnisse. Bei einer magnetresonanztomographischen Bildgebung zeigen sich Infarktrate von 52,5% [Weidauer et al.] bis 81 % [Kivisaari et al. 2001] bei Patienten nach Subarachnoidalblutung. Eine 3567 Patienten umfassende Studie ergab eine Infarktrate bei Patienten mit symptomatischen Vasospasmen von 45% [Ferguson und Macdonald 2007]. Eine weitere Studie ergab eine Infarktrate bei Patienten mit DINDs (Delayed Ischemic Neurological Deficits) von 74% bei computertomographischer und 90% bei magnetresonanztomographischer Darstellung [Shimoda et al. 2001]. Die Infarktrate der Patienten der vorliegenden Studie liegt nach Abzug der perioperativen Infarkte bei 54%. Die exakte Anzahl der Patienten dieser Studie,

die unter symptomatischen zerebralen Vasospasmen litten, ist nicht zu ermitteln, da alle Patienten, die keine neurologischen Symptome zeigten, intubiert waren. Es ist somit davon auszugehen, dass die eigentliche Zahl der Patienten mit symptomatischen Vasospasmen in dieser Studie höher ist und somit auch eine höhere Infarktrate erwarten ließ.

In Bezug auf das klinische Ergebnis muss beachtet werden, dass es sich bei den Patienten unserer Studie um solche mit schweren, konservativ nicht behandelbaren zerebralen Vasospasmen handelt und diese überdurchschnittlich oft hohe WFNS-Grade bei Aufnahme hatten. Die klinischen Ergebnisse dieser Patienten und der Patienten des „International subarachnoid aneurysm trial“ (Molyneux et al. 2005), der auch solche Patienten beinhaltet, die keine Komplikationen hatten, zeigen jedoch sehr ähnliche Werte. Für die Patienten dieser Studie waren aufgrund der schlechteren Ausgangslage eigentlich schlechtere klinische Ergebnisse zu erwarten. Somit ist eine positive Wirkung der intraarteriellen Nimodipingabe bei zerebralen Vasospasmen in unserer Studie plausibel.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die intraarterielle Nimodipingabe wirksam ist. Auch bei einer Gabe von Nimodipin über viele Stunden oder sogar Tage, oder bei mehrfacher Wiederholung im Abstand von Tagen bleibt die Therapie nach unseren Daten wirksam. Allerdings ist die Wirkdauer bei einer einmaligen Kurzzeitbehandlung wie hier vorgestellt oft nicht ausreichend lang. Vor allem zeigen unsere Ergebnisse aber auch, dass die von uns und vielen anderen benutzten Kriterien, um eine Gefährdung der Patienten aufzudecken, bei weitem nicht ausreichend sind.

10. Einschränkungen der vorliegenden Studie

Die Aussagemöglichkeiten dieser Studie sind zum einen durch die retrospektive Datenerfassung und zum anderen durch die niedrige Patientenzahl begrenzt. Weiterhin gab es keine Kontrollgruppe, in der beispielsweise Placeboinfusionen verabreicht wurden. Ein Problem stellt auch die Beurteilung von Behandlungsverläufen dar. So ist nicht klar wie beispielsweise ein Infarkt zu werten ist, der einige Tage nach der Beendigung der intraarteriellen Nimodipinbehandlung auftrat. Ob eine intraarterielle Nimodipinbehandlung nicht effektiv ist oder die Wirkung in einem solchen Fall nur von kurzer Dauer war oder ob die Behandlungsdauer oder die verabreichte Nimodipindosis falsch gewählt waren, ist mit dieser Studie nur schwer zu beantworten. Ein weiteres Problem stellt die Beurteilung des klinischen Ergebnisses dar. In welchem Maße sich ein Patient von einer Subarachnoidalblutung und den damit verbundenen Komplikationen erholt, hängt von vielen

Faktoren ab und ist nicht ausschließlich auf eine effektive Therapie zurückzuführen.

11. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen

11.1 Indikationen und Kontraindikationen

Treten bei Patienten nach Subarachnoidalblutungen neue neurologische Defizite auf oder wird auf Grund von Dopplerflusswerten der Verdacht auf hochgradige zerebrale Vasospasmen geäußert und sind diese bei konservativer Therapie, also Triple-H-Therapie und Nimodipin intravenös, nicht innerhalb von einer Stunde regredient, sollte eine Angiographie durchgeführt werden. Als Grund für die neurologische Verschlechterung sollten zuvor andere Gründe wie eine Reblutung, ein Hydrocephalus oder eine Elektrolytentgleisung ausgeschlossen werden. Bestätigt sich in der Angiographie der Verdacht auf zerebrale Vasospasmen und erscheint eine endovaskuläre Vasospasmusbehandlung sinnvoll im Hinblick auf Komorbidität und Ausgangszustand des Patienten, so sollte eine intraarterielle Nimodipingabe in Erwägung gezogen werden.

11.2 Durchführung von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen

Zu Beginn einer solchen Behandlung sollte eine komplette Darstellung der intrakraniellen Gefäße erfolgen. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Stärke der sich darstellenden Vasospasmen sollte Nimodipin mit einer Konzentration von 0,5 – 2 mg/h pro Gefäßgebiet über 5F-Katheter oder Mikrokatheter verabreicht werden. Die intravenöse Nimodipingabe sollte während der Behandlung ausgesetzt werden. Bei einer gleichzeitigen Nimodipintherapie über mehrere Katheter sollte eine Gesamtkonzentration von 3 mg/h nicht überschritten werden. Ein Monitoring des Blutdrucks und der Herzfrequenz ist obligat. Die Dauer einer solchen Nimodipinbehandlung sollte zunächst etwa 2 Stunden betragen. Kann im konkreten Fall mit einer längeren Behandlungsdauer ein besseres Behandlungsergebnis erwartet werden, so kann die Nimodipinbehandlung auch länger durchgeführt werden. Während der Behandlung sollte eine Vollheparinisierung erfolgen. Ist im Einzelfall eine Fortsetzung der intraarteriellen Nimodipingabe über einen längeren Zeitraum erforderlich, sollte eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung erwogen werden, um die Bildung katheterassoziierter Thromben zu vermeiden.

11.3 *Weitere Beobachtung*

Nach Beendigung der intraarteriellen Nimodipinbehandlung sollte die intravenöse Nimodipingabe wieder aufgenommen werden und die Triple-H-Therapie weiter durchgeführt werden. Auf der Station sollte die Dopplerflusswerte möglichst engmaschig überwacht werden, beispielsweise alle 3 - 6 Stunden. Bei Wiederansteigen der Flusswerte in der transkraniellen Dopplersonographie oder einer erneuten neurologischen Verschlechterung sollte eine erneute endovaskuläre Vasospasmusbehandlung in Erwägung gezogen werden.

V. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität von intraarteriellen Nimodipinbehandlungen bei zerebralen Vasospasmen zu beurteilen, Angaben zur Durchführung und zu Gefahren solcher Therapien zu erlangen und die Wirkung von intraarteriellem Nimodipin auf das klinische Ergebnis abschätzen zu können. Dazu wurden Patientenakten inklusive Behandlungs- und Stationsprotokollen und Entlassungsbriefe ausgewertet. Weiterhin wurden die computer-, magnetresonanztomographischen und angiographischen Aufnahmen der Patienten erneut befundet und auf studienrelevante Informationen untersucht.

Es wurden insgesamt 31 Patienten, die nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen zerebrale Vasospasmen als Komplikation entwickelten, endovaskulär behandelt. Davon erhielten 26 Patienten intraarterielle Nimodipinbehandlungen und 5 Patienten Ballonangioplastien. Bei 4 Patienten wurden die Vasospasmen durch intraarteriell verabreichtes Nimodipin und Ballondilatationen therapiert. Von den 26 Nimodipinpatienten erhielten 9 Patienten eine Nimodipinlangzeitbehandlung, das heißt, dass die intraarterielle Nimodipinbehandlung auch auf der Station fortgeführt wurde. Insgesamt wurden 59 Nimodipinbehandlungen durchgeführt, mit denen 103 Gefäßgebiete behandelt wurden. Es kam zu einer Verbesserung der neurologischen Symptome nach 65% der intraarteriellen Nimodipinbehandlungen, deren Indikationen neurologische Verschlechterungen waren. Nach 87% der Behandlungen, vor denen erhöhte Flusswerte in der transkranialen Dopplersonographie gemessen wurden, kam es zu einer Besserung der Flussgeschwindigkeiten. Durch die intraarteriellen Nimodipinbehandlungen besserten sich die durch die zerebralen Vasospasmen hervorgerufenen Stenosen um $38,2 \pm 17,9$ Prozentpunkte. Die Stenosen wurden in vier Grade eingeteilt: 0-25%, 25-50%, 50-75% und 75-100%. Es kam durch die Nimodipinbehandlungen zu einer durchschnittlichen Besserung um $1,4 \pm 0,8$ angiographische Grade. Für Nimodipinwiederholungsbehandlungen ergaben sich ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der neurologischen Symptome, der Dopplerflussgeschwindigkeiten und der angiographischen Besserung wie für intraarterielle Nimodipinersttherapien. 54% der Studienpatienten erlitten Infarkte, die durch zerebrale Vasospasmen verursacht worden sein könnten. Allerdings traten 3 Infarkte (12%) davon vor den ersten intraarteriellen Nimodipinbehandlungen auf. Es kam insgesamt zu 3 Komplikationen: einmal Thrombembolien als Folge katheterassoziierter Thromben und zwei Dissektionen der A. carotis interna. Die klinische Erholung der Patienten ergab, trotz schlechterer Ausgangszustände und schweren Komplikationen durch auftretende zerebrale

Vasospasmen, ähnliche Werte wie der ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial). Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass intraarterielle Nimodipinbehandlungen effektiv sind und das klinische Ergebnis möglicherweise positiv beeinflussen. Die Gefahren durch eine solche Therapie sind als relativ gering einzuschätzen, insbesondere wenn man die hohe Infarktrate von gegenüber konservativer Therapie resistenten zerebralen Vasospasmen betrachtet.

VI. Ausblick

In Anbetracht der Tatsache, dass zerebrale Vasospasmen die behandelbaren Komplikationen nach Subarachnoidalblutungen sind, die in den meisten Fällen zu einem schlechten klinischen Ergebnis führen und die gängigen Therapieoptionen bisher nicht zufriedenstellend sind, wäre eine prospektive Studie mit randomisierten Patientengruppen wünschenswert, um die Ergebnisse der bisher retrospektiv durchgeführten Studien zur Behandlung zerebraler Vasospasmen durch intraarteriell verabreichtes Nimodipin zu überprüfen und eventuell zu untermauern. Die Effektivität und die Komplikationsrate intraarterieller Nimodipinbehandlungen in Kombination mit der Standardintensivtherapie von zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen könnten so im Vergleich zur alleinigen Standardintensivtherapie untersucht werden. Besonderer Wert sollte dabei auf die Beobachtung des CBF und des neurologischen Status vor und nach Behandlung gelegt werden, um die Effektivität und die Dauer der Wirkung intraarterieller Nimodipinbehandlungen besser bestimmen zu können, und um so neu auftretende zerebrale Vasospasmen und Rezidive schneller zu erkennen und einer entsprechenden Therapie zuzuführen. Weiterhin sollten bei einer solchen Studie die Infarktraten unter Nimodipintherapie und die Prognose erhoben werden.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: WFNS bei Aufnahme (alle Patienten)	S. 25
Abbildung 2: WFNS bei Aufnahme (alle Nimodipinpatienten)	S. 25
Abbildung 3: GCS bei Aufnahme (alle Patienten)	S. 26
Abbildung 4: GCS bei Aufnahme (alle Nimodipinpatienten)	S. 27
Abbildung 5: Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation (alle Patienten)	S. 28
Abbildung 6: Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation (alle Nimodipinpatienten)	S. 29
Abbildung 7: Nimodipinbehandlungen in Tagen nach der Subarachnoidalblutung	S. 35
Abbildung 8: Indikationsstellungen für Nimodipinbehandlungen	S. 37
Abbildung 9: Stenosen vor und nach Behandlung (alle Behandlungen)	S. 45
Abbildung 10: Stenosen vor und nach Behandlung (alle Nimodipinbehandlungen)	S. 46
Abbildung 11: Stenosen vor und nach Behandlung (Nimodipinkurzzeitbehandlungen)	S. 46
Abbildung 12: Stenosen vor und nach Behandlung (Nimodipinlangzeitbehandlungen)	S. 47
Abbildung 13: Stenosen vor und nach Behandlung (Ballonangioplastiebehandlungen)	S. 48
Abbildung 14: Besserung nach Nimodipinbehandlung	S. 53
Abbildung 15: Klinisches Ergebnis, Glasgow Outcome Scale (alle Patienten)	S. 57
Abbildung 16: Klinisches Ergebnis, modified Rankin Scale (alle Patienten)	S. 58
Abbildung 17: Klinisches Ergebnis, Glasgow Outcome Scale (alle Nimodipinpatienten)	S. 59
Abbildung 18: Klinisches Ergebnis, modified Rankin Scale (alle Nimodipinpatienten)	S. 60
Abbildung 19: Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale (Nimodipinkurzzeitpatienten)	S. 61

Abbildung 20: Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Nimodipinkurzzeitpatienten)	S. 62
Abbildung 21: Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale (Nimodipinlangzeitpatienten)	S. 63
Abbildung 22: Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Nimodipinlangzeitpatienten)	S. 64
Abbildung 23: Klinisches Ergebnis nach der Glasgow Outcome Scale (Ballonangioplastiepatienten)	S. 65
Abbildung 24: Klinisches Ergebnis nach der modified Rankin Scale (Ballonangioplastiepatienten)	S. 66
Abbildung 25: Klinisches Ergebnis nach einem Jahr: Nimodipinpatienten im Vergleich zu den Patienten des „International Subarachnoid Aneurysm Trial“	S. 97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading einer Subarachnoidalblutung nach der Klassifikation von Hunt und Hess [Hunt und Hess 1968]	S. 3
Tabelle 2: Grading einer Subarachnoidalblutung nach der Skala der „World Federation of Neurosurgical Societies“ [Teasdale et al. 1988]	S. 4
Tabelle 3: Radiologische Einteilung einer Subarachnoidalblutung nach der Fisher- Klassifikation [Fisher et al. 1980]	S. 5
Tabelle 4: Glasgow Coma Skala für Erwachsene [Teasdale und Jennett 1974]	S. 14
Tabelle 5: Klassifikation zur Beurteilung von körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung nach dem Glasgow Outcome Score [Jennett und Bond 1975]	S. 21
Tabelle 6: Klassifikation zur Beurteilung von körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung nach der modified Rankin Scale [Lindley et al. 1994]	S. 22

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Wiesmann, der in mir die Begeisterung für die Radiologie und die Freude am Fach weiter wachsen ließ. Über die Jahre hinweg hatte ich mit ihm einen Doktorvater, der stets fachlich und organisatorisch für mich erreichbar war.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Hartmut Brückmann dafür, dass er es mir ermöglicht hat diese Arbeit an seinem Institut zu erstellen.

Weiterhin danke ich Frau PD Dr. Birgit Ertl- Wagner, Frau PD Dr. Jennifer Linn sowie Herrn Dr. Rainer Kopietz für die Hilfe bei der Beschaffung aller notwendiger Patientenakten, Arztbriefe sowie Behandlungsprotokollen.

Großer Dank gilt auch meinen lieben Eltern Frau Livia Görner und Herrn Detlef Seemann, die mir das Medizinstudium ermöglichen haben, von ihnen habe ich stets große Unterstützung in vielerlei Hinsicht erfahren, besonders durch meine Mutter, die meinen Weg immer maßgeblich beeinflusst hat.

Meinen Schwiegereltern Frau Mechtild Sabel und Herrn Dr. Franziskus Sabel möchte ich ebenfalls für ihre Hilfe danken, vor allem für die Hilfe bei der Betreuung der kleinen Clara durch meine liebe Schwiegermutter.

Meinen Großmüttern Frau Ursula Seemann und Frau Dr. Annemarie Schmidt gebührt ebenfalls Dank für die vielen aufmunternden Gespräche und insbesondere auch Hilfe bei der Versorgung meiner Tochter.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem lieben Mann Dr. Simon Christian Sabel für seine Geduld und seine aufmunternde Art, die die Fertigstellung der Arbeit vorangetrieben haben.

Zu guter letzt bedanke ich mich bei meiner lieben kleinen Tochter Clara, die meist so schön in ihrem Körbchen auf meinem Schreibtisch geschlafen hat als ich die Arbeit geschrieben habe und die mich in den Pausen so schnell in ihr Leben zurückgeholt hat.

Literaturverzeichnis

Altura BT, Altura BM: Interaction of Mg and K on cerebral vessels – aspects in view of stroke. Review of present status and new findings. *Magnesium* 1984; 3: 195-211

Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM Jr, van Loveren HR, Yeh HS, Zuccarello M: Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surg Neurol* 2002; 58: 131-138

Anderson C, Anderson N, Bonita R: Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: Incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research in Subarachnoid Haemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 2000; 31: 1843-1850

Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al: Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 2004; 35: 2506-2511

Bambakidis NC, Selman WR, Subarachnoid hemorrhage. In: Suarez JI, ed: *Critical care neurology and neurosurgery*. Totowa, NJ.: Humana Press 2004; 365-377

Baron JC, Moseley ME: For how long is brain tissue salvageable? Imaging-based evidence. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 15-20

Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL III, Vallabhajosyula P: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1998; 42: 352-360

Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1998; 42: 979-986

Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr.: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988; 19: 1300-1305

Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, et al: Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR* 2004; 25: 1067-1076

Boesiger BM, Shiber JR: Subarachnoid haemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid haemorrhage? *J Emerg Med* 2005; 29: 23-27

Brilstra EH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J: Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1656-1660

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

Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Miller R, Huster G: Intracerebral hemorrhage, more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 188-191

Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A : Initial and recurrent bleeding are the mayor causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 1342-1347

Butler WE, Peterson JW, Zervas NT, Morgan KG: Intracellular Calcium, Myosin Light Chain Phosphorylation, and Contractile Force in Experimental Cerebral Vasospasm. *Neurosurg* 1996; 38: 781-788

Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ: Five year experience in using coil embolisation for ruptured intracranial aneurysms: Outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999; 90: 656-663

Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Baracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal aubarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 1402-1408

Chung RY, Carter BS, Norbash A, Budzik R, Putnam C, Ogilvy CS: Management outcomes for ruptured and unruptured aneurysms in the elderly. *Neurosurg* 2000; 47: 827-833

Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P: Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 259-263

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

Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA: Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 2003; 60: 837-841

Coyne TJ, Montanera WJ, Macdonald RL, Wallace MC: Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Can J Surg* 1994; 37: 391- 396

Cross DT III, Moran CJ, Angtuaco EE, Milburn JM, Diringner MN, Dacey RG Jr: Intracranial pressure monitoring during intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. *AJNR* 1998; 19: 1319-1323

Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, Romanowski CA, Connolly DJ, Hodgson TJ, Coley SC: Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology* 2007; 49: 753-9

de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid hemorrhage: A systematic review with emphasis in region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1365-1372

Dion JE, Gates PC, Fox AJ, et al: Clinical events following neuroangiography: a prospective study: *Stroke* 1987; 18: 997-1004

Dorhout Mess SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ: Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1132-1133

Dorhout Mess SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Review). The Cochrane Library 2007; Issue 3

Drake CG: Report of World Federation of Neurological Surgeons on a universal Subarachnoid hemorrhage grading scale. J Neurosurg 1988; 68: 985-986

Edlow JA: Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2005; 2: 99-109

Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, et al: Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1998; 88: 277-284

Eskridge JM, Newell DW, Pendleton GA: Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. Neurosurg Clin N Am 1990; 1: 387-399

Faraci FM, Heistad DD: Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 1998; 78: 53-97

Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn: Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurol 1998; 50: 876-883

Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CM: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke 2005; 36: 2773-2780

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

Findlay JM: Current Management of cerebral vasospasm. Contemp Neurosurg 1997; 19: 1-6

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

Foley PL, Kassell NF, Hudson SB, Lee KS: Hemoglobin penetration in the wall of the rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage and intracisternal hemoglobin injection. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 123: 82-86

Forsell A, Larsson C, Ronnberg J, Fodstad H: CT assessment of subarachnoid haemorrhage. A comparison between different CT methods of grading subarachnoid haemorrhage: *Br J Neurosurg* 1995; 9: 21-27

Gaab MR, Haubitz I, Brawanski A, Korn A, Czech T: Acute effects of nimodipine on the cerebral blood flow and intracranial pressure. *Neurochirurgia* 1985; 28 (Suppl 1): 93-99

Grosset DG, Straiton J, Mc Donald I, Cockburn M, Bullock R: Use of transcranial doppler sonography to predict development of a delayed ischemic neurological deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 183-187

Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: Elektrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75: 8-14

Haley EC Jr, Kassell NF, Alves WM, Weir BK, Hansen CA: Phase II trial of tirilazad in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative aneurysm study. *J Neurosurg* 1995; 82: 786-790

Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86: 467-474

Hanel RA, Xavier AR, Mohammad Y, Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI: Outcome following intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002; Suppl 1: 58-62

Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurg* 2005; 56: 633-654

Hasan D, Vermeulen M, Wijdevits EFM, Hijdra A, van Gijn J: Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 747-53

Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Dormandy B, Bell J, Hieshima GB: Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique and clinical results. *Neurosurg Rev* 1992; 15: 89-95

Hijdra A, Van Gijn J, Stefanko S, Van Dongen KJ, Vermeulen M, Van Crevel H: Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinicoanatomic correlations. *Neurology* 1986; 36: 329-333

Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H: Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988; 19: 1250-1256

Hirashima Y, Kurimoto M, Takaba M, Endo S, Takaku A: The use of computed tomography in the prediction of delayed cerebral infarction following acute aneurysm surgery for subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 132: 9-13

Ho HW, Batjer HH: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Pathophysiology and sequale, in Batjer HH (ed): *Cerebrovascular Disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997: pp 889-899

Honma Y, Fujiwara T, Irie K, Ohkawa M, Nagao S: Morphological changes in human cerebral arteries after percutaneous transluminal angioplastie for vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1995; 36: 1073-1081

Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Stroke* 1997; 28: 660-664

Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Gijn J: Initial loss of conciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 2268-2271

Hui C, Lau KP: Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid hemorrhage. *Clin Radiol* 2005; 60: 1030-1036

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

Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayamak K: Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30 year observation period. The Hisayama Study. *Stroke* 1999; 30: 1390-1395

Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1975; 1: 480-484

Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 562-572

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

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

Kasuya H, Shimizu T, Kagawa M: The effect of continous drainage of cerebrospianal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage: A retrospective analysis of 108 patients. *Neurosurg* 1991; 28: 56-59

Kivisaari RP, Salonen O, Servo A, Autti T, Hernesniemi J, Ohman J: MR imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a long-term follow-up Study. *AJNR* 2001; 22: 1143-1148

Kolluri VRS, Sengupta RP: Symptomatic hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1984; 21: 402-404

Krex D, Schackert HK, Schackert G: Genesis of cerebral aneurysms – An update. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 429-449

Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alday R, Compollo J: Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 2001; 143: 665-672

Langille BL, O'Donnell F: Reductions in arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow are endotheliumdependent. *Science* 1986; 231: 405-407

Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA: Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse. *J Neurosurg* 1996; 85: 410-418

Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, Pasqualin A, Brandt L, Schmiedek P, et al: Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of hiht dose tirilizad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg* 1999; 90: 1011-1017

Lanzino G, Kassell NF: Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilizad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999; 90: 1018-1024

Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES: Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 381-384

Le Roux PD, Winn HR: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage, Management of the poor grade patient. *Acta Neurochir* 1999; Suppl 72: 7-26

Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sortberg W, Nakstad P: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial doppler ultrasound. *Acta Neurochir* 1988; 42: 81-84

Lindley R, Waddel F, Livingstone M, et al: Can simple questions assess outcomes after stroke? *Cerebrovasc Disease* 1994; 4: 314-324

Linn FH, Wijdicks EFM, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J: Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1994; 344: 590-593

Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27: 625-629

Macdonald RL, Wang X, Zhang J, Marton LS: Molecular changes with subarachnoid hemorrhage and vasospasm. The molecular basis of neurosurgical disease. In Raffel C, Harsh GRI (eds) *William and Willkins*, Baltimore 1996, 278-293

Macdonald RL: Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir* 2001; [Suppl] 77: 7-11

Mani RL, Eisenberg RL: Complications of catheter arteriography: analysis of 5,000 procedures. II. Relation of complication rates to clinical and arteriographic diagnoses: *AJNR* 1978; 131: 867-869

Marton LS, Wang X, Kowalczyk A, Zhang ZD, Windmeyer E, Macdonald RL: Effects of hemoglobin on heme oxygenase gene expression and viability of cultured smooth muscle cells. *Am J Physiol* 2000; 279: 2405-2413

Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328

McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR: Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 83: 430-434

McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P: A systematic review of Terson's syndrome. Frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:491-493

Milburn JM, Moran CJ, Cross DT III, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr: Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg* 1998; 88: 38-42

Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer HH: Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E13

Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al: Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 205-211

Mitchell P, Gholkar A, Vindlacheruvu RR, Mendelow AD: Unruptured intracranial aneurysms: Benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol* 2004; 3: 85-92

Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274

Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizure, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-817

Murat MM, Gelebek V, Orer HS, Belen D, Firat AK, Balkanci F: Selective intraarterial nimodipine treatment in an experimental subarachnoid hemorrhage model. *AJNR* 2005; 26: 1357-1362

Nehls DG, Flom RA, Carter LP: Multiple intracranial aneurysms: Determining the site of rupture. *J Neurosurg* 1985; 63: 342-348

Newell DW, Eskridge JM, Aaslid R: Current indications and results of cerebral angioplasty. *Acta Neurochir* 2001; [Suppl] 77: 181-183

Noterman J, Brotchi J: A brief history and a few remarks about classifications of aneurysmal subarachnoid hemorrhages and scales of follow-up. *Neurochirurgie* 2006; 52: 83-92

Nowak L, Bergestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A: Magnesium gates glutamate activates channels in mouse central neurons. *Nature* 1984; 307: 462-465

Okawara SH: Warning signs prior to rupture of intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973; 38: 575-580

Okuyama T, Saito K, Hirano A, Irie S, Inagaki T, Inamura S: Size and location of ruptured cerebral aneurysms diagnosed by three dimensional computed tomographic angiography. *No Shinkei Geka*. 1999; 27: 993-997

O'Neill J, Mc Laggan S, Gibson R: Acute headache and subarachnoid hemorrhage: A retrospective review of CT and lumbar puncture findings. *Scot Med J* 2005; 50: 151-153

Oran I, Cinar C: Continuous intra-arterial infusion of nimodipine during embolization of cerebral aneurysms associated with vasospasm. *AJNR* 2008; 29: 291-295

Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298: 636-642

Prunell GF, Mathiesen T, Diemer NH, Svendgaard NA: Experimental subarachnoid hemorrhage: Subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow and perfusion pressure in three different rat models. *Neurosurg* 2003; 52: 165-178

Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, Yahia AM, Tamargo RJ, Ulatowski JA: Early predictors of outcome in patients receiving hypervolemic and hypertensive therapy for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000; 28: 824-829

Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA: Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000; 28: 984-990

Rabb CH, Tang G, Chin LS: A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127: 27-31

Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, Pichelmann MA, McClelland RL, Manno EE, et al: Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR* 2004; 25: 1778-1782

Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF: Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 992-997

Rasmussen G, Bergholdt B, Dahl B, Sunde N, Cold G, Voldby B: Effect of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 182-186

Rinkel GJ, Dybuiti M, Van Gijn J: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256

Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh M, Vermeulen M, Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database* 2005; Syst Rev 1: CD000277

Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi JA: Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998; 29: 359-362

Roos YBWEM, de Haan RJ, Beenen LFM, Groen RJM, Albrecht KW, Vermeulen M: Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective hospital based cohort study in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 337-341

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

Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K: Unruptured intracranial aneurysms: An assessment of the annual risk of rupture based on epidemiological and clinical data. *Br J Neurosurg* 1988; 2: 369-377

Saqqur M, Zygun D, Demchuk A: Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 2007; 35 (5 Suppl): 216-223

Säveland H, Hillman J, Brandt L, Edner G, Jakobson K, Algers G: Overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A prospective study from neurosurgical units in Sweden during a 1-year period. *J Neurosurg* 1992; 76: 729-734

Säveland H, Brand L: Which are the major determinants for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A prospective total management study from strictly unselected series. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 245-250

Schievinck WI, Wijdicks EFM, Parisi JE, Piepgras DG, Whishnant JP: Sudden death from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1995; 45: 871-874

Schuknecht B: Endovascular treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 2005; Suppl 94: 47-51

Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Oda S, Kumasaka A, Tsugane R: Asymptomatic versus symptomatic infarcts in patients with subarachnoid hemorrhage: Serial magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 2001; 49: 1341-1348

Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, Ko NU, DeArmond SJ, Dillon WP, et al: Neurotoxicity of intraarterial papaverine preserved with chlorbutamol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2518-2522

Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, et al: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 1995; 23: 1007-1017

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

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

Teasdale GM, Drake CG, Hunt WE, Kassell NF, Sano K, Pertuiset B, et al: A universal subarachnoid haemorrhage scale: Report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1457

Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B: Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 1998; 15: 587-597

The International Study Group of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms – Risk of rupture and risk of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733

Todo H, Ohta S, Wang J, Ichikawa H, Ohue S, Kumon Y, Sakaki S: Impairment in biochemical level of arterial dilatative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 808-817

Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, et al: Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 2005-2011

Treggiari-Vezi MM, Suter PM, Romand J-A: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurg* 2001; 48: 249-262

Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Munch E, Hubner U, Ing D, et al: Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001; 32: 498-505

van den Bergh WM, Albrecht KW, Berkelbach van der Sprenkel JW, Rinkel GJ: Magnesium therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage a dose-finding-study for long term treatment. *Acta Neurochir* 2003; 145: 195-199

van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HW, et al: Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT. *Neurology* 1999; 52: 34-39

van der Wee N, Rinkel GJE, Hasan D, van Gijn: Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: Is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 357-359

van Gijn, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H: Acute hydrocephalus after aneurysal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985; 63: 355-362

van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249-278

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

Vorkapic P, Bevan RD, Bevan JA: Longitudinal time course of reversible and irreversible components of chronic cerebrovasospasm of the rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 1991; 74: 951-955

Wartenberg KE, Schmidt JM, Classen J, et al: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 12: 78-84

Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J: Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke* 2007; 38: 1831-1836

Weir B, Macdonald L: Cerebral vasospasm. *Clin Neurosurg* 1993; 40: 40-55

Weir B, Loch McDonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 1999; 72: 27-46

Weir B, Disney L, Karrison T: Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 2002; 96: 64-70

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

Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III, et al: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103-110

Wiesmann M, Brückmann H: Magnetic resonance imaging of subarachnoid hemorrhage. *Rofo* 2004; 176: 500-505

Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, et al: Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature: *Radiology* 2003; 227: 522-528

Wirth FP: Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Clin Neurosurg* 1986; 33: 125-135

Yakes WF, Krauth L, Ecklund J, et al: Ethanol endovascular management of brain arteriovenous malformations: initial results. *Neurosurg* 1997; 40: 1145-1152

Yamamoto Y, Smith RR, Bernanke DH: Mechanism of action of balloon angioplasty in cerebral vasospasm. *Neurosurg* 1992; 30: 1-6

Yasui N, Suzuki A, Nishimura H: Long-Term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 40: 1155-1160

Zubkov AY, Lewis AI, Scalzo D, Bernanke DH, Harkey HL: Morphological changes after percutaneous transluminal angioplasty. *Surg Neurol* 1999; 51: 399-403