

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Radiologie  
Institut für Neuroradiologie  
Direktor: Prof. Dr. Friedhelm E. Zanella

**Intraarterielle Therapie des Vasospasmus mittels Nimodipin  
und PTA nach Subarachnoidalblutung:  
Effektivität und Komplikationsrate**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Daniela Adami

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2017

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Joachim Berkefeld

Korreferent: Prof. Dr. Volker Seifert

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung .....	6
1.2	Klinische Symptomatik und Outcome .....	6
1.3	Aneurysmabehandlung .....	7
1.4	Komplikationen der Subarachnoidalblutung.....	7
1.5	Delayed Cerebral Ischemia.....	8
1.5.1	Pathophysiologie .....	8
1.5.2	Therapie .....	10
1.6	Fragestellung.....	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
3.1	Epidemiologie .....	21
3.2	Therapie des Aneurysmas .....	22
3.3	Schweregrad Subarachnoidalblutung.....	24
3.4	Schweregrad Vasospasmen .....	24
3.5	Nimodipintherapie.....	25
3.5.1	Therapieansprechen Nimodipin .....	25
3.5.2	Infarktentwicklung unter Nimodipin .....	26
3.6	Perkutane Transluminale Angioplastie .....	27

3.6.1	Therapieansprechen unter PTA .....	28
3.6.2	Infarktentwicklung unter PTA .....	29
3.7	Ätiologie zerebraler Infarktmuster .....	29
3.7.1	Thrombembolische Genese nach IA Nimodipininfusion .....	30
3.7.2	Embolische Infarkte nach intraarterieller Ballon-PTA .....	35
3.7.3	Iatrogene Dissektion im Rahmen PTA .....	37
3.7.4	Unklare Ätiologie .....	38
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1	<i>Infarktentwicklung .....</i>	42
4.2	<i>Schweregrad SAB .....</i>	43
4.3	<i>Schweregrad Vasospasmus .....</i>	44
4.4	<i>Ansprechen auf Nimodipin .....</i>	44
4.5	<i>Therapieassoziierte Infarkte .....</i>	45
4.5.1	<i>Thrombembolische Ätiologie .....</i>	46
4.5.2	<i>PTA .....</i>	47
4.6	<i>Unklare Ätiologie .....</i>	49
<b>5.</b>	<b>Limitationen der Untersuchung .....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>

<b>10. Anhang</b> .....	<b>77</b>
10.1 Abkürzungsverzeichnis .....	77
10.2 Abbildungsverzeichnis.....	78
10.3 Tabellenverzeichnis.....	80
<b>11. Eigene Veröffentlichungen</b> .....	<b>81</b>
<b>12. Danksagung</b> .....	<b>82</b>
<b>13. Schriftliche Erklärung</b> .....	<b>83</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Spontane, nichttraumatische Subarachnoidalblutungen (SAB) stellen in 5% aller Fälle die Ursache für Schlaganfälle dar. Sie ereignen sich mit einer Inzidenz von ca. 5,5 / 100.000 Einwohner<sup>1</sup>. In 85% aller Patienten liegt einer spontanen SAB die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas zu Grunde, das mit einer erhöhten Inzidenz bei Frauen in 2 - 3% der Bevölkerung vorkommt und ein jährliches Rupturrisiko von 0,7 - 4% aufweist<sup>2-5</sup>.

Intrakranielle Aneurysmen stellen zerebrovaskuläre Veränderungen dar, die durch eine Aufweitung des arteriellen Gefäßkalibers sowie eine im Vergleich zu einem gesunden Gefäß ausgedünnte Gefäßwand gekennzeichnet sind. Sie entstehen meist – gehäuft an Gefäßbifurkationen – im Laufe des Lebens und zeigen mikroskopische Gefäßveränderungen in Form von Substanzverlust der Lamina elastica interna und Ausdünnung der Tunica media<sup>6,7</sup>.

Im Falle einer Aneurysmaruptur kommt es zu Blutungen in den Subarachnoidalraum, der sich zwischen Arachnoidea und Pia Mater des Gehirns beziehungsweise (bzw.) Rückenmarks befindet<sup>8</sup>.

## 1.2 Klinische Symptomatik und Outcome

Die akute Aneurysmaruptur und Subarachnoidalblutung manifestieren sich in plötzlich einsetzenden schwersten Kopfschmerzen und fakultativ zusätzlich auftretenden neurologischen Defiziten. Weiterhin können Bewusstlosigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Hemiparese, vielfältige okuläre Symptome und fokale bzw. globale epileptische Anfälle auftreten<sup>2,9</sup>. Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen haben bei 33 - 43% der Patienten ein schlechtes Outcome in Form von Tod, Koma oder persistierenden neurologischen Beeinträchtigungen<sup>10</sup>. Die Mortalitätsrate beträgt 25 - 67%<sup>11,12</sup>. Das Outcome hängt stark von Schweregrad der Initialblutung, Zeitpunkt und Erfolg der Aneurysmathherapie sowie von Komplikationen nach der SAB ab. Bedeutsam

sind hierbei Rezidivblutungen des Aneurysmas und die Entstehung zerebraler Infarkte (vgl. Kapitel 1.5).

### **1.3 Aneurysmabehandlung**

Nach erfolgreichem Nachweis eines zerebralen Aneurysmas mittels CT/MRT oder Angiographie existieren das offene chirurgische Clipping oder das endovaskuläre Coiling zur Unterbindung der Blutung und Vermeidung einer Rezidivblutung:

Chirurgisches Clipping umfasst den offenen Zugang zu einem zerebralen Aneurysma und den Verschluss desselben mittels eines Metallclips. Zu den neuroradiologisch-interventionellen Verfahren der Aneurysmabehandlung gehören neben dem Coiling, auch stent- oder ballonassistent, die Implantation flusskanalisierender Stents (sog. Flow diverter) in das Trägergefäß und in das Aneurysma (sog. Web-Device). Das Coiling erfolgt endovaskulär über einen transarteriellen Zugang und stellt die Embolisation des Aneurysmas mittels Platinspiralen dar. Die Wahl der Methode ist in interdisziplinärer Diskussion zu treffen und hängt stark von Lage, Größe und Zugänglichkeit des Aneurysmas ab. Beide Verfahren weisen ähnliche Zahlen bezüglich Komplikationen und Langzeitergebnissen auf, wobei das Coiling nach den Daten der ISAT-Studie mit 2.142 eingeschlossenen Patienten sowohl im Kurz- als auch im Langzeitverlauf ein signifikant besseres Outcome gewährleistet als das neurochirurgische Clipping<sup>13-16</sup>.

### **1.4 Komplikationen der Subarachnoidalblutung**

Das Patientenoutcome und die hohe Mortalitätsrate der SAB hängen bedeutend mit dem häufigen Auftreten vielfältiger neurologischer und nicht-neurologischer Komplikationen zusammen, wobei zwischen kurz- und langfristig auftretenden unterschieden werden kann.

Kurzfristig treten neben neurologischen Defiziten häufig Fieber, Elektrolytentgleisungen, Blutdruckregulationsstörungen sowie kardiopulmonale Komplikationen auf, die sich bis hin zu Herzinsuffizienz und pulmonaler

Dekompensation entwickeln können<sup>2</sup>.

Unter den neurologischen Komplikationen ist eine frühe Rezidivblutung hauptverantwortlich für die hohe Frühmortalität. Sie tritt meist innerhalb der ersten zwei Wochen, mit einem Maximum binnen der ersten 24 Stunden, nach der Initialblutung in 10 - 23 % der Patienten auf<sup>17,18,19</sup>. Hinter der Rezidivblutung ist die Ausbildung von verzögert auftretenden neurologischen Defiziten (Delayed ischemic neurological deficit, DID) und zerebralen Infarkten an zweiter Stelle relevant für das Patientenoutcome (vgl. Kapitel 1.5)<sup>20,21,22</sup>. Hierüber hinaus beinhalten schwerwiegende neurologische Komplikationen die Entwicklung eines Hydrozephalus, epileptische Ereignisse sowie Koma und Versterben des Patienten im Verlauf<sup>2</sup>.

## **1.5 Delayed Cerebral Ischemia**

Der Begriff Delayed Ischaemic Deficit (DCI) umfasst einen klinisch diagnostizierbaren Symptomkomplex, der in etwa 18 - 46 % der Patienten zwischen dem 5. und 14. Tag nach einer SAB komplikativ auftritt und sich klinisch in Form von zunehmenden Kopfschmerz, Meningismus und Fieber sowie wechselhafter Bewusstseinsintrübung und neu auftretenden fokalen neurologischen Symptomen, darunter auch Aphasie und Mutismus manifestiert<sup>23-26</sup>. Unter den betroffenen Patienten lassen sich in der Folge bei 10 - 27% zerebrale Infarkte in der CT- und MRT-Diagnostik nachweisen<sup>27,28,29</sup>. Trotz der somit hohen Inzidenz und bedeutendem Einfluss auf das Patientenoutcome ist die Pathophysiologie dieses DCI bisher nicht abschließend definiert (vgl. Kapitel 1.5.1), jedoch scheinen zerebrale Vasospasmen einen maßgeblichen Einfluss zu haben.

### **1.5.1 Pathophysiologie**

Der Begriff Vasospasmus bezeichnet eine Reduktion des Durchmessers eines Gefäßes<sup>30,31</sup>. Im Jahr 1951 erfolgte der erste angiografische Nachweis dieser Gefäßverengungen nach Subarachnoidalblutung durch Ecker und Riemenschneider<sup>32</sup>. Seither stehen Vasospasmen im Verdacht, Ischämien und Infarkte nach SAB auszulösen und sind nach einer Rezidivblutung des

Aneurysmas zu 23% mitverantwortlich für Mortalität und Morbidität der Patienten<sup>30,20</sup>.

Histologisch zeigen von Vasospasmen betroffene Gefäße neben einer Kontraktion der glatten Gefäßwandmuskulatur komplexe Veränderungen der Gefäßwände: Analysen haben eine Hyperplasie der Tunica intima und media aufgezeigt, die mit einer Proliferation der glatten Muskelzellen, einer vermehrten Proliferation von Myofibroblasten und TypV-Kollagen sowie Nekrosenbildung und fibrotischem Umbau einher geht<sup>33,34,35</sup>.

Als Auslöser der Gefäßveränderungen steht extravasales Hämoglobin im Verdacht<sup>36,37</sup>. Es verändert die Signalkaskade innerhalb der glatten Muskelzellen der Gefäßwand und löst so die Kontraktion aus. Ein genauer Mechanismus ist bisher nicht gefunden worden. Angenommen wird ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren: Es wird beschrieben, dass extravasales Hämoglobin die Sekretion von Vasokonstriktoren wie Endothelin und Prostaglandinenauslöst<sup>38,39,40</sup>. Ebenso steht eine immunologische Reaktion auf das freie Blut bei der Entstehung von Vasospasmen zur Diskussion<sup>41</sup>. Freie Radikale, die bei Abbau des ausgetretenen Blutes entstehen und durch Lipidperoxidation eine Zellschädigung verursachen, könnten ebenfalls an der Gefäßkontraktion beteiligt sein<sup>42,43</sup>.

Darüber hinaus kommen einige Studien jedoch auch zu dem Ergebnis, dass Lokalisation und Schwere der nachgewiesenen Vasospasmen nicht immer mit der Lage und dem Muster der nachgewiesenen Ischämien korrelieren<sup>33,44,45</sup>. Dies führt zur Diskussion anderer zu Grunde liegender Pathomechanismen und es wird zunehmend eine multifaktorielle Genese des DCI diskutiert. Die physiologische Reaktion auf ein reduziertes Gefäßkaliber ist ein erhöhter regionaler Blutfluss zur Aufrechterhaltung der Gewebsperfusion. Dieses Verhältnis zeigt sich bei Vorliegen von Vasospasmen gestört, sodass der regionale Blutfluss nicht erhöht wird und eine Minderperfusion eintritt<sup>46</sup>. Bedingt durch den Nachweis dieser pathologischen Reaktion der Gefäße wird unter anderem eine gestörte Autoregulation der zerebralen Gefäße als Ursache des DCI und der zerebralen Infarzierung vermutet<sup>47,48</sup>. Ebenso wird eine gestörte

Balance von Vasokonstriktoren zu Vasodilatoren vermutet, die sich durch eine Störung des Endothels mit verminderter Sekretion von Stickstoffmonoxid (NO) – einem potenten Vasodilatator – äußern könnte<sup>49-52</sup>. Gleichfalls haben Untersuchungen einen Zusammenhang von DCI und der Bildung von Sauerstoffradikalen, einem veränderten metabolischen Milieu, einer pathologischen Gerinnung mit folgender Bildung von Mikrothromben, einer Entzündungsreaktion sowie einer gestörten Mikrozirkulation aufgezeigt<sup>33,41,53,54</sup>. Auch ein Zusammenhang mit elektrophysiologischen Veränderungen innerhalb des zerebralen Gewebes wird erwogen: Mehrere Studien haben cortical spreading depolarization (CSD), eine Welle vollständiger Depolarisation der Neuronen und Gliazellen nachweisen können, die zu einer veränderten Homöostase der Intra- und Extrazellulärräume führt und in einer Unerregbarkeit der Nervenzellen der grauen Substanz resultiert. Sie kommt bei Gesunden nicht vor und verursacht wahrscheinlich ein zytotoxisches Ödem nach stattgefundener SAB<sup>55,56</sup>.

### **1.5.2 Therapie**

Nach stattgehabter SAB wird zur Vermeidung von Komplikationen die Erschaffung eines neuroprotektiven Milieus empfohlen, um Komplikationen zu vermeiden. Zu den allgemein empfohlenen Basismaßnahmen nach SAB zählen hierunter Bettruhe und das Vermeiden pressorischer Akte, das Anstreben einer Normothermie sowie der Ausgleich von Elektrolyt- und Blutzuckerentgleisungen. Weiterhin sind eine präzise Einstellung des Blutdruckes und eine Regulierung des Volumenstatus mit dem Ziel einer Normovolämie von Bedeutung<sup>57,58</sup>. Neben diesen allgemeinen Maßnahmen existieren zahlreiche medikamentöse Ansätze zur Prophylaxe des zerebralen Vasospasmus, jedoch ist die einzige pharmakologische Primärprophylaxe mit nachgewiesener positiver Wirkung auf das Patientenoutcome die orale Gabe (p.o.) des Calciumantagonisten Nimodipin in der Dosierung vom 60mg im 4-Stundenintervall über die Dauer von 4 Wochen<sup>58,59,60</sup>.

Neben diesen bereits genannten Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen sollte ein regelmäßiges Monitoring der Patienten bezüglich des Auftretens arterieller Vasospasmen erfolgen, z.B. in Form transkranieller

Dopplersonografie oder MRT / CT mit Gefäßdarstellung und ggf. Perfusionsuntersuchungen.

Im Falle nachgewiesener Vasospasmen existieren zahlreiche konventionelle und pharmakologische Therapieansätze:

Eine Triple-H-Therapie bestehend aus Hämodilution, induzierter Hypertension und Hypervolämie war verbreitet, ist jedoch aufgrund widersprüchlicher Studienlage und systemischer Komplikationen wie z.B. Herzversagen und Lungenödem nicht mehr Gegenstand der aktuellen Leitlinien<sup>58,61,62,63</sup>. Ferner konnten intravenöse Therapieansätze mit Magnesium, Statinen, Endothelin-Rezeptor Antagonisten und Corticosteroiden in keiner Studie signifikante Vorteile aufweisen<sup>28,57-64</sup>. Einzig die intravenöse Gabe des Calciumantagonisten Nimodipin wird bei nicht durchführbarer oraler Applikation empfohlen, da das Pulverisieren der Tabletten in verminderter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes resultiert. Jedoch fehlt auch hier ein signifikanter Nachweis über Wirksamkeit oder Vorteil im Vergleich zur oralen Aufnahme<sup>58,65</sup>.

Neben intravenöser Applikation sind endovaskuläre pharmakologische Therapieansätze Gegenstand der Forschung: Papaverine und lokale Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator konnten keinen signifikanten Vorteil auf das Outcome zeigen<sup>66,67</sup>. Auch eine endovaskuläre Therapie mit Calciumantagonisten wie Nicardipin und Nimodipin ist bereits in vielen Studien untersucht worden, zeigte jedoch bisher keinen signifikanten Vorteil auf das Patientenoutcome und randomisierte Studien fehlen<sup>58</sup>.

Gleiches trifft für die mechanische Rekanalisation mittels perkutaner transluminaler Ballonangioplastie (PTA) zu, die einen mechanistischen Ansatz zur Rekanalisation eines vasospastisch verengten Gefäßdurchmessers darstellt. Auch hier fehlt bislang ein Nachweis über die langfristige Wirksamkeit<sup>68</sup>.

Insgesamt existieren, abgesehen von der oralen Prophylaxe mit Nimodipin, keine nachweislich wirksamen Therapieoptionen bei auftretenden Vasospasmen. Verschiedene Therapieprotokolle werden jedoch aufgrund des

hohen Einflusses auf Outcome und Mortalität und mangels Alternativen weit verbreitet eingesetzt<sup>69</sup>.

### **1.5.2.1 Nimodipin**

Nimodipin, ein spezifischer L-Typ Calciumkanalblocker aus der Gruppe der 1,4 Dihydropyridine, bindet an spannungsgesteuerte L-Typ - („L“-longlasting) Calciumkanäle und blockiert den Calciumeinstrom nach intrazellulär und somit den kontraktilen Prozess vaskulärer glatter Muskelzellen<sup>71</sup>. Diese liegen innerhalb der Tunica media zerebraler Arterien und reagieren auf eine Depolarisation mit transmembranösem Einstrom von Calciumionen, die für den Ablauf des Kontraktionsprozesses essentiell sind.

Im Rahmen der Prophylaxe von Vasospasmen hat die orale Einnahme des Calciumkanalblockers und Vasodilatators Nimodipin nach SAB in mehreren randomisierten Studien einen Vorteil bezüglich des Outcomes in Form einer Reduktion der Infarktrate um 34% im Vergleich zu einem Placebo sowie eine um 40% gesenkte Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome gezeigt<sup>59,65,72,73,74</sup>. In aktuellen Leitlinien wird die orale Gabe von Nimodipin in einer Dosis von 60 mg alle 3 bis 4 Stunden für 3 Wochen empfohlen<sup>58,75</sup>. Gleichzeitig zeigte sich bei der Einnahme eine geringe Rate an unerwünschten Wirkungen in Form von Kopfschmerz, Hitzewallung, Tachykardie, Hypotension, erhöhten Leberwerten, Ikterus und erhöhten Nierenretentionswerten<sup>59,76,77</sup>.

Neben der oralen Gabe von Nimodipin existieren grundsätzlich weitere Applikationswege: die intravenöse Applikation sollte erwogen werden, wenn die orale Gabe nicht möglich ist. Für die Wirksamkeit dieser Darreichungsform gibt es allerdings keine Evidenz<sup>58</sup>. Unter der Vorstellung einer Potenzierung der nachgewiesenen Wirksamkeit bei oraler Aufnahme erfolgt bisweilen die direkte intraarterielle (IA) Applikation in die entsprechend von Vasospasmen betroffenen zerebralen Territorien. Ein positiver Einfluss der intraarteriellen Applikation von Nimodipin auf das Outcome betroffener Patienten wurde allerdings bisher nicht in randomisierten Studien bestätigt. Zudem wurden Therapieeffekte widersprüchlich beschrieben: viele Fallstudien zeigen eine angiographisch deutliche Reduktion des Vasospasmus durch die intraarterielle

Nimodipingabe bei geringer Komplikationsrate<sup>78,79</sup>. Gleichwohl haben andere Studien keinen Einfluss auf das Langzeitoutcome von Patienten mit DCI gezeigt und zudem wurden durch die Therapie verursachte Komplikationen beschrieben<sup>80,81,82</sup>.

### **1.5.2.2 perkutane transluminale Angioplastie**

Über die intraarterielle Applikation potentieller Vasodilatoren hinaus existiert mit der perkutanen transluminalen Angioplastie – einer erstmals 1984 durch Zubkov et al. zur Therapie zerebraler Vasospasmen angewendeten intravaskulären Ballonkathetertechnik – ein Ansatz zur mechanischen Gefäßaufweitung bei Vasospasmus<sup>83</sup>. Das Ziel dieser Intervention ist die Aufdehnung vasospastisch verengter Gefäße und die Wiederherstellung einer ausreichenden zerebralen Perfusion. Die PTA hat in Studien einen deutlichen Effekt auf fokale Vasospasmen hinsichtlich Gefäßdilatation, zerebraler Perfusion und der Rückbildung neurologischer Defizite gezeigt, jedoch ist die Anwendung auf proximale Gefäße mit einem Durchmesser von über zwei Millimetern beschränkt<sup>83,84</sup>. Vasospasmen kleinerer distal gelegener Arterien sind mit der PTA nicht zu erreichen. Auch in Hinblick auf randomisierte Studien wurde bisher kein positiver Effekt auf das langfristige klinische Outcome betroffener Patienten nachgewiesen. Ebenso fehlen Untersuchungen zu möglichen resultierenden funktionellen und morphologischen Veränderungen der arteriellen Gefäße<sup>68</sup>. In Tiermodellen wurde ein verändertes Ansprechen auf Vasodilatoren und eine Beeinflussung der Struktur in Form von Rissen und Dehnungen der muskulären und nichtmuskulären Gefäßwandanteile beschrieben, jedoch ist ein Übertrag dieser Ergebnisse auf menschliche Gefäße bisher in keiner Studie erfolgt und die langfristigen Folgen dieser morphologischen und strukturellen Veränderungen sind bisher nicht untersucht<sup>85,86</sup>. Gleichwohl wurden Komplikationen in Form eines Wiederauftretens zerebraler Vasospasmen durch lokale Wandirritation, Bildung von Thrombosen und Embolien bis hin zu Dissektion mit Verschluss des betroffenen Gefäßes, Stenosenbildung sowie durch die Intervention bedingte Gefäßrupturen beschrieben<sup>87,88</sup>.

## 1.6 Fragestellung

Zerebrale Vasospasmen treten in 25 - 46% aller Patienten nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auf und verursachen in 33,7% der betroffenen Patienten ein schlechtes Outcome in Form von Tod, Koma oder schwerwiegenden persistierenden neurologischen Defiziten, auch nach erfolgreicher Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas aus dem Blutkreislauf<sup>10</sup>. Sie stehen daher seit ihrer Erstbeschreibung 1951 im Fokus der Forschung und mit Hinblick auf ihren bedeutenden Einfluss sind zahlreiche Therapieansätze in Studien untersucht worden.

Bezüglich der intraarteriellen Therapie mit Nimodipin sind Studienergebnisse und die therapeutischen Leitlinien inkonsistent: die American Heart Association/American Stroke Association (AHA / ASA) empfiehlt die Therapie mit intraarteriellen Vasodilatoren, z.B. Nimodipin, als Klasse IIa, Level B Therapie, wohingegen die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) intravasale Therapien nur in ausgewählten Fällen und nach interdisziplinärer Abwägung als mögliche Therapieoption beschreibt<sup>75,58</sup>.

Es existieren also keine Studien, die eine Wirksamkeit einer endovaskulären Vasospasmustherapie belegen könnten. Selektive intraarterielle Applikation von Nimodipin und Ballon-PTA größerer Hirnbasisarterien sind jedoch aus Mangel an Alternativen bei diesem akut lebensbedrohlichen Krankheitsbild trotzdem nicht selten angewendete Verfahren.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist daher – vor dem Hintergrund fehlender großer randomisierter Studien – mögliche Vorteile und insbesondere mögliche Komplikationen der intraarteriellen Nimodipintherapie sowie der Ballon-PTA bei p.o.-nimodipinrefraktären zerebralen Vasospasmen retrospektiv an einem großen monozentrischen Kollektiv weiter zu untersuchen, um abzuschätzen, inwieweit diese Therapien im klinischen Alltag nützen oder schaden.

In diesem Zusammenhang erfolgt die erneute Auswertung der neuroradiologischen Bildgebung aller Patienten mit Subarachnoidalblutung und DCI sowie hiermit in Verbindung stehende Infarktentwicklung im Verlauf, die zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2011 im Institut für Neuroradiologie

Frankfurt am Main behandelt wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf mögliche durch IA Nimodipin und PTA verursachte Komplikationen gelegt und sämtliche neu entstandene Infarktmuster wurden hinsichtlich ihrer Ätiologie untersucht.

## 2. Material und Methodik

Insgesamt wurden 88 Patienten mit DCI nach SAB in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2011 endovaskulär mit Nimodipin und / oder PTA behandelt. Im Zuge dieser Doktorarbeit wurden die Behandlungsdaten dieser Patienten erneut analysiert. Die retrospektive Untersuchung und Auswertung der Daten wurde zuvor durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität genehmigt.

In dieser Studie wurden die Daten von Patienten in einem Alter zwischen 18 und 100 Jahren untersucht. Eine Subarachnoidalblutung nach zerebraler Aneurysmaruptur musste mittels CT, MRT oder Lumbalpunktion nachgewiesen worden sein. Die Schweregradeinteilung der SAB erfolgte nach Hunt und Hess (H&H) (siehe *Tabelle 1*). Patienten mit traumatisch, durch Tumoreinblutung oder durch arteriovenöse Malformation bedingter SAB wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

<b>Stadium</b>	<b>Klinik</b>
----------------	---------------

I	milder Kopfschmerz, endlagiger Meningismus, unauffälliger neurologischer Status
---	---

II	mäßiger bis starker Kopfschmerz, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer ggf. Hirnnervenparese
----	---

III	persistierende Konfusion und / oder mildes fokales neurologisches Defizit
-----	---

IV	persistierender Stupor, schweres neurologisches Defizit
----	---

V	Koma
---	------

*Tabelle 1: Einteilung Hunt und Hess Grad<sup>89</sup>*

Jeder in die Untersuchung eingeschlossene Patient erhielt bei Aufnahme ein CT zur Beurteilung des Blutungsausmaßes, eines eventuellen Liquoraufstaus und eventuell vorbestehender postischämischer Infarkte. Patienten, die Infarkte bereits direkt bei Aufnahme aufwiesen, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Außerdem erfolgte der Ausschluss von Patienten, die direkt nach der Aneurysmabehandlung Hirninfarkte aufwiesen und bei denen aufgrund des Infarktmusters ein ätiologischer Zusammenhang mit Komplikationen während des Clippings oder Coilings anzunehmen war.

Zur Darstellung des Aneurysmas erfolgte bei allen Patienten eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Nach Versorgung des Aneurysmas mittels neuroradiologischem Coiling oder neurochirurgischem Clipping wurde leitliniengerecht bei jedem Patienten ab Aufnahmetag auf Intensivstation eine orale Nimodipingabe (6-mal 60 mg / Tag) begonnen. Falls eine orale Applikation nicht möglich war, wurde trotz nicht bewiesener Wirksamkeit eine intravenöse Nimodipininfusion (2 mg / Stunde) begonnen, da die Bioverfügbarkeit von pulverisierten Nimodipin-tabletten laut Hersteller herabgesetzt ist und somit eine Zufuhr über eine nasogastrale Sonde nicht empfohlen wird. Des Weiteren wurde bei allen Patienten eine Einstellung des Blutdruckes auf einen arteriellen Mitteldruck von 60 - 90 mmHg vorgenommen, um zum einen die zerebrale Perfusion aufrecht zu erhalten und zum anderen das Risiko für Nachblutungen zu minimieren. Weitere Maßnahmen bestanden in der Regulierung der Körpertemperatur mit dem Ziel einer Normothermie, der Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämie sowie von Entgleisungen des Elektrolythaushaltes. Weiterhin wurden pressorischer Akte mittels Laxantien und Antiemetika vermieden und strikte Bettruhe eingehalten<sup>58</sup>.

Die hirnversorgenden Arterien wurden im Rahmen der klinischen Routine täglich mittels Doppler-Sonographie hinsichtlich veränderter Strömungsgeschwindigkeiten untersucht. Ergaben neu auftretende neurologische Symptome des Patienten oder die Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien Hinweise auf zerebrale Vasospasmen, so erfolgten Bestätigung respektive Ausschluss über CT- bzw. MR-Angiografie (CTA / MRA). Die Schweregradeinteilung nachgewiesener Vasospasmen erfolgte

hierauf anhand einer verbreiteten Klassifikation mit Bezug auf Reduktion des arteriellen Durchmessers im Vergleich zur Aufnahme (Tabelle 2):

<b>Grad des Vasospasmus</b>	<b>Reduktion des arteriellen Durchmessers im Vergleich zur Bildgebung bei Aufnahme</b>
mild	<50%
mäßig	50%
schwer	>50%
höchstgradig	kein Restlumen verbleibend

*Tabelle 2: Schweregradeinteilung des Vasospasmus<sup>90</sup>*

Weiterhin wurden Perfusionsstörungen mittels CT oder MRT-Perfusionsmessung belegt, z.B. durch verlängerte Mean Transit Time (MTT). Mit Hinblick auf die unter Umständen durch Vasospasmen hervorgerufene generalisierte Perfusionsverzögerung sowie unter Berücksichtigung von CTA / MRA und sämtlicher Perfusionsparameter erfolgte individuell die Entscheidung für oder gegen eine DSA und die endovaskuläre Vasospasmustherapie. Die Intervention erfolgte in anästhesiologischer Überwachung zur Vermeidung von Hypotonie während der Nimodipinapplikation. Zudem erhielt jeder Patient vor intraarterieller Intervention intravenös eine Bolusgabe von 5000 IE Heparin, um das Risiko thrombembolischer Komplikationen während der Intervention zu senken.

Ein 5F-Diagnostikkatheter wurde über die Arteria femoralis in die proximale Arteria carotis interna (ACI) oder die proximale Arteria vertebralis (AV)

eingebraucht. Hierüber erfolgte im Falle des Nachweises hämodynamisch relevanter Vasospasmen im entsprechenden Territorium die selektive intraarterielle Nimodipinapplikation in Form einer Infusion von 4 mg Nimodipin in 50 ml NaCl über eine Dauer von 30 Minuten. Das Ansprechen der vasospastischen Arterien auf die IA Nimodipingabe wurde gemäß folgender Einteilung festgelegt:

<b>Status</b>	<b>Zunahme Gefäßdiameter im Bezug zu Schweregrad Vasospasmus</b>
gut	Verbesserung mindestens 2 Grade
moderat	Mindestens 1 Grad
schlecht	Unter 1 Grad
fehlend	fehlend

*Tabelle 3: Einteilung Auswirkung der Nimodipingabe auf Gefäßdiameter*

Bei Nachweis von auch nach intraarterieller Applikation nimodipinrefraktären hochgradigen lokalen Vasospasmen erfolgte in 18 Fällen zusätzlich die vorsichtige Aufdehnung mittels PTA. Hierfür wurde der Diagnostikkatheter durch einen 5F- oder 6F- Führungskatheter ersetzt.

Für die Datenauswertung wurde die klinisch indizierte Verlaufs-Bildgebung (CT oder MRT) mit der präinterventionellen CT oder MRT verglichen. Im Falle neu aufgetretener Infarkte nach stattgehabter endovaskulärer Vasospasmustherapie wurden alle Infarktmuster durch drei neuroradiologische Begutachter unterschiedlichen Erfahrungsgrades konsensuell unter Einbezug sämtlicher klinischer und radiologischer Daten hinsichtlich der möglichen Infarktetiologie beurteilt.

Hierbei wurden neue Infarkte folgenden Gruppen zugeordnet:

1. Infarkte am ehesten aufgrund zerebraler Vasospasmen
2. Infarkte am ehesten als Komplikation endovaskulärer Vasospasmustherapie
3. Infarkte unklarer Ätiologie

Alle Daten dieser Studie stammten aus dem PACS (Picture Archiving and Communication System) System des Instituts für Neuroradiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main und waren im Zuge der Therapie der Patienten erfasst worden. Das vorliegende Bildmaterial wurde neben meiner Person als Doktorandin nach mehrwöchiger Einarbeitung durch zwei erfahrene Neuroradiologen (PD Dr. Marlies Wagner, Prof. Joachim Berkefeld) erneut beurteilt und interpretiert.

Die Datenauswertung erfolgte pseudonymisiert in Form einer fortlaufenden Zahlencodierung. Zur Datenaufnahme und -auswertung wurden Excel und das Statistikprogramm „R“ genutzt. Die Vergleichsanalyse der H&H-Werte erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Therapieansprechens auf Nimodipin und Unterschiede in Bezug auf die Schweregrade der Vasospasmen mittels Fisher-Yates-Test. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie

88 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Altersspanne lag zwischen 27 und 74 Jahren (M = 49,6 Jahre, SD = 10,8 Jahre) (vgl. Abbildung 1). Hierbei waren 63 Patienten (72%) weiblich und 25 (28%) männlich (vgl. Abbildung 2).

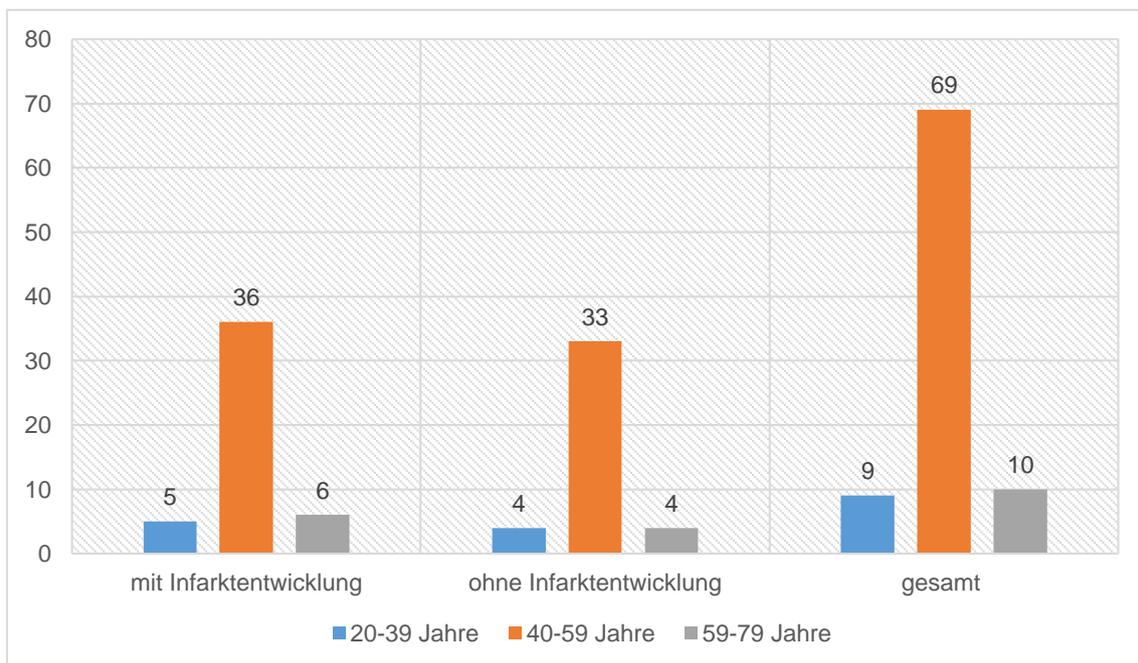


Abbildung 1: Altersverteilung

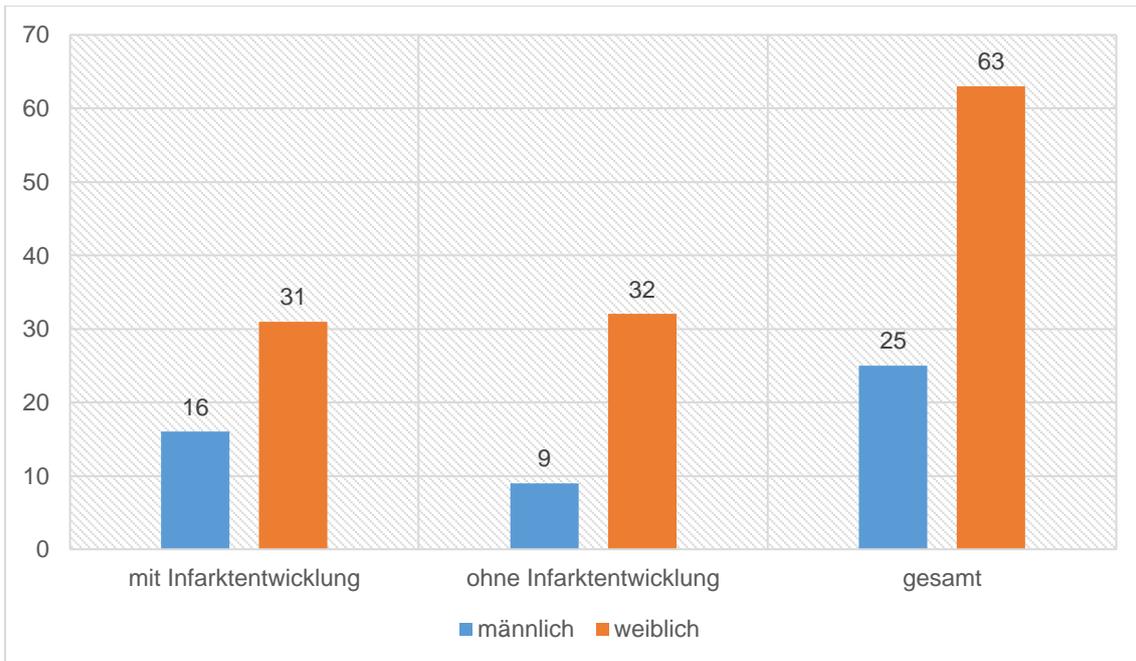
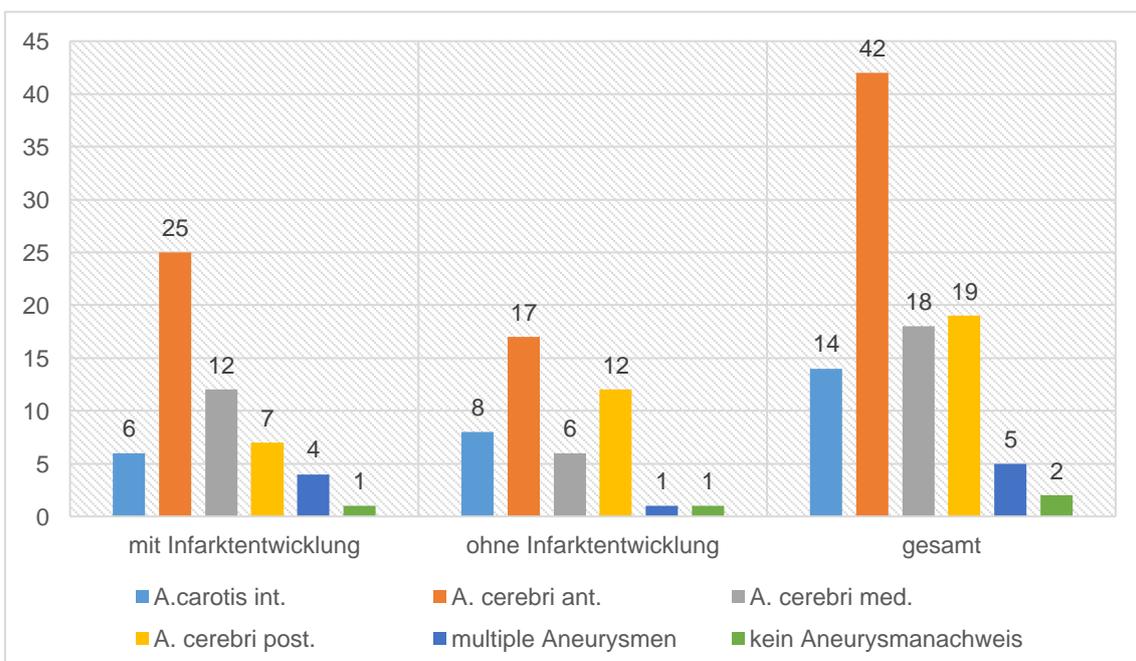


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

### 3.2 Therapie des Aneurysmas

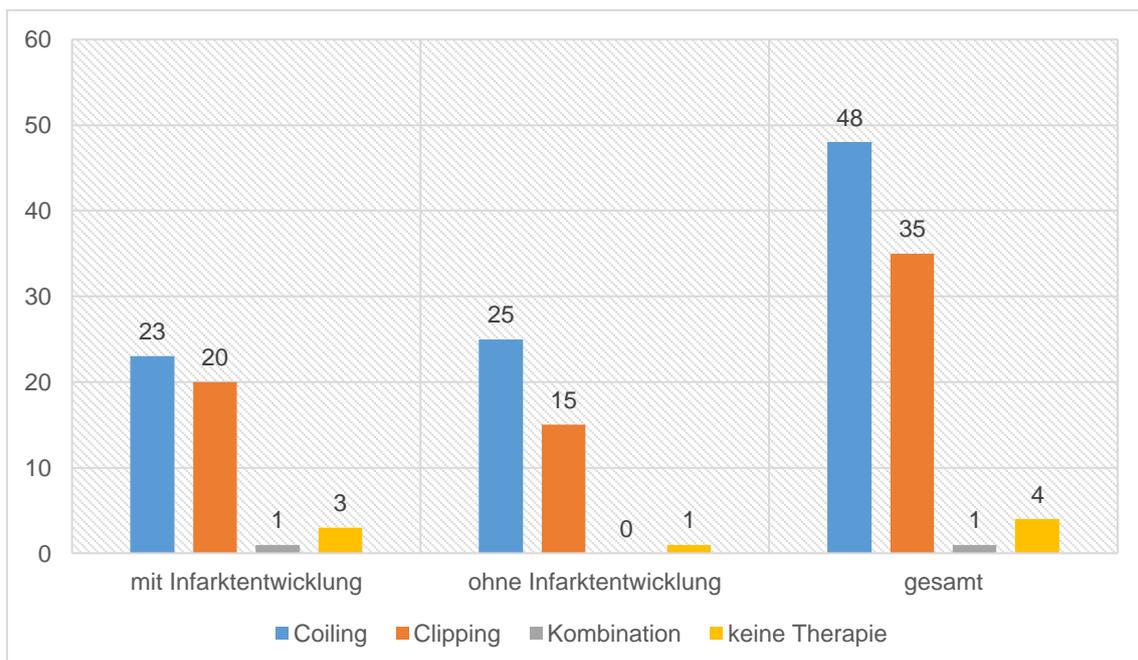
Die Lokalisation der die SAB verursachenden zerebralen Aneurysmen war auf die vordere und hintere Zirkulation verteilt (vgl. Abbildung 3).



*Abbildung 3: Verteilung der Aneurysmalokalisation*

Der Verschluss des Aneurysmas wurde bei 35 Patienten (39,8%) durch chirurgisches Clipping und bei 48 Patienten (54,5%) durch endovaskuläres Coiling durchgeführt (vgl. Abbildung 4). Es ließ sich bei 57,14% der Patienten mit Clipping im späteren Verlauf eine DCI nachweisen, unter allen Patienten nach Coiling waren 47,91% betroffen.

Eine Patientin wies nach Clipping eine Restperfusion des Aneurysmas auf, sodass zusätzlich ein Coiling für einen vollständigen Verschluss durchgeführt wurde. Vier Patienten wiesen in der diagnostischen DSA zur Detektion eines Aneurysmas keine aktive und eindeutig zu identifizierende Blutungsquelle auf, sodass von einer endovaskulären oder chirurgischen Intervention abgesehen wurde und eine erneute DSA mit nachfolgender Nimodipinapplikation erst bei Verdacht auf Vasospasmen erfolgte.



*Abbildung 4: Verteilung Coiling und Clipping*

### 3.3 Schweregrad Subarachnoidalblutung

Hinsichtlich des Hunt und Hess Grades der Patienten waren alle Schweregrade von 1 bis 5 ( $M = 3,02$ ;  $SD = 1,13$ ) vertreten. Patienten mit Infarktentwicklung im Verlauf wiesen einen Mittelwert des Hunt und Hess Grades von 3,04 ( $SD = 1,18$ ) auf. Der Mittelwert der Patienten ohne Infarktentwicklung lag diesbezüglich bei 3,0 ( $SD = 1,09$ ) (vgl. Abbildung 5). Die Analyse beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Schweregrades nach Hunt und Hess ( $p = 0,7247$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test).

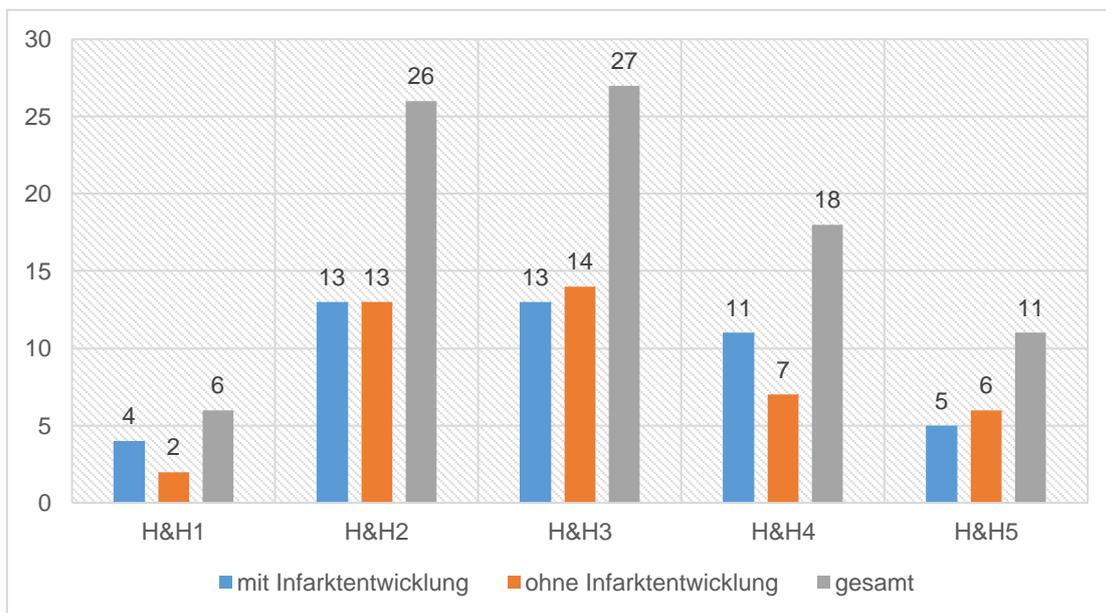


Abbildung 5: Verteilung Hunt und Hess Grad

### 3.4 Schweregrad Vasospasmen

Der Schweregrad der Vasospasmen erstreckte sich innerhalb der gesamten Untersuchungspopulation von mild bis hochgradig (vgl. Tabelle 2). Patienten mit Entwicklung zerebraler Infarkte wiesen eine ähnliche Verteilung hinsichtlich der Schweregrade der Vasospasmen auf wie Patienten ohne Infarktentwicklung und ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden ( $p = 0,25$  nach Fischer-Yates-Test) (vgl. Abbildung 6).

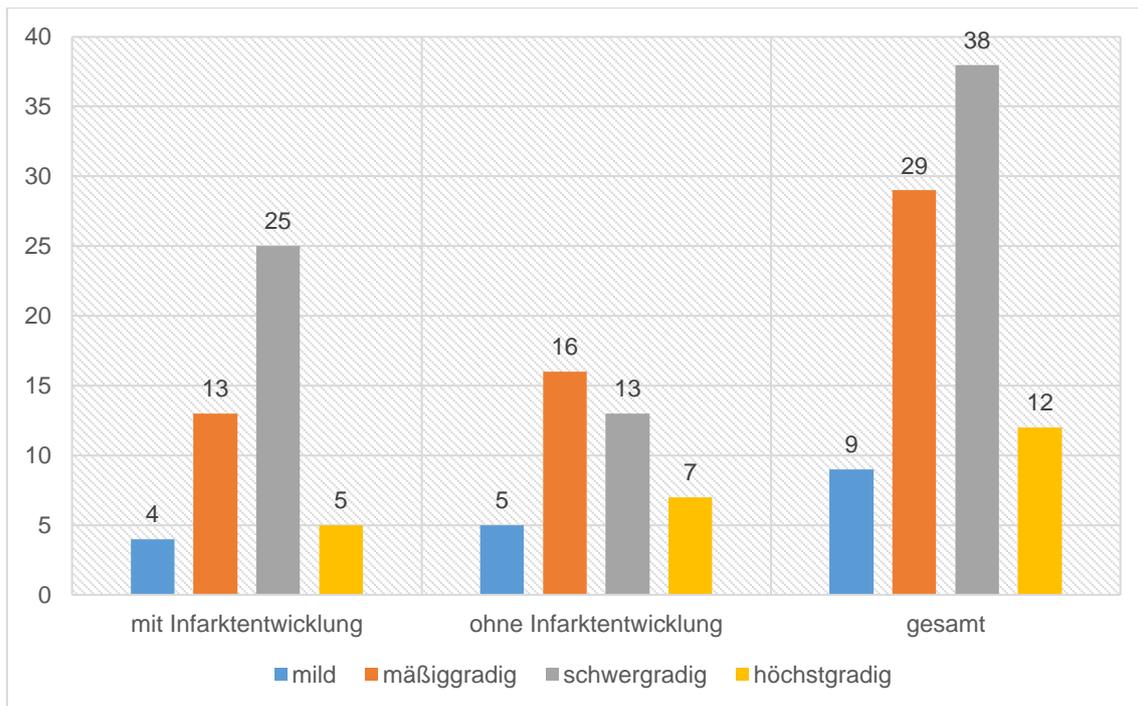


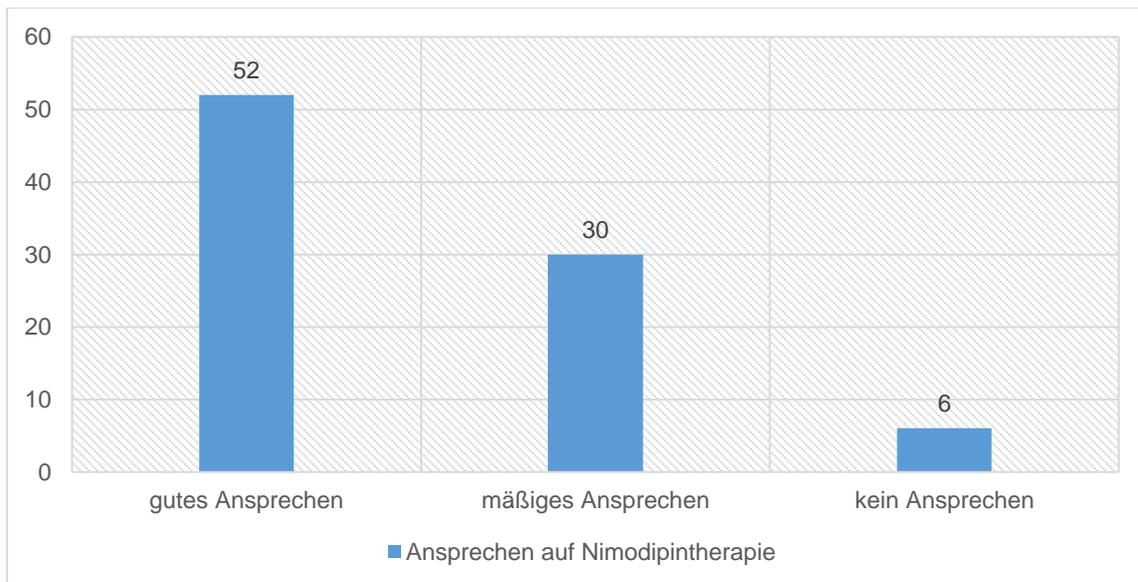
Abbildung 6: Schweregradverteilung Vasospasmen

### 3.5 Nimodipintherapie

Insgesamt erfolgten bei 88 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten 188 Sitzungen für eine IA Applikation von Nimodipin, sodass jeder Patient im Mittel 2,1 Interventionen erhielt.

#### 3.5.1 Therapieansprechen Nimodipin

52 Patienten (59%) zeigten ein gutes unmittelbares Ansprechen auf Nimodipin in Form einer Zunahme des Gefäßdiameters um mindestens 2 Grade oder eine Normalisierung desselben. 30 Patienten (34%) wiesen ein mäßiges Ansprechen mit einer Verbesserung des arteriellen Gefäßdurchmessers um mindestens 1 Grad auf und 6 Patienten (7%) zeigten eine geringe bis ausbleibende Regredienz der Vasospasmen (vgl. Tabelle 3) (vgl. Abbildung 7).



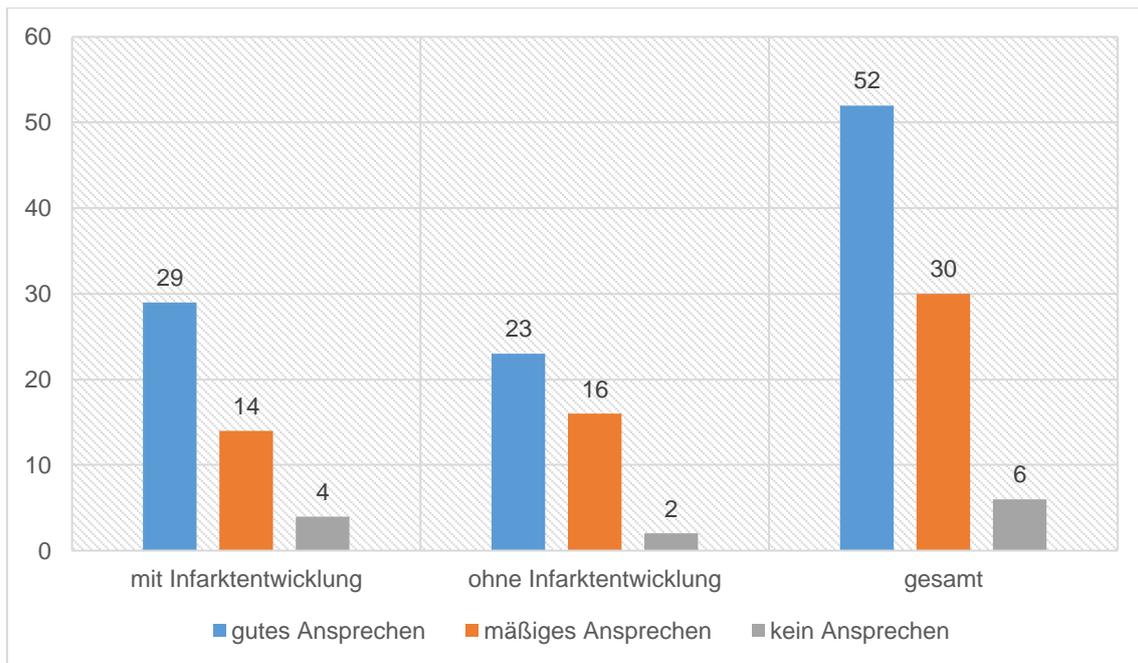
*Abbildung 7: Ansprechen auf Nimodipingabe in Form von Zunahme des Gefäßdiameters*

### 3.5.2 Infarktentwicklung unter Nimodipin

Bei 47 Patienten (53,4%) der Gesamtpopulation zeigten Follow-up CT oder MRT nachweisbare ischämische Hirninfarkte nach IA Nimodipingabe.

Hierunter wiesen 42 dieser Patienten territoriale Infarktmuster in Perfusionsgebieten zum Teil hochgradig vasospastisch verengter Arterien auf, sodass von einer entsprechenden vasospasmuskorrelierenden Ätiologie auszugehen war. 5 Patienten wiesen Infarktmuster auf, die sich bildmorphologisch nicht auf Vasospasmen zurückführen ließen.

Bezüglich des kurzfristigen Ansprechens in Form einer Zunahme des Gefäßdiameters auf die Nimodipinapplikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne zerebrale Infarkte im späteren Verlauf ( $p = 0,62$  nach Fisher-Yates-Test). Weiterhin war unter 29 (61,7%) der 47 Patienten mit durch Vasospasmen bedingter Infarktentwicklung zunächst eine gute kurzfristige Zunahme des Gefäßlumens festzustellen (vgl. Abbildung 8).



*Abbildung 8: kurzfristiges Ansprechen auf Nimodipin*

### 3.6 Perkutane Transluminale Angioplastie

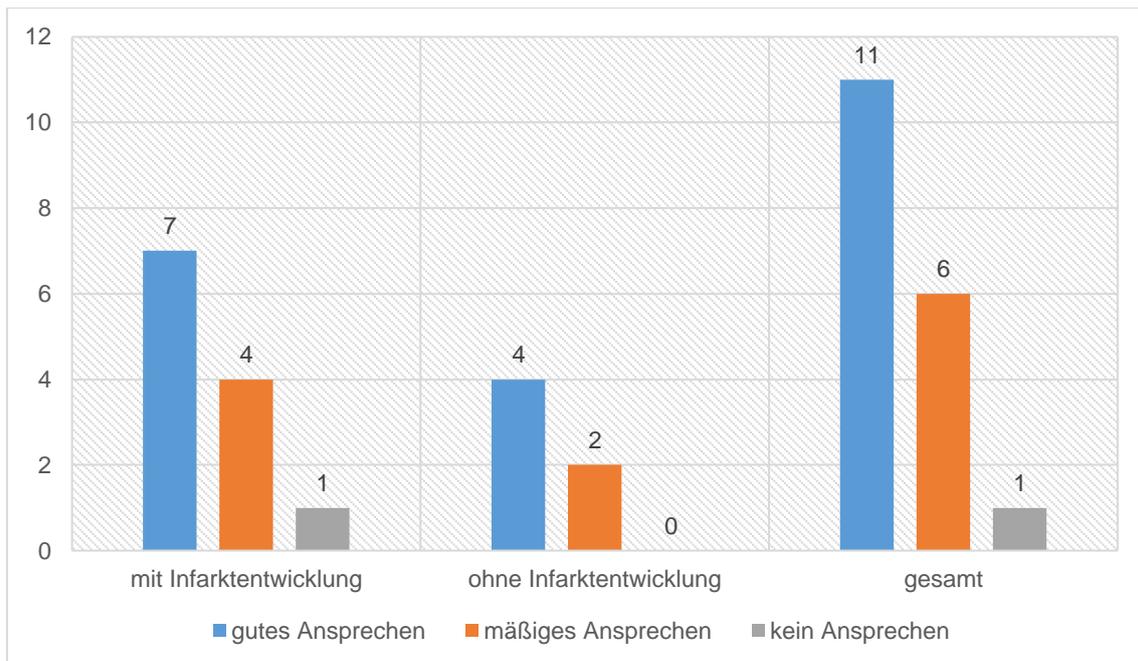
Bei fehlender Zunahme des Gefäßdiameters nach IA Nimodipin und persistierenden lokal begrenzten, hämodynamisch relevanten Vasospasmen proximaler Anteile der terminalen ACI, des M1-Segments der A. cerebri media (ACM) (vgl. Abbildung 9), des A1-Segments der A. cerebri anterior (ACA) oder Arteria basilaris (BA) wurde im Einzelfall eine selektive PTA durchgeführt, falls kritische Perfusionsverhältnisse die Entwicklung ischämischer Infarkte wahrscheinlich machten. Dies traf bei 18 (20,45%) der 88 eingeschlossenen Patienten zu.



*Abbildung 9: Vasospasmus der linken ACM (M1) vor PTA bei Z.n.  
Clipping eines ACM-Aneurysmas*

### **3.6.1 Therapieansprechen unter PTA**

11 Patienten (11 / 18 = 61%) zeigten zunächst ein gutes Ansprechen auf die Intervention hinsichtlich Verbesserung des Gefäßdiameters und Perfusion. 6 Patienten (6 / 18 = 33%) wiesen ein nur mäßiges Ansprechen auf die Intervention auf und bei einer Patientin ereignete sich eine arterielle Dissektion der ACI während Einbringen des Führungskatheters als Komplikation der Intervention, was zur Entwicklung von Infarkten im Verlauf führte (vgl. Abbildung 10).



*Abbildung 10: Ansprechen auf PTA in Form von Zunahme des Gefäßdiameters*

### 3.6.2 Infarktentwicklung unter PTA

Unter 18 Patienten, die neben Nimodipin zusätzlich eine PTA erhielten, entwickelten 12 Patienten ( $12 / 18 = 67\%$ ) neue zerebrale Infarkte. Innerhalb dieser Patientengruppe waren Infarkte bei 9 Patienten ätiologisch am ehesten auf Vasospasmen zurückzuführen. Von diesen hatte sich bei 7 Patienten zuvor eine gute Erweiterung des Gefäßdurchmessers durch die PTA gezeigt. Des Weiteren wiesen 2 Patienten Infarktmuster auf, die ätiologisch mit Komplikationen der PTA vereinbar waren (vgl. 3.7.2, vgl. 3.7.3).

### 3.7 Ätiologie zerebraler Infarktmuster

Innerhalb der Studienpopulation von insgesamt 88 untersuchten Patienten zeigten 47 Patienten (53,4%) in Follow-up CT oder MRT ischämische Infarkte nach IA Nimodipintherapie. Die Infarktmuster dieser Patienten waren bei 42 dieser Patienten ätiologisch am ehesten auf Vasospasmen zurückzuführen.

Unter den 47 Patienten mit neu aufgetretenen Infarkten wiesen 5 Patienten 7 verschiedene Infarktmuster auf, die ätiologisch nicht durch Vasospasmen erklärbar waren und mit Ausnahme eines Infarktmusters einer anderen wahrscheinlichen Ätiologie zugewiesen werden konnten. Diese werden folgend weiter ausgeführt (vgl. Tabelle 4):

Ätiologie	Fall	Intervention	Interventionsansprechen	Infarktlokalisierung
thrombembolisch	1	Nimodipin	mäßig	ACM (M3) re.
	1	Nimodipin	mäßig	ACM (M2) re
	2	Nimodipin	kein	Grenzstromgebiet der ACM
	3	DSA	kein	Parietal (ACM)
embolisch	4	PTA	mäßig	Stammganglien (ACM)
Gefäßdissektion	5	PTA	kein	ACM
unklar	6	Nimodipin	mäßig	zerebellär

*Tabelle 4: Ätiologie nicht vasospasmusassoziierter Infarkte*

### 3.7.1 Thrombembolische Genese nach IA Nimodipininfusion

Drei Patienten entwickelten keilförmige Territorialinfarkte (vgl. Fall 1, vgl. Fall 2, vgl. Fall 3), die mit thrombembolischen Komplikationen im Rahmen der IA Gabe von Nimodipin vereinbar waren:

## Fall 1

---

Eine 70-jährige Patientin entwickelte aufgrund der Ruptur eines Aneurysmas der BA eine SAB H&H Grad 4. Die Therapie des Aneurysmas erfolgte mittels Coiling einen Tag nach Blutungsereignis.

6 Tage nach der SAB erfolgte bei dopplersonographisch eingeschränkten Schallbedingungen per CT der Nachweis subakuter Infarkte im Stromgebiet der ACM und A. cerebri posterior (ACP) rechts, im Gebiet der ACA links sowie punktförmig bihemisphärisch zerebellär. Die Infarktlokalisierung sowie -morphologie war gut als Folge der mittels MRT nachgewiesenen Vasospasmen vereinbar. Die anschließende Nimodipingabe führte zu einer mäßigen Zunahme des zuvor spastischen Gefäßkalibers.

Im Verlaufs-CT mit CTA nach zwei Tagen zeigten sich erneut Vasospasmen der zuvor genannten Arterien mit Perfusionsverzögerungen in den abhängigen Territorien im Vergleich zu weniger betroffenen Hirnabschnitten bis zu einer time-to-peak (TTP)-Verzögerung von 6 Sekunden. Die folgende endovaskuläre intraarterielle Applikation von Nimodipin resultierte in einem guten Ansprechen mit deutlicher Zunahme der Gefäßkaliber.

In der DSA zeigte sich während der Nimodipingabe ein Verschluss des temporoparietalen M3-Astes der ACM rechts, woraufhin ein Heilversuch mit intraarterieller Applikation von Tirofibran erfolgte, der jedoch nicht zu einer Rekanalisierung führte (endovaskuläre Rekanalisationsverfahren waren zu dem Zeitpunkt noch nicht etabliert; der Verschluss hätte aber auch hierfür zu peripher gelegen). Der Verschluss wurde in der auf die Intervention folgenden MRT weiterhin nachgewiesen.



*Abbildung 11: Kontrastunterbrechung durch thrombembolischen Gefäßverschluss*

Eine MRT vier Tage später zeigte zudem einen in erster Linie durch einen Thrombus verursachten parietalen Infarkt im Stromgebiet des M2-Astes der ACM rechts.

## Fall 2

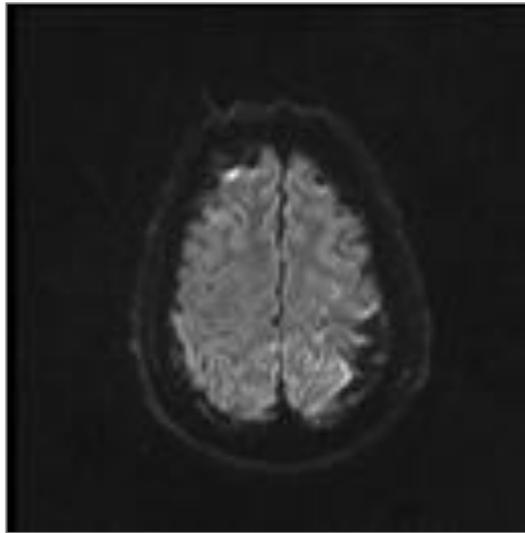
---

Ein 49-jähriger Patient zeigte eine SAB Grad H&H 5 bei Ruptur eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior. Ein Coiling des Aneurysmas erfolgte am Tage des Blutungsereignisses.

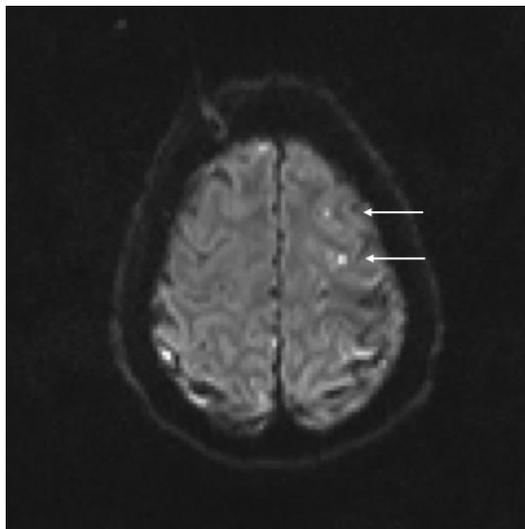
Am 6. Tag nach SAB kam es zu einem Anstieg der dopplersonographisch gemessenen zerebralen Flussgeschwindigkeiten, und es konnten höhergradige Vasospasmen der ACA beidseits in der CT-Angiographie nachgewiesen werden. Die hierauf durchgeführte IA Gabe von Nimodipin verblieb ohne Reduktion der Vasospasmen.

Am 8. Tag nach SAB erfolgte der erneute CT-angiographische Nachweis von hochgradigen Vasospasmen. Neben beiden ACA waren nun auch

Äste der ACM beidseits, der ACP sowie der BA betroffen. Aufgrund der diffusen Verteilung der Vasospasmen und fehlendem Ansprechen auf IA Nimodipin zuvor wurde auf eine interventionelle Therapie verzichtet. Darüber hinaus wurden punktförmige kortikale Infarkte im frontalen Stromgebiet der ACM der linken Seite nachgewiesen, die am ehesten auf entstandene Thrombembolien im Rahmen der IA Nimodipingabe vom 6. Tag nach SAB zurückzuführen waren.



*Abbildung 12: DWI vor IA Nimodipin*



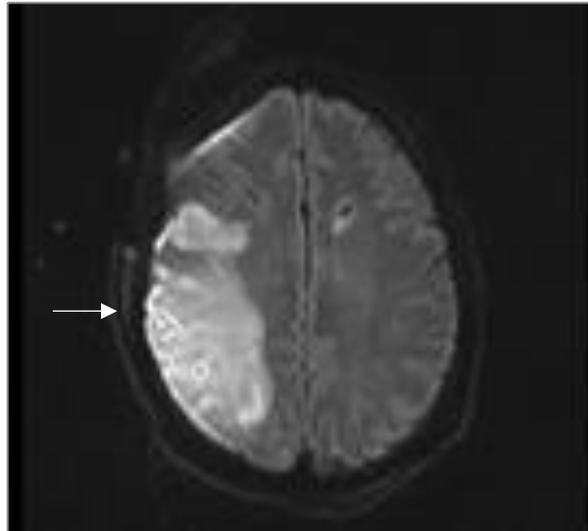
*Abbildung 13: nach IA Nimodipin: punktförmige kortikale Infarkte am ehesten thrombembolischer Genese*

### Fall 3

---

Eine 42-jährige Patientin erlitt durch die Ruptur eines Aneurysmas der Arteria communicans posterior rechts eine SAB H&H Grad 4. Die Versorgung desselben erfolgte am gleichen Tag mittels neurochirurgischem Clipping.

Am 6. Tag nach Blutungsereignis zeigte sich in einem Verlaufs-MRT ein subtotaler Infarkt im Stromgebiet der ACM rechts. Die angeschlossene DSA erbrachte den Nachweis hochgradiger Vasospasmen der rechtsseitigen intraduralen ACI, des A1-Segments der ACA sowie im M1-Segment der ACM sowie der BA. Das jeweils erste Segment der ACA und ACM links waren von mäßigen Vasospasmen betroffen. Es erfolgte zunächst eine PTA-Balldilatation des umschriebenen Spasmus der BA, wodurch keine vollständige Aufweitung des Gefäßes zu erreichen war. Nachfolgend wurde zunächst selektiv intraarteriell Nimodipin infundiert. Hierunter kam es nur zu einer geringen Zunahme der Gefäßkaliber. In der Kontroll-MRT zeigte sich postinterventionell ein großer Infarkt frontoparietal rechts (vgl. *Abbildung 14*). Dieser war am ehesten mit einer thrombembolischen Genese infolge der DSA zu vereinbaren. Diese Patientin entwickelte nachfolgend in einer weiteren Intervention zudem eine Dissektion der ACI im Rahmen einer PTA (vgl. Fall 5).



*Abbildung 14: parietaler Infarkt embolischer Genese*

### **3.7.2 Embolische Infarkte nach intraarterieller Ballon-PTA**

Nach PTA in Folge fehlenden Ansprechens auf Nimodipin waren bei einem Patienten im Kontroll-CT Infarkte nachzuweisen, die bildmorphologisch mit embolischen Komplikationen der PTA vereinbar waren (vgl. Fall 4).

#### Fall 4

---

Ein 47-jähriger Patient erlitt eine SAB des H&H Grades 1 aufgrund einer Ruptur nachgewiesener Aneurysmen der ACM links sowie der Arteria communicans anterior. Das Clipping beider Aneurysmen erfolgte am Tag der SAB.

Es zeigten sich bereits am Folgetag des Blutungsereignisses hochgradige Vasospasmen der ACA beidseits und der ACM links temporal. Eine umgehende IA Nimodipinapplikation erfolgte mit mäßiger Aufweitung der Gefäßdiameter. An beiden hierauf folgenden Tagen zeigten sich hochgradige Vasospasmen mit Perfusionsverzögerungen in den entsprechenden Territorien, und es wurden jeweils intraarterielle Nimodipinapplikationen mit nachfolgend mäßigem Therapieansprechen durchgeführt.

Im Zuge der dritten Interventionssitzung wurde zusätzlich eine Ballon-PTA der linken ACM im M1-Segment durchgeführt. Diese Intervention erzielte eine mäßige lokale Erhöhung des Gefäßkalibers. Im Follow-up MRT zeigte sich ein neu aufgetretener Infarkt im linken Linsenkern (vgl. *Abbildung 16*). Da andere Abschnitte des Stromgebietes der ACM links nicht infarziert waren und die den Linsenkern versorgenden perforierenden Arterien aus dem mittels PTA dilatierten M1-Segment der ACM abgehen, war hier am ehesten von einem komplikativen Perforatoreninfarkt im Rahmen der PTA auszugehen.



*Abbildung 15: CT vor PTA*



Abbildung 16: nach PTA: demarkierter Infarkt im Linsenkern links

### 3.7.3 Iatrogene Dissektion im Rahmen PTA

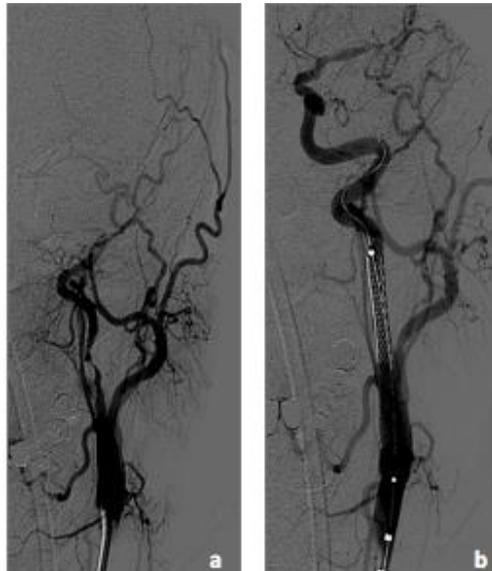
Eine Patientin entwickelte Infarkte, die im Perfusionsgebiet einer durch eine iatrogene hervorgerufene arterielle Dissektion affizierten Arterie (ACI) im Rahmen der PTA lagen, sowie einen keilförmigen parietalen Infarkt am ehesten embolischer Genese (vgl. Fall 3).

#### Fall 5

---

Die 42-jährige Patientin, deren Verlauf bereits im Rahmen des dritten Falles geschildert wurde, zeigte nach Entwicklung des frontoparietalen Infarktes thrombembolischer Genese am 6. Tag nach SAB angiographisch erneut hochgradige Spasmen des M1-Segmentes der ACM links, des terminalen Segmentes der ACI links sowie der ACA links. Die IA Nimodipingabe erfolgte, verblieb jedoch ohne Erweiterung des Gefäßkalibers. Daraufhin wurde eine Ballon-PTA des M1-Segmentes der ACM links sowie des terminalen Segmentes der ACI links durchgeführt. Als Komplikation trat beim Vorschieben des Führungsdrahtes eine flussrelevante Dissektion der linken ACI im zervikalen Segment auf, die mit einem Stent rekanalisiert werden konnte (vgl. *Abbildung 17*). In der weiteren Bildgebung demarkierten sich hieraus resultierende

großflächige Infarktareale in den linksseitigen Media - und Anteriorstromgebieten.



*Abbildung 17 a/b: arterielle Dissektion der ACI links im Rahmen geplanter PTA des hochgradigen Vasospasmus im M1-Segment (a) und Stentimplantation zur Beseitigung des Flusshindernisses durch die Dissektion (b)*

#### **3.7.4 Unklare Ätiologie**

Ein Patient wies embolische Infarktmuster auf, deren genaue Ätiologie nicht sicher zugeordnet werden konnte.

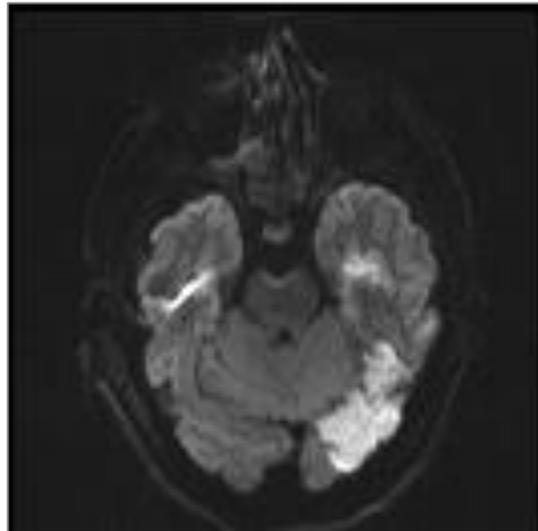
##### Fall 6

---

Ein 27-jähriger Patient entwickelte eine SAB des Schweregrads H&H 3 aufgrund der Ruptur eines Basilariskopfaneurysmas, welches am Tag der SAB interventionell mittels Coiling versorgt wurde.

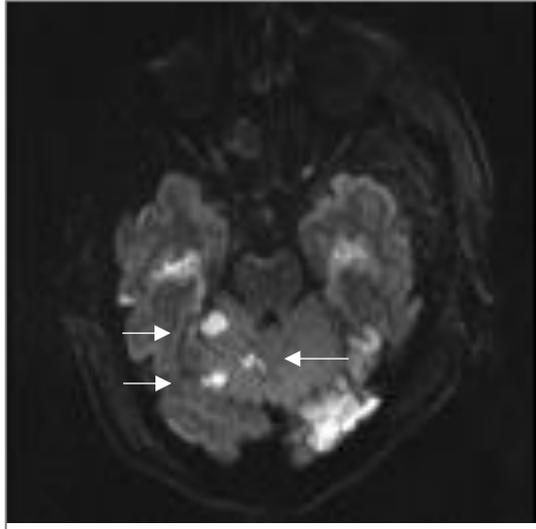
Am 7. Tag nach SAB erfolgte der MR-angiographische Nachweis hochgradiger Vasospasmen der terminalen Segmente der Arteriae carotides internae (AaCI), des ersten Segments der ACM rechts sowie der BA. Es erfolgten die intraarterielle Nimodipininfusion sowie PTA-Balldilatationen beider AaCI und des M1-Segmentes der ACM links. Nachfolgend zeigte sich ein gutes Interventionsergebnis mit deutlich

gebesserter Kreislaufzeit. Am Folgetag waren ausgedehnte Infarkte frontal sowie temporookzipital links – ätiologisch am ehesten auf Vasospasmen zurückzuführen – nachzuweisen. Darüber hinaus war im MRT ein zerebellärer Infarkt linkshemisphärisch sichtbar. Dessen Entstehung konnte nicht als Folge von Vasospasmen erklärt werden.



*Abbildung 18: Temporookzipitaler Infarkt am ehesten embolischer Genese im Rahmen PTA*

Am 9. Tag nach SAB zeigen sich erneut hochgradige Vasospasmen der identischen Stromgebiete. Diesmal wurde aufgrund zuvor nur kurzzeitigen Ansprechens der Vasospasmen auf IA Nimodipingabe verzichtet. Am 11. Tag nach SAB zeigten sich in der Verlaufs-MRT neben den bereits an Behandlungstag 7 nachgewiesenen zerebellären linksseitigen Infarkten am ehesten embolisch bedingte Infarkte bihemisphärisch zerebellär, deren Genese nach Ausschluss einer proximalen Emboliequelle unklar blieb.



*Abbildung 19: embolisch erscheinende Infarkte bihemisphärisch zerebellär  
unklarer Genese*

## 4. Diskussion

Nach einer aneurysmatischen SAB haben komplikativ auftretende neurologische Defizite und zerebrale Infarkte bedeutenden Einfluss auf die Mortalität und Morbidität betroffener Patienten. Trotz der hohen Inzidenz bei 25 - 46% aller Patienten nach SAB ist die Pathophysiologie dieser Infarkte nicht abschließend aufgeklärt<sup>23,25,26,91</sup>. Zerebrale Vasospasmen stehen hierauf bezogen seit ihrer Entdeckung 1951 im Fokus der Forschung, wobei auch ihre Ätiologie nach wie vor ungeklärt ist und eine multifaktorielle Genese des DCI und der häufig hiermit verbundenen Infarzierung wahrscheinlich ist<sup>36,38-43,55,92,93</sup>. Neben der Aufrechterhaltung eines neuroprotektiven Milieus ist die Primärprophylaxe mit dem L-Typ Calciumkanalblocker Nimodipin in oraler Applikationsform die einzig nachgewiesene Maßnahme zur Senkung der Inzidenz des DCI mit signifikant positivem Einfluss auf das Patientenoutcome und eindeutiger Leitlinienempfehlung<sup>58,72,75</sup>. Die gute Wirksamkeit bei oraler Aufnahme führte zur Entwicklung der intraarteriellen Nimodipingabe direkt in von Vasospasmen betroffene Arterien. Für zahlreiche pharmakologische Therapieansätze verschiedener Wirkstoffe mit intravenösen und intraarteriellen Applikationswegen konnte, ebenso wie für die Durchführung einer mechanischen Rekanalisation mittels PTA, bisher jedoch keine positive Auswirkung auf das Patientenoutcome in randomisierten Studien bestätigt werden<sup>28,57,58,61-67,95,96,84</sup>. Die therapeutischen Leitlinien und Studienergebnisse sind bezüglich Wirkung und Komplikationen ebenso inkonsistent<sup>78-83</sup>: Während die American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) die Therapie mit intraarteriellen Vasodilatoren, z.B. Nimodipin, als Klasse IIa, Level B Therapie empfiehlt, rät die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) diese nur in Einzelfällen nach interdisziplinärer Abwägung anzuwenden<sup>58,75</sup>.

Ziel dieser Doktorarbeit war daher die Untersuchung von Effekten einer endovaskulären Vasospasmustherapie mittels intraarterieller Nimodipinapplikation und der zusätzlichen Ballon-PTA nach Einzelfallentscheidung mit besonderem Fokus auf der Beschreibung von Komplikationen dieser Therapieansätze anhand bildmorphologischer Veränderungen.

Es zeigte sich, dass anhand bildgebender Kriterien neu auftretende Infarkte bei intraarteriell behandelten Patienten nicht in geringerem Ausmaß nachweisbar sind, als dies von nicht solcherart behandelten Patienten aus der Literatur bekannt ist. Ein relevanter positiver Effekt war anhand dieser retrospektiven Untersuchung also nicht feststellbar. Zudem ereigneten sich zusätzlich Komplikationen in Form ischämischer Hirninfarkte im Rahmen dieser Behandlungen. Im Folgenden werden Aspekte unseres Patientenkollektivs erläutert und deren möglicher Einfluss auf das Auftreten von Infarkten diskutiert.

#### *4.1 Infarktentwicklung*

Im Rahmen dieser Untersuchung entwickelten 53% der Gesamtstudienpopulation im Krankheitsverlauf zerebrale Infarkte. Hierunter entstanden 89% aller Ischämien mutmaßlich auf Grundlage von Vasospasmen, wohingegen bei 11% aufgrund der Infarktmuster eine andere Infarktetiologie angenommen werden konnte. Der Anteil an durch Vasospasmen verursachten Infarkten betrug in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation 48%. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die unter Nimodipintherapie bei 21 - 62% der Patienten vasospasmuskorrelierte Infarkte feststellten<sup>80,97</sup>. Mögliche Erklärungen für die unterschiedliche Infarktentwicklung bzw. fehlende Infarktentwicklung innerhalb der untersuchten Patientenpopulation könnten demographische Faktoren, die Methode der Aneurysmathherapie, eine unterschiedlich starke Ausprägung der SAB oder der Vasospasmen sowie ein besseres Ansprechen auf die IA Nimodipingabe sein. Diese möglichen Erklärungsansätze konnten allerdings in der hier vorliegenden Analyse ausgeschlossen werden ( $p = 0,62$  für Ansprechen Nimodipin;  $p = 0,25$  für Schweregrad Vasospasmus). Die Altersspanne der 88 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten lag zwischen 27 und 74 Jahren, bei einem Mittelwert von 49 Jahren ( $SD = 10,8$  Jahre). Diese Altersverteilung der Subarachnoidalblutung entspricht ebenso in Studien beschriebenen Daten<sup>2,11,98,99</sup>. Weiterhin zeigt sich eine mit der Literatur vereinbare weibliche Prädominanz in Bezug auf die aneurysmatische SAB mit einem Anteil von 70 % an der untersuchten Patientenpopulation. Die Ursache der höheren Prävalenz

bei Frauen ist bisher nicht abschließend definiert, jedoch scheinen hormonelle Faktoren von Bedeutung zu sein, da generell die Inzidenz der SAB postmenopausal zunimmt, jedoch nicht bei Frauen unter hormoneller Substitutionstherapie<sup>3,100,101</sup>. Neben diesen Ergebnissen steht auch die höhere Inzidenz zerebraler Infarkte unter den mittels Clipping behandelten Patienten im Einklang mit den Ergebnissen verschiedener Studien<sup>15,102,103</sup>. Als Ursache für eine höhere Infarktrate nach Clipping wird die Irritation des zerebralen Gewebes und der Gefäße durch die chirurgische Intervention erörtert<sup>108</sup>. Gleichwohl weisen einige Untersuchungen die Minimierung der subarachnoidalen Blutmenge im Rahmen des chirurgischen Eingriffes einen positiven Einfluss in Bezug auf die Reduktion zerebraler Vasospasmen zu<sup>104,105</sup>. Andere Studien zeigen hingegen hier keinen Zusammenhang<sup>106,107</sup>. Der Einfluss des Clippings auf die Entwicklung zerebraler Vasospasmen ist also nicht eindeutig erwiesen. Ferner wird eine Korrelation der Vasospasmen mit der Quantität des subarachnoidalen Blutes, die wiederum mit dem Schweregrad der SAB zusammenhängt, diskutiert (vgl. 4.2).

#### 4.2 Schweregrad SAB

Der Schweregrad der SAB, der anhand des von H&H Grades erhoben wurde, war unter den gesamten untersuchten Patienten auf die Schweregrade eins bis fünf verteilt. Der entsprechende Mittelwert lag bei 3,02 (SD = 1,13). Hierunter wiesen Patienten mit Infarktentwicklung einen Mittelwert von 3,04 (SD = 1,18) auf, derjenige von Patienten ohne Infarktentwicklung lag im Vergleich bei 3,0 (SD = 1,09). Somit unterschied sich dieser nicht deutlich ( $p = 0,25$ ). Der H&H Grad korreliert jedoch mit der Menge des subarachnoidalen Blutes, die wiederum proportional mit der Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines DCI und zerebraler Infarkte in Verbindung steht<sup>109,110</sup>. Diese fehlende Korrelation des Schweregrades der SAB und der Blutungsmenge mit Infarktentwicklung könnte neben zerebralen Vasospasmen auf weitere für die Infarzierung ätiologisch relevante Faktoren hinweisen (vgl. 4.6). Neben der nahezu gleichen Verteilung der H&H Grade, die Aufschluss über die klinische Symptomatik der Patienten bei Aufnahme geben, stehen weiterhin die nachgewiesenen Schweregrade der

Vasospasmen der unterschiedlichen Entwicklung von Infarkten in der untersuchten Patientenpopulation gegenüber.

#### *4.3 Schweregrad Vasospasmus*

Bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden zerebrale Vasospasmen nachgewiesen deren Schweregrad sich zwischen Patienten mit respektive ohne Infarktentwicklung nicht deutlich unterschieden ( $p=0,25$  für Grad des Vasospasmus). Auch ein proportionaler Zusammenhang zwischen Ausprägung des CVS und Infarktentwicklung konnte nicht gezeigt werden, da in 48,8% der Patienten mit diagnostizierten hochgradigen Vasospasmen keine Infarkte nachgewiesen werden konnten (vgl. Abbildung 6). Neben der Diskrepanz in Bezug auf den Schweregrad des CVS und einer Infarktentwicklung war in der Patientenpopulation das Ansprechen auf die IA Nimodipingabe auffällig.

#### *4.4 Ansprechen auf Nimodipin*

Zum einen unterschied sich das Ansprechen auf die IA Nimodipingabe nicht deutlich ( $p = 0,62$  für Ansprechen auf Nimodipin), zum anderen wiesen 61,7% der Patienten (29 / 47) innerhalb der Patientengruppe mit mutmaßlich durch Vasospasmen verursachten zerebralen Infarkten eine gute unmittelbare Reaktion auf IA Nimodipin mit deutlicher Zunahme des Gefäßkalibers und Wiederherstellung der Perfusion auf (vgl. Abbildung 8). Trotz des initial guten Ansprechens auf die IA Nimodipingabe kam es jedoch, wie auch in anderen Untersuchungen beschrieben, zu Infarzierungen. Eine unzureichende Dauer der Nimodipinwirkung am Gefäß wird hier u.a. als zu Grunde liegende Ursache diskutiert<sup>79</sup>. Logische Konsequenz hieraus wäre eine kontinuierliche IA Nimodipinapplikation zur Vermeidung eines Zeiteffektes und rezidivierender Infarkte. Musahl et al. konnten hierbei ein gutes Ansprechen auf die Intervention ohne ischämische Läsionen aufzeigen<sup>111</sup>. Andere Studien wiederum beschreiben ähnlich der Daten in dieser Arbeit neu auftretende Infarkte nach erfolgreicher Zunahme des Gefäßkalibers durch kontinuierliche IA Nimodipinapplikation und durch die Intervention verursachte thrombembolische

Komplikationen<sup>112,113</sup>. Der beschriebene Zeiteffekt und die Abweichungen von zunächst scheinbar guter Effektivität der Intervention zu nachfolgend auftretenden Infarkten lässt einen Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Vasospasmen vermuten. Als möglicher Auslöser der Gefäßkontraktion und nachfolgenden Perfusionsstörungen wird oxygeniertes Hämoglobin aus dem angrenzenden extravasalen subarachnoidalen Blut diskutiert. Indessen wird ein Ungleichgewicht von Vasokonstriktoren zu Vasodilatoren als zu Grunde liegender Mechanismus angesehen<sup>36</sup>. Diese Theorie wird durch eine nachgewiesene vermehrte Sekretion des Vasokonstriktors Endothelin-1 und eine gestörte Synthese des vasodilatatorisch wirkenden Stickstoffs (NO) in vitro gestützt<sup>38,49</sup>. Zudem bewirkt Oxyhämoglobin in vitro die Entstehung von Sauerstoffradikalen, die durch Lipidperoxidation bereits nachgewiesene strukturelle Veränderungen der Gefäßwände verursachen könnten<sup>43</sup>. Die hierdurch verursachte Gefäßkontraktion soll durch die Blockade der L-Typ-Calziumkanäle aufgehoben werden, wodurch eine Relaxierung der Gefäßwand und eine Zunahme des Blutflusses erfolgt, allerdings ist ein Angreifen an den ursächlichen Mechanismus der CVS bisher nicht nachgewiesen. Es wird weiterhin angenommen, dass Vasospasmen nicht als alleinige Ursachen des DCI fungieren, sondern multifaktorielle Genesen zu Grunde liegen, die ausschließlich durch Gefäßerweiterung nicht eliminiert werden und auf die der Wirkmechanismus von Nimodipin wenig bis keinen Einfluss hätte (vgl. 4.6).

#### *4.5 Therapieassoziierte Infarkte*

Über die mit CVS korrelierende Infarktrate in 48% der Patienten hinaus traten bei 5 Patienten ( $5 / 88 = 5,7\%$ ) 7 Infarktmuster auf, die ätiologisch nicht auf Vasospasmen zurückzuführen waren. Innerhalb der von Infarzierung betroffenen Patientengruppe entstanden 89% aller Ischämien mutmaßlich auf Grundlage von Vasospasmen. Bei 11% konnte aufgrund der Infarktmuster eine andere Infarktätologie angenommen werden. Dies wiederum entspricht 6% gesamten Patientenpopulation. Mit Ausnahme eines Infarktmusters (vgl. 4.6) konnten die nicht mit Vasospasmen korrelierenden Infarkte verschiedenen möglichen Ätiologien zugeordnet werden (vgl. 4.5.1, vgl. 4.5.2.).

#### 4.5.1 Thrombembolische Ätiologie

Drei Patienten (3,4%) (vgl. Fälle 1 - 4) entwickelten Hirninfarkte, deren Muster durch thrombembolische Komplikationen der Intervention erklärbar waren. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die bei IA Nimodipingabe über thrombembolische Komplikationen in 3 - 10% des Patientenkollektivs berichten<sup>82,119</sup>. Diagnostische DSA ist diesem gegenüberstehend als komplikationsarmes und sicheres Verfahren mit einer Komplikationsrate von unter 1% anerkannt<sup>118,115,116</sup>. Die Unterschiede in Ergebnissen thrombembolischer Komplikationen zwischen einer zu Diagnosezwecken durchgeführten DSA und der DSA im Rahmen der IA Nimodipingabe könnten zum einen durch eine im Rahmen einer SAB entstehende pathologische Aktivierung der Gerinnungskaskade sowie von Thrombozyten bedingt sein<sup>33,117,118,119</sup>. Da in verschiedenen Untersuchungen bereits bei gesunden Probanden eine Aktivierung der Blutgerinnung durch eine Angiografie beschrieben wurde, ist die Entwicklung von Thrombembolien in katheterisierten Gefäßen bei Patienten nach SAB in Zusammenhang mit einer pathologischen Gerinnungssituation möglicherweise intensiviert<sup>120,121</sup>. Zum anderen könnte ein Zeiteffekt von Bedeutung sein. Verglichen mit diagnostischer DSA verbleiben Katheter für die IA Nimodipinintervention etwa 30 Minuten innerhalb der Arterie. Zwar erfolgte vor Einbringen des Kathetherdrahtes bei allen Patienten die intravenöse Gabe von 5000 Internationalen Einheiten (IE) Heparin zur Senkung des Risikos thrombembolischer Komplikationen, dennoch könnte allein die verlängerte Verweildauer des Katheters begünstigend auf die Bildung von Thrombembolien wirken. Im Besonderen in Hinblick auf die bereits angeführte aktivierte Gerinnung nach SAB<sup>117,122</sup>. Den Wirkstoff Nimodipin betreffend wurde in Studien jedoch bisher keine thrombogene Wirkung nachgewiesen<sup>123,124</sup>. Gleichmaßen ist in dieser Untersuchung nicht von einer direkten thrombembolischen Wirkung des Nimodipins selbst auszugehen, da sämtliche durch die Intervention verursachte Infarkte außerhalb der Perfusionsgebiete lagen, in die Nimodipin eingebracht wurde.

#### 4.5.2 PTA

Neben mit thrombembolischen Komplikationen verbundenen Hirninfarkten, die mit der IA Nimodipinapplikation in Verbindung stehen, entstanden bei zwei Patienten (11% aller mit PTA behandelten Patienten) zerebrale Infarktmuster, die bildmorphologisch Komplikationen der PTA vermuten ließen. Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs wurde im Rahmen der zum damaligen Zeitpunkt institutsspezifischen Vorgehensweise eine PTA nicht als primäre Maßnahme zur Erweiterung vasospastischer Arterien bei SAB angewendet. Nur bei Vorliegen umschriebener hochgradiger Vasospasmen proximaler Arterien und Perfusionsverhältnissen, die eine Infarzierung des betroffenen Hirnareals befürchten ließen, erfolgte bei fehlendem Ansprechen auf Nimodipin eine PTA zur Wiederherstellung des Gefäßkalibers und damit der Perfusion als Ultima Ratio. Diese Situation war bei 18 der insgesamt 88 Patienten gegeben (20,45%). Im Allgemeinen ist die PTA ein z.B. im Rahmen der Behandlung von Gefäßstenosen nicht selten eingesetztes interventionelles Verfahren, das häufig im Rahmen einer anschließenden Stentimplantation in Koronararterien und peripheren Gefäßen angewendet wird und in diesen Bereichen eine geringe Komplikationsrate aufweist<sup>125-128</sup>. Auch hinsichtlich der Anwendung einer PTA auf vasospastische Gefäße nach einer SAB konnte in mehreren Studien der Nachweis eines deutlich positiven Effektes bei geringer Komplikationswahrscheinlichkeit erbracht werden. Eine klinische Verbesserung der behandelten Patienten mit Rückbildung neurologischer Defizite sowie einem guten funktionellen Outcome ließen sich ebenso wie eine geringe Anzahl an – bei IA Nimodipingabe häufig indizierten – Revisionsinterventionen und einer Verminderung vorbestehender Hypodensitäten in der CT nachweisen<sup>84,96, 129,130</sup>. Jedoch sind gleichermaßen verfahrensbezogene Komplikationen im Rahmen der PTA unter anderem in Form wiederkehrender und teilweise intensivierter schwerer Vasospasmen, thrombembolischer Gefäßverschlüsse, langfristig entstehender Gefäßstenosen, Gefäßdissektionen sowie Gefäßrupturen mit nachfolgendem Versterben des Patienten beschrieben<sup>84,88,131,132</sup>. Überdies sind im Zusammenhang mit der PTA die Persistenz eines positiven Therapieeffektes und langfristige morphologische Veränderungen nicht eindeutig bewiesen<sup>68,85</sup>.

Auch innerhalb des Patientenkollektivs dieser Doktorarbeit können verfahrensassoziierte Komplikationen angenommen werden: In einem Fall ließ das Infarktmuster eine thrombembolische Genese nach PTA vermuten (vgl. Fall 4). Die PTA erfolgte immer nach vorhergehender Heparinisierung des Patienten zu Beginn der Intervention. Die bereits erwähnte Aktivierung der Blutgerinnung durch eine Angiografie in Verbindung mit einer pathologisch aktivierten Gerinnung in Patienten nach SAB begünstigt wahrscheinlich die Entstehung thrombembolischer Komplikationen durch die endovaskuläre Intervention<sup>33,117-122</sup> (vgl. 4.5.1). Zudem könnten nach der PTA nachgewiesene lokale mikroskopische Gewebsverletzungen zusätzlich zur bereits erwähnten pathologischen Gerinnungssituation die Bildung von Embolien verstärken. Neben Infarkten, die am ehesten im Rahmen der PTA entstandenen Thrombembolien zugeordnet werden konnten, kam es im Verlauf einer PTA weiterhin komplikativ zu einer arteriellen Dissektion mit resultierenden territorialen Infarkten in dem betroffenen Perfusionsgebiet. Diese Komplikation im Rahmen der PTA ist bei nicht von CVS betroffenen Patienten selten<sup>133</sup>. In vorliegendem Fall ereignete sich die Dissektion während Einbringen des Katheters in die dem vasospastisch verengten Gefäß zuführende Arterie (ACI), jedoch nicht während der Aufdehnung des Ballons (vgl. Fall 5). Diese nachgewiesenen Komplikationen könnten mit durch die PTA verursachten, mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Gefäßwand zusammenhängen: Es zeigten sich eine Hyperplasie der Tunica intima, subendotheliale Nekrosezonen von Myofibroblasten sowie Nekrosen glatter Muskelzellen in der Tunica media<sup>34</sup>. Weiterhin wurden ein vermehrter Umbau der muskulären Anteile der Gefäßwand mit Kollegenproliferation, gerissene und ausgedünnte Fasern in der Tunica media, sowie intramurale Blutungen ebenso wie eine Bindegewebsproliferation und Entzündungsreaktion nachgewiesen<sup>85,107,134</sup>. Diese Veränderungen geben Hinweise auf die Invasivität des Verfahrens und verursachen nachfolgend unter Umständen eine erhöhte Thrombogenität, vermehrte Bildung von Vasospasmen sowie durch den Umbau der Gefäßwand bedingte Stenosen<sup>87</sup>.

#### 4.6 Unklare Ätiologie

Nachdem von Vasospasmen unabhängig entstandene Infarkte in fünf Patienten einer wahrscheinlichen Ätiologie zugeordnet werden konnten, verblieb in Anschluss an die Analyse ein Infarktmuster, welches keiner eindeutigen Ursache zugewiesen werden konnte (vgl. Fall 6). Eine thrombembolische Genese im Rahmen der DSA kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Darüber hinaus existieren vielfache Theorien über die Entstehung verzögert auftretender Infarkte nach SAB, deren Beteiligung in diesem Fall von Bedeutung sein könnten und die nachfolgend weiter ausgeführt werden:

Eine gestörte Autoregulation wird von einigen Autoren nach SAB in von Vasospasmus betroffenen Gefäßen beschrieben<sup>48,46,135,136</sup>. Diese gestörte Autoregulation vasospastischer Arterien, die möglicherweise bereits zum Zeitpunkt der akuten Aneurysmaruptur und somit in der Regel präklinisch entsteht, wirkt sich nachweislich deutlich auf die Perfusionsverhältnisse der betroffenen Hirngebiete aus und könnte somit die Entstehung von DCI und Infarkten begünstigen<sup>31,48,135</sup>. Da jedoch Zeitpunkt und Ätiologie und dieser Dysregulation bisher nicht eindeutig determiniert sind, ist unklar, ob hier bereits existierende Maßnahmen zur Vermeidung von DCI wirkungsvoll sind und in einem relevanten Zeitrahmen eingesetzt werden können. Auch die Infarktentwicklung trotz guter kurzfristiger Erweiterung des Gefäßlumens durch die IA Nimodipingabe in 61,7% der von zerebralen Infarkten betroffenen Patienten ließe sich durch die gestörte Autoregulation erklären. Diese könnte eine kurzzeitige vasodilatatorische Wirkung und einen positiven Effekt der endovaskuläre Nimodipinapplikation überlagern.

Neben einer gestörten Autoregulation treten unabhängig von der Entstehung eines DCI nach SAB Veränderungen des zerebralen Metabolismus z.B. in Form veränderter N-Acetylaspartat, Glutamat-, Pyruvat-, Glucose- und Laktatwerte auf<sup>53</sup>. Sie spiegeln unter anderem Schäden der Mitochondrien innerhalb der Neurone wider und könnten somit zum einen Zeichen einer perfusionsunabhängigen neuronalen Schädigung sein, zum anderen könnte durch die mitochondriale Dysfunktion die Vulnerabilität von Gefäß- und

Nervenzellen sowie die Gerinnungskaskade beeinflusst werden, was wiederum die Entstehung von DCI und Infarkten begünstigen könnte<sup>137</sup>. Ein gestörter zerebraler Metabolismus wäre aufgrund der multimodalen komplexen Prozesse innerhalb und außerhalb der einzelnen Zellen therapeutisch durch Nimodipin oder andere interventionell angewendete Wirkstoffe nicht direkt beeinflussbar. Überdies könnte er bei der Entstehung von DCI in nicht direkt von Vasospasmen betroffenen Perfusionsgebieten von Bedeutung sein.

Diese bereits genannte Divergenz von Lokalisation der Vasospasmen zu den Infarktgebieten könnte auch auf einer durch das extravasale Blut der SAH verursachten Entzündungskaskade beruhen, deren Vorliegen sich in einer erhöhten Konzentration an Leukozyten im Liquor zeigte<sup>41,138,139</sup>. Ebenso ließ sich eine wesentliche Konzentrationserhöhung proinflammatorischer Zytokine wie z.B. von Interleukin-6 und -1 sowie TNF- $\alpha$  bei vorliegenden Vasospasmen nachweisen, wobei Interleukin-6 in Hunden eine Vasokonstriktion zerebraler Gefäße auslöst<sup>140,141,142</sup>. Darüber hinaus waren bei betroffenen Patienten im lumbalen und zisternalen Liquor die Botenstoffe des Arachidonsäuremetabolismus sowie Leukotrien C4 und Prostaglandine erhöht<sup>140,143,144,145</sup>. In einer Studie zeigte Nimodipin in diesem Zusammenhang keinen signifikanten Einfluss auf die durch intrazellulären Calciueinstrom vermittelte Gefäßkontraktion von Arachnoidsäuremetaboliten, wozu auch Leukotrien C4 gehört<sup>146</sup>. Außer einem veränderten metabolischen Milieu könnte daher auch das inflammatorische Milieu mit vasokonstriktorisch aktiven Metaboliten für das bereits erwähnte Wiederauftreten angiographisch nachweisbarer Vasospasmen nach zunächst unmittelbar guter Reaktion auf die IA Nimodipingabe beitragen, indem es über die Wirkdauer des Nimodipin hinaus eine Gefäßkontraktion vermittelt.

Von pathologischen Veränderungen entzündlicher und metabolischer Faktoren abgesehen, zeigen sich ebenso Konzentrationsveränderungen der Metaboliten des Endothelstoffwechsels, die vermutlich auf eine endotheliale Dysfunktion hinweisen. Die Konzentration von Endothelin-1, einem potenten Vasokonstriktor, könnte von Bedeutung sein, da es über unselektive Kationenkanäle den Calciueinstrom in glatte Muskelzellen erhöht und so

direkt eine Gefäßverengung herbeiführt<sup>147</sup>. Da Nimodipin spezifisch an L-Typ-Calciumkanäle angreift, wäre dies eine Erklärung für dessen unzureichende Wirkung bei vielen Patienten. Aus der gestörten Endothelin-1 Konzentration könnte ein Zusammenhang mit einer Störung des Stickstoffstoffwechsels (NO) resultieren<sup>50,51,52</sup>. NO aktiviert normalerweise zunächst eine Guanylatcyclase, die eine Umwandlung von Guanosin triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. cGMP führt über eine Aktivierung der Proteinkinase G, die wiederum die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase aktiviert, zur Dephosphorylierung des Myosins und schlussendlich zur Vasodilatation<sup>148,149</sup>. Untersuchungen zeigen, dass kurz nach stattgehabter SAB eine signifikante Abnahme von Stickstoffmonoxid (NO) im Hirnparenchym entsteht, der wahrscheinlich eine verminderte NO-Produktion zu Grunde liegt<sup>150,151,152</sup>. Diese veränderte Konzentration eines vasodilatatorisch wirksamen Metaboliten könnte zum einen die Entstehung des DCI und zerebraler Infarkte begünstigen und zum anderen wiederum zu gehäuftem Wiederauftreten von Vasospasmen nach erfolgreicher Nimodipingabe beitragen.

Weiterhin wurden bei Patienten nach SAB zeitnah auch Infarktmuster nachgewiesen, die nicht territorialen Infarkten in den Perfusionsgebieten einzelner Hirnarterien entsprechen und keine Korrelation zu CVS aufweisen, sondern vielmehr bandartige Läsionen des Cortex darstellen, die mit Infarkten der Endstrombahn vereinbar sind<sup>33,153,154</sup>. Diese Infarktmuster könnten mit einer bereits nachgewiesenen Störung der Mikrozirkulation zusammen hängen<sup>61,156,157</sup>. Auch Infarkte, die zunächst keine klar erkennbare Ätiologie aufweisen, ließen sich so erklären (vgl. Fall 6). Jedoch ist in Bezug auf die gestörte Mikrozirkulation als Ursache und einem fehlenden angiographischen Nachweis proximaler Vasospasmen ebenso eine mögliche zeitliche Verschiebung in der Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

Störungen der Mikrozirkulation ihrerseits könnten mit einer aktivierten Blutgerinnung in Verbindung stehen: Nach SAB zeigen Patienten eine starke Aktivierung der Hämostase unter anderem in Form von Konzentrationserhöhungen des von Willebrand Faktors, von

Arachidonsäuremetaboliten, der Gerinnungsfaktoren C3 und C4 sowie einer vermehrten Thrombozytenaktivierung in Serum und Liquor<sup>119,122-160</sup>. Die aktivierte Gerinnung korreliert auch mit einem Nachweis von Mikrothromben der Endstrombahn nach Autopsie und im Tiermodell, sodass ein Zusammenhang mit der Pathogenese des Vasospasmus vorstellbar ist<sup>161,162,163</sup>.

Über den möglichen Einfluss veränderter Metabolitkonzentrationen und Gerinnungsfaktoren hinaus sind elektrophysiologische Veränderungen beschrieben, die ebenfalls die Mikrozirkulation beeinflussen könnten. Cortical Spreading Depolarisation (CSD) – eine Welle neuronaler Inaktivität – wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Eine mögliche hierdurch verursachte Störung der Ionengradienten der Zellmembranen und eine damit verbundene erhöhte extrazelluläre Kaliumionenkonzentration und reduzierte NO Konzentration ist als Ursache schwerer Vasospasmen der Mikrozirkulation denkbar. Auch führt in gesundem Hirngewebe eine vermehrte neuronale Aktivität zu erhöhtem intrazerebralen Blutfluss und umgekehrt. Somit würde eine Welle neuronaler Inaktivität eine Phase reduzierter Durchblutung nach sich ziehen. Diese wiederum führt nachweislich zu oxidativem Stress, verstärkter Hypoxie und Zelltod<sup>56,164,165</sup>. Auch könnte die CSD aufgrund der zeitlichen Zusammenhänge wiederum die Entstehung zerebraler Infarkte ohne Vorliegen angiografisch sichtbarer Vasospasmen bewirken<sup>93,160</sup>.

Über eine mögliche Diskrepanz der Pathogenese der zerebralen Infarkte und des Wirkmechanismus von IA Nimodipin hinaus sind negative Auswirkungen durch die Unterbrechung nachgewiesener wirksamer Maßnahmen in der Prävention von DCI und Infarzierung zur Durchführung der endovaskulären Intervention nicht auszuschließen. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie sowie die European Stroke Guidelines empfehlen nach einer Aneurysmaruptur die Vermeidung heftiger pressorischer Akte und die Beachtung neuroprotektiver Prinzipien mit Vermeidung von Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hyponatriämie und Fieber<sup>58,166</sup>. Die leitliniengerechte Therapie nach Subarachnoidalblutung erfordert somit eine kontinuierliche Überwachung auf einer Intensivstation zur Einhaltung dieser konstanten Kreislaufwerte<sup>58,166</sup>. Transporte eines Patienten

zu bildgebenden oder interventionellen Zwecken unterbrechen dieses stabile neuroprotektive Milieu möglicherweise, auch bei sorgfältigem intensivmedizinischem Transportmonitoring. Die Auswirkungen dieser Unterbrechung ist bisher nicht eingehend untersucht. Es ist jedoch denkbar, dass der Transport des Patienten positiv auf die Entstehung von DCI wirkt und ein möglicher positiver Effekt aus einer IA Nimodipingabe nicht optimal zum Tragen kommt.

## **5. Limitationen der Untersuchung**

Der retrospektive Charakter dieser Studie schränkt die Aussagekraft der erfassten Ergebnisse ein, da zum einen keine Kontrollgruppe erfasst wurde und zum anderen für die Datenauswertung allein die Bildgebung des individuellen klinischen Krankheitsverlaufes genutzt werden konnte. Eine Korrelation mit dem klinischen Outcome könnte in einer Folgestudie ein weiterer interessanter Aspekt sein, jedoch sollte ein prospektives Design und eine Randomisierung der Patienten für eine möglichst zuverlässige Aussage angestrebt werden.

## **6. Fazit**

Aktuell existieren keine umfassenden statistisch signifikanten Studien, die eine Reduzierung des DCI und zerebraler Infarkte durch IA Nimodipintherapie und PTA nachweisen und fallbezogene Therapieempfehlungen liegen nicht vor. Auch bei sorgfältiger Anwendung durch interventionell erfahrende Neuroradiologen und besondere Beachtung des kritischen medizinischen Zustandes der Patienten liegt die Komplikationsrate der beiden interventionellen Verfahren IA Nimodipin und PTA bei über 5% in dieser Untersuchung. Aufgrund dieser hohen Komplikationsrate ist bei fehlendem Nachweis einer generellen Wirksamkeit dieser Therapieverfahren die intraarterielle Vasospasmustherapie nur in ausgewählten Einzelfällen als individueller Heilversuch nach sorgfältiger interdisziplinärer Abwägung zu empfehlen.

## 7. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Als Komplikation einer Subarachnoidalblutung können zerebrale Infarkte auftreten. Arterielle Vasospasmen stehen im Verdacht diese auszulösen, jedoch wird zunehmend eine multifaktorielle Ätiologie diskutiert. Die orale Gabe des Calciumantagonisten Nimodipin als Prophylaxe stellt den einzigen pharmakologischen Therapieansatz mit nachgewiesener positiver Wirkung auf das Patientenoutcome dar. Durch die gute Wirksamkeit bei oraler Aufnahme erfolgt die intraarterielle Applikation in von Vasospasmen betroffene Gefäße. Weiterhin wird die Perkutane Transluminale Angioplastie bei fokalen hochgradigen Vasospasmen eingesetzt. Diese endovaskulären Verfahren sind bisher nicht in signifikanten randomisierten Studien untersucht worden.

**Zielsetzung:** Neu aufgetretene Infarktmuster von Patienten nach SAB wurden hinsichtlich Wirkung und möglicher Komplikationen dieser Therapieansätze untersucht.

**Methoden:** Die klinisch erfassten Daten und die Bildgebung der im Zeitraum von 01.01.2007 bis 31.12.2011 in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelten und in die Untersuchung eingeschlossenen 88 Patienten wurde erneut untersucht. Im Falle neu aufgetretener zerebraler Infarkte wurden die Infarktmuster hinsichtlich einer Ätiologie analysiert.

**Ergebnisse:** 53,4% der Patienten entwickelten nach SAB neue zerebrale Infarkte nach intraarterielle Nimodipinapplikation und zusätzlicher PTA in einzelnen Fällen. Hiervon konnten 89,4% ätiologisch zerebralen Vasospasmen zugeordnet werden. Bei 5,7% aller Patienten traten Infarkte im Zusammenhang mit Komplikationen der intraarteriellen Nimodipingabe und PTA in Form von Thrombembolien und einer Gefäßdissektion auf. Die Ätiologie eines Infarktmusters verblieb unklar.

**Fazit:** Es konnte kein Vorteil für die intraarterielle Gabe von Nimodipin und PTA bei refraktärem Vasospasmus gezeigt werden. Weiterhin traten in 5,7% des Patientenkollektivs ischämische Komplikationen auf, sodass beide Verfahren

nicht als Standardtherapie bei Patienten mit Vasospasmus nach SAB empfohlen werden können.

## 8. Abstract

**Background:** Delayed Cerebral Ischemia (DCI) is a complication of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH). Arterial vasospasm (CVS) is discussed as the main pathomechanism for DCI. Due to positive effects of per os nimodipine, intraarterial nimodipine application is used in patients with DCI. Further, percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA) is applied in focal high grade spasm of intracranial arteries. However, clinical benefits of those techniques are unconfirmed in randomized trials so far, and complications might occur.

**Objective:** We analyzed the occurrence of new infarcts in patients with severe CVS treated intra-arterially to assess benefits and risks of those techniques in a large single-center collective.

**Methods:** All imaging and clinical data of 88 patients with CVS after SAH and intraarterial nimodipine infusion and additional PTA in selected cases treated between 2007 and 2011 at our institution were reviewed. In the event of new infarcts *after* endovascular treatment of CVS, infarct patterns were analyzed to determine the most probable etiology.

**Results:** 53.4% developed new cerebral infarction after intraarterial nimodipine and additional PTA in selected cases. Hereunder 89.4% were caused by persisting CVS. In 5.7% new infarcts occurred due to complications of the intraarterial treatment including thromboembolism and arterial dissection. In one patient aetiology of new infarction remained unclear.

**Conclusion:** A benefit of intraarterial treatment with nimodipine or PTA for SAH patients with CVS could not be proven. Further, ischemic complications occur in about 6% of patients. Therefore, intraarterial treatment of CVS in SAH cannot be recommended as regular treatment option in SAH patients with CVS.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):337-341.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318. doi:10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
3. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-1372. doi:10.1136/jnnp.2007.117655.
4. Wáng YXJ, He J, Zhang L, et al. A higher aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence in women prior to menopause: a retrospective analysis of 4,895 cases from eight hospitals in China. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(2):151-156. doi:10.21037/qims.2016.01.06.
5. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-256.
6. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(11):1435-1438. doi:10.1016/j.jocn.2011.05.001.
7. Valencia AA, Guzmán AM, Finol EA, Amon CH. Blood flow dynamics in saccular aneurysm models of the basilar artery. *J Biomech Eng*. 2006;128(4):516-526. doi:10.1115/1.2205377.
8. Gray H. *Anatomy, Descriptive and Surgical.*; 1958.
9. Togha M, Sahraian MA, Khorram M, Khashayar P. Warning signs and symptoms of subarachnoid hemorrhage. *South Med J*. 2009;102(1):21-24. doi:10.1097/SMJ.0b013e318188383c.

10. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. December 2016. doi:10.1007/s00330-016-4702-y.
11. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-369. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
12. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(4):798-804.
13. Bekelis K, Missios S, Coy S, Rahmani R, Singer RJ, MacKenzie TA. Surgical Clipping versus Endovascular Intervention for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage Patients in New York State. *PloS One*. 2015;10(9):e0137946. doi:10.1371/journal.pone.0137946.
14. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2007;30(1):22-30-31. doi:10.1007/s10143-006-0045-5.
15. Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, et al. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome. *Stroke J Cereb Circ*. 2010;41(11):2519-2524. doi:10.1161/STROKEAHA.110.579383.
16. Molyneux AJ, Kerr RSC, 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, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9488):809-817.

doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5.

17. Zhao B, Fan Y, Xiong Y, et al. Aneurysm rebleeding after poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and impact on clinical outcomes. *J Neurol Sci.* 2016;371:62-66. doi:10.1016/j.jns.2016.10.020.

18. Graf CJ. Prognosis for patients with nonsurgically-treated aneurysms. *J Neurosurg.* 1971;35(4):438-443. doi:10.3171/jns.1971.35.4.0438.

19. Steiger HJ, Fritschi J, Seiler RW. Current pattern of in-hospital aneurysmal rebleeds. Analysis of a series treated with individually timed surgery and intravenous nimodipine. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;127(1-2):21-26.

20. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med.* 1995;23(6):1007-1017.

21. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(3):337-341.

22. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke J Cereb Circ.* 2011;42(4):924-929. doi:10.1161/STROKEAHA.110.597914.

23. 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(3):329-333.

24. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977;1(3):245-248.

25. Fergusen S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients

with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60(4):658-667; discussion 667. doi:10.1227/01.NEU.0000255396.23280.31.

26. Mijiti M, Mijiti P, Axier A, et al. Incidence and Predictors of Angiographic Vasospasm, Symptomatic Vasospasm and Cerebral Infarction in Chinese Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PloS One*. 2016;11(12):e0168657. doi:10.1371/journal.pone.0168657.

27. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NWC, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg*. 1999;90(6):1011-1017. doi:10.3171/jns.1999.90.6.1011.

28. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-625. doi:10.1016/S1474-4422(11)70108-9.

29. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg*. 1999;90(6):1018-1024. doi:10.3171/jns.1999.90.6.1018.

30. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(6):1227-1234. doi:10.3171/jns.2003.98.6.1227.

31. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):220. doi:10.1186/cc5958.

32. ECKER A, RIEMENSCHNEIDER PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial

- aneurysms. *J Neurosurg.* 1951;8(6):660-667. doi:10.3171/jns.1951.8.6.0660.
33. Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, et al. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol.* 2013;23(2):87-95. doi:10.1007/s00062-012-0166-x.
34. Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM. Arterial wall changes in early human vasospasm. *Neurosurgery.* 1985;16(2):171-176.
35. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res.* 2009;87(1):1-11. doi:10.1002/jnr.21823.
36. Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke J Cereb Circ.* 1991;22(8):971-982.
37. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998;88(3):557-561. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0557.
38. Fuwa I, Mayberg M, Gadjusek C, Harada T, Luo Z. Enhanced secretion of endothelin by endothelial cells in response to hemoglobin. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1993;33(11):739-743.
39. Prasad MR, Jones RM, Kreutzer DL. Release of endothelin from cultured bovine endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1991;23(6):655-658.
40. Toda N. Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries. *Am J Physiol.* 1990;258(1 Pt 2):H57-63.
41. Handa Y, Kabuto M, Kobayashi H, Kawano H, Takeuchi H, Hayashi M. The correlation between immunological reaction in the arterial wall and the time course of the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurgery.* 1991;28(4):542-549.
42. Sano K, Asano T, Tanishima T, Sasaki T. Lipid peroxidation as a cause

of cerebral vasospasm. *Neurol Res.* 1980;2(3-4):253-272.

43. Misra HP, Fridovich I. The Generation of Superoxide Radical during the Autoxidation of Hemoglobin. *J Biol Chem.* 1972;247(21):6960-6962.

44. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2009;51(12):813-819. doi:10.1007/s00234-009-0575-y.

45. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diring M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43(7):1788-1794. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646836.

46. Hattingen E, Blasel S, Dettmann E, et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology.* 2008;50(11):929-938. doi:10.1007/s00234-008-0424-4.

47. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke J Cereb Circ.* 2007;38(3):981-986. doi:10.1161/01.STR.0000257964.65743.99.

48. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med.* 2001;29(1):158-163.

49. Rubanyi GM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem.* 1991;46(1):27-36. doi:10.1002/jcb.240460106.

50. Woszczyk A, Deinsberger W, Böker D-K. Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(4):257-263-264.

doi:10.1007/s00701-003-0004-7.

51. Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH. Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg.* 1996;84(4):648-654. doi:10.3171/jns.1996.84.4.0648.

52. Miranda FJ, Alabadí JA, Torregrosa G, et al. Modulatory role of endothelial and nonendothelial nitric oxide in 5-hydroxytryptamine-induced contraction in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1996;39(5):998-1003-1004.

53. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Säveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery.* 1999;45(5):1176-1184-1185.

54. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(5):256-263. doi:10.1038/ncpneuro0490.

55. Takano T, Tian G-F, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci.* 2007;10(6):754-762. doi:10.1038/nn1902.

56. Sato S, Kawauchi S, Okuda W, Nishidate I, Nawashiro H, Tsumatori G. Real-time optical diagnosis of the rat brain exposed to a laser-induced shock wave: observation of spreading depolarization, vasoconstriction and hypoxemia-oligemia. *PloS One.* 2014;9(1):e82891. doi:10.1371/journal.pone.0082891.

57. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral Vasospasm Pharmacological Treatment: An Update. *Neurol Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/571328.

58. Steinmetz, H, Berkefeld J, Forsting M, et al. Subarachnoidalblutung, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2318-ll->

26-2012-subarachnoidalsblutung-sab.html?q=aneurysma. Accessed April 5, 2014.

59. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989;298(6674):636-642.

60. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000277. doi:10.1002/14651858.CD000277.pub3.

61. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC van der. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R23. doi:10.1186/cc8886.

62. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(2):83-86. doi:10.1097/MCC.0b013e32832922d1.

63. Gura M, Elmaci I, Cerci A, Sagiroglu E, Coskun KK. Haemodynamic augmentation in the treatment of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2012;22(4):435-440. doi:10.5137/1019-5149.JTN.3863-10.1.

64. Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, Hettler D, Scherpereel B, Rousseaux P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2010;112(3):681-688. doi:10.3171/2009.4.JNS081377.

65. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, et al. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012;78(1-2):101-109. doi:10.1016/j.wneu.2011.09.030.

66. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, et al. Neurotoxicity of intra-arterial

papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(11):2518-2522. doi:10.1161/01.STR.0000144682.00822.83.

67. Mortimer AM, Steinfert B, Faulder K, et al. The detrimental clinical impact of severe angiographic vasospasm may be diminished by maximal medical therapy and intensive endovascular treatment. *J Neurointerventional Surg*. 2015;7(12):881-887. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011403.

68. Murai Y, Kominami S, Kobayashi S, Mizunari T, Teramoto A. The long-term effects of transluminal balloon angioplasty for vasospasms after subarachnoid hemorrhage: analyses of cerebral blood flow and reactivity. *Surg Neurol*. 2005;64(2):122-126; discussion 127. doi:10.1016/j.surneu.2004.11.036.

69. Veldeman M, Höllig A, Clusmann H, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2016;117(1):17-40. doi:10.1093/bja/aew095.

70. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1992 November;59:617-627. Calcium-channel antagonists: mechanisms of action, vascular selectivities, and clinical relevance. <http://www.mdedge.com/ccjm/article/92627/calcium-channel-antagonists-mechanisms-action-vascular-selectivities-and-clinical>. Accessed March 13, 2017.

71. McCarthy RT, TanPiengco PE. Multiple types of high-threshold calcium channels in rabbit sensory neurons: high-affinity block of neuronal L-type by nimodipine. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1992;12(6):2225-2234.

72. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg*. 1991;74(1):8-13. doi:10.3171/jns.1991.74.1.0008.

73. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996;84(3):405-414. doi:10.3171/jns.1996.84.3.0405.

74. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308(11):619-624. doi:10.1056/NEJM198303173081103.
75. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43(6):1711-1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839.
76. Tettenborn D, Porto L, Ryman T, Strugo V, Taquoi G, Battye R. Survey of clinical experience with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 1987;10(2):77-84.
77. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg.* 2009;110(1):58-63. doi:10.3171/2008.7.JNS08178.
78. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. *Clin Radiol.* 2005;60(9):1030-1036. doi:10.1016/j.crad.2005.04.004.
79. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(6):1067-1076.
80. Hänggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1053-1060. doi:10.3174/ajnr.A1005.
81. Ryu C-W, Koh J-S, Yu S-Y, Kim E-J. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49(2):112-115.

doi:10.3340/jkns.2011.49.2.112.

82. Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L. Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurol India*. 2011;59(6):810-816. doi:10.4103/0028-3886.91356.

83. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;70(1-2):65-79.

84. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery*. 1998;42(3):510-516-517.

85. Honma Y, Fujiwara T, Irie K, Ohkawa M, Nagao S. Morphological changes in human cerebral arteries after percutaneous transluminal angioplasty for vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;36(6):1073-1080-1081.

86. Pharmacological and morphological effects of in vitro transluminal balloon angioplasty on normal and vasospastic canine basilar arteries | Journal of Neurosurgery, Vol 83, No 3. <http://thejns.org/doi/full/10.3171/jns.1995.83.3.0522>. Accessed April 24, 2017.

87. Merchant A, Drazin D, Dalfino J, Yamamoto J, Boulos AS. Delayed stenosis as a consequence of angioplasty for subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. Case report. *Neurosurg Focus*. 2009;26(5):E23. doi:10.3171/2009.2.FOCUS0912.

88. Sedat J, Chau Y, Popolo M, Gindre S, Rami L, Orban JC. Restenosis after balloon angioplasty for cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(2):337-340. doi:10.1007/s00270-008-9419-0.

89. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.

doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014.

90. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg.* 1992;77(6):848-852. doi:10.3171/jns.1992.77.6.0848.

91. Brown RJ, Kumar A, Dhar R, Sampson TR, Diringner MN. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2013;72(5):702-707-708. doi:10.1227/NEU.0b013e318285c3db.

92. Dreier JP, Körner K, Ebert N, et al. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18(9):978-990. doi:10.1097/00004647-199809000-00007.

93. Sánchez-Porrás R, Robles-Cabrera A, Santos E. [Cortical spreading depolarization: A new pathophysiological mechanism in neurological diseases.]. *Med Clin (Barc).* August 2013. doi:10.1016/j.medcli.2013.05.029.

94. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery.* 1999;44(5):975-979-980.

95. Firlik AD, Kaufmann AM, Jungreis CA, Yonas H. Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1997;86(5):830-839. doi:10.3171/jns.1997.86.5.0830.

96. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1998;42(5):979-986-987.

97. Cho W-S, Kang H-S, Kim JE, et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

*Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci.* 2011;17(2):169-178.

98. Dorsch NWC. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):128-133.

99. 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 J Cereb Circ.* 1988;19(10):1250-1256.

100. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D, Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study. *Stroke.* 2001;32(3):606-612.

101. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med.* 1994;121(3):168-173.

102. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, et al. Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients. *Eur J Neurol.* 2002;9(4):389-399.

103. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, et al. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol.* 2006;66(3):277-284; discussion 284. doi:10.1016/j.surneu.2005.12.031.

104. Matsukawa H, Tanikawa R, Kamiyama H, et al. Effects of Clot Removal by Meticulous Irrigation and Continuous Low-Dose Intravenous Nicardipine on Symptomatic Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated by Clipping. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1798-1803. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.069.

105. de Aguiar PHP, Barros I, Paiva BL, Simm RF. Removal of clots in subarachnoid space could reduce the vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:91-93. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5\_20.
106. Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Sasoh M, Ogawa A. Effect of continuous cisternal cerebrospinal fluid drainage for patients with thin subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):401-404.
107. Kasuya H, Shimizu T, Kagawa M. The effect of continuous drainage of cerebrospinal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 108 patients. *Neurosurgery.* 1991;28(1):56-59.
108. Ibrahim GM, Vachhrajani S, Ilodigwe D, et al. Method of Aneurysm Treatment Does Not Affect Clot Clearance After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012;70(1):102-109; discussion 109. doi:10.1227/NEU.0b013e31822e5a8e.
109. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg.* 2007;107(1):13-17. doi:10.3171/JNS-07/07/0013.
110. Schütz H, Krack P, Buchinger B, et al. Outcome of patients with aneurysmal and presumed aneurysmal bleeding. A hospital study based on 100 consecutive cases in a neurological clinic. *Neurosurg Rev.* 1993;16(1):15-25.
111. Musahl C, Henkes H, Vajda Z, Coburger J, Hopf N. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2011;68(6):1541-1547; discussion 1547. doi:10.1227/NEU.0b013e31820edd46.
112. Ott S, Jedlicka S, Wolf S, et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BioMed Res Int.* 2014;2014:970741. doi:10.1155/2014/970741.

113. von der Bröle C. Clinical Course and Monitoring Parameters After Continuous Interventional Intra-Arterial Treatment in Patients with Refractory Cerebral Vasospasm.
114. Kaufmann TJ, Huston J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):812-819. doi:10.1148/radiol.2433060536.
115. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003;227(2):522-528. doi:10.1148/radiol.2272012071.
116. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(8):1401-1407-1411.
117. Kasuya H, Shimizu T, Okada T, Takahashi K, Summerville T, Kitamura K. Activation of the coagulation system in the subarachnoid space after subarachnoid haemorrhage: serial measurement of fibrinopeptide A and bradykinin of cerebrospinal fluid and plasma in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;91(3-4):120-125.
118. Ji Y, Meng Q-H, Wang Z-G. Changes in the coagulation and fibrinolytic system of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(6):457-464.
119. Kasuya H, Shimizu T. Activated complement components C3a and C4a in cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):741-746. doi:10.3171/jns.1989.71.5.0741.
120. Gawel M, Burkett M, Rose FC. Platelet activation following cerebral angiography. *Acta Neurol Scand*. 1980;61(4):240-243.
121. Buchholz AM, Bruch L, Schulte K-L. Activation of circulating platelets in patients with peripheral arterial disease during digital subtraction angiography

and percutaneous transluminal angioplasty. *Thromb Res.* 2003;109(1):13-22. doi:10.1016/S0049-3848(03)00113-0.

122. Nina P, Schisano G, Chiappetta F, et al. A study of blood coagulation and fibrinolytic system in spontaneous subarachnoid hemorrhage. Correlation with hunt-hess grade and outcome. *Surg Neurol.* 2001;55(4):197-203.

123. Vergouwen MDI, Vermeulen M, de Haan RJ, Levi M, Roos YB. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(7):1293-1308. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600431.

124. Roos YB, Levi M, Carroll TA, Beenen LF, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(8):1860-1862.

125. Gifford E, Drazin D, Dalfino JC, Nair AK, Yamamoto J, Boulos AS. The effectiveness of microballoon angioplasty in treating middle cerebral artery occlusion beyond the bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1541-1548. doi:10.3174/ajnr.A2099.

126. Grüntzig A. TRANSLUMINAL DILATATION OF CORONARY-ARTERY STENOSIS. *The Lancet.* 1978;311(8058):263. doi:10.1016/S0140-6736(78)90500-7.

127. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. *Circulation.* 1964;30(5):654-670. doi:10.1161/01.CIR.30.5.654.

128. F R-D, M H, F H. Percutaneous trans-ulnar artery approach for coronary angiography and angioplasty; A case series study., Percutaneous trans-ulnar artery approach for coronary angiography and angioplasty; A case series study. *ARYA Atheroscler ARYA Atheroscler.* 2015;11, 11(5, 5):305, 305-309.

129. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;118:26-31.

doi:10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

130. Coyne TJ, Montanera WJ, Macdonald RL, Wallace MC. Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Can J Surg J Can Chir.* 1994;37(5):391-396.

131. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2004;35(8):1862-1866. doi:10.1161/01.STR.0000133132.76983.8e.

132. Linskey ME, Horton JA, Rao GR, Yonas H. Fatal rupture of the intracranial carotid artery during transluminal angioplasty for vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage. Case report. *J Neurosurg.* 1991;74(6):985-990. doi:10.3171/jns.1991.74.6.0985.

133. Wu TY, Anderson NE, Barber PA. Neurological complications of carotid revascularisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):543-550. doi:10.1136/jnnp-2011-301162.

134. Yamamoto Y, Smith RR, Bernanke DH. Mechanism of action of balloon angioplasty in cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 1992;30(1):1-5-6.

135. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(3):152-163. doi:10.1038/nrneurol.2013.11.

136. Yamamoto S, Nishizawa S, Tsukada H, et al. Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats: chronic vasospasm shifts the upper and lower limits of the autoregulatory range toward higher blood pressures. *Brain Res.* 1998;782(1-2):194-201.

137. Jacobsen A, Nielsen TH, Nilsson O, Schalén W, Nordström CH. Bedside diagnosis of mitochondrial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(3):156-163. doi:10.1111/ane.12258.

138. Schneider UC, Schiffler J, Hakiy N, Horn P, Vajkoczy P. Functional

analysis of Pro-inflammatory properties within the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro. *J Neuroinflammation*. 2012;9:28. doi:10.1186/1742-2094-9-28.

139. Kubota T, Handa Y, Tsuchida A, Kaneko M, Kobayashi H, Kubota T. The kinetics of lymphocyte subsets and macrophages in subarachnoid space after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke J Cereb Circ*. 1993;24(12):1993-2000-2001.

140. Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):339-346. doi:10.1007/s12028-010-9432-4.

141. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):534-537.

142. Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, et al. Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(9):943-951.

143. Rodriguez y Baena R, Gaetani P, Paoletti P. A study on cisternal CSF levels of arachidonic acid metabolites after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 1988;84(2-3):329-335.

144. Minami N, Tani E, Yokota M, Maeda Y, Yamaura I. Immunohistochemistry of leukotriene C4 in experimental cerebral vasospasm. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;81(4):401-407.

145. Chehrazi BB, Giri S, Joy RM. Prostaglandins and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1989;20(2):217-224.

146. Rodriguez R, Baena Y, Gaetani P, Grignani G, Pacchiarini L. Effect of nimodipine on arachidonic acid metabolites after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 1987;76(4):267-271.

147. Xie A, Aihara Y, Bouryi VA, et al. Novel mechanism of endothelin-1-induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(10):1692-1701. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600471.
148. Rapoport RM, Murad F. Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP. *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res*. 1983;9(4-5):281-296.
149. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;218(3):739-749.
150. Sehba FA, Schwartz AY, Chereshev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(3):604-611. doi:10.1097/00004647-200003000-00018.
151. Hino A, Tokuyama Y, Weir B, et al. Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery*. 1996;39(3):562-567-568.
152. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(5):836-842. doi:10.3171/jns.2004.101.5.0836.
153. Dhar R, Diringner MN. Relationship between angiographic vasospasm, cerebral blood flow, and cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:161-165. doi:10.1007/978-3-319-04981-6\_27.
154. Weidauer S, Vatter H, Beck J, et al. Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2008;50(1):1-8. doi:10.1007/s00234-007-0294-1.

155. Uhl E, Lehmberg J, Steiger H-J, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1307-1315-1317.
156. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(7):1621-1627.
157. Østergaard L, Aamand R, Karabegovic S, et al. The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(12):1825-1837. doi:10.1038/jcbfm.2013.173.
158. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V, Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1094-1100. doi:10.3171/jns.2005.102.6.1094.
159. Hirashima Y, Nakamura S, Endo S, Kuwayama N, Naruse Y, Takaku A. Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochem Res*. 1997;22(10):1249-1255.
160. Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al. Enhanced platelet aggregation in the coronary circulation after coronary spasm. *Thromb Res*. 2001;103(5):377-386.
161. Stein SC, Browne KD, Chen X-H, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery*. 2006;59(4):781-787-788. doi:10.1227/01.NEU.0000227519.27569.45.
162. Suzuki S, Kimura M, Souma M, Ohkima H, Shimizu T, Iwabuchi T. Cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm--a quantitative histological study in autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1990;30(5):309-

316.

163. Anderegg L, Neuschmelting V, von Gunten M, Widmer HR, Fandino J, Marbacher S. The role of microclot formation in an acute subarachnoid hemorrhage model in the rabbit. *BioMed Res Int.* 2014;2014:161702. doi:10.1155/2014/161702.

164. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain J Neurol.* 2006;129(Pt 12):3224-3237. doi:10.1093/brain/awl297.

165. Bosche B, Graf R, Ernestus R-I, et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol.* 2010;67(5):607-617. doi:10.1002/ana.21943.

166. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2013;35(2):93-112. doi:10.1159/000346087.

## 10. Anhang

### 10.1 Abkürzungsverzeichnis

CSD.....	cortical spreading depolarization
p.o. ....	per os
AaCI .....	Arteriae carotides internae
ACA.....	Arteria cerebri anterior, Arteriae cerebri anteriores
ACI .....	Arteria carotis interna
ACM .....	Arteria cerebri media, Arteriae cerebri mediae
ACP.....	Arteria cerebri posterior
AV .....	Arteria vertebralis
BA .....	Arteria basilaris
bzw.....	beziehungsweise
CSD.....	Cortical Spreading Depolarisation
CVS.....	Cerebral Vasospasm
DGN .....	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
DID .....	Delayed Ischemic Deficit
H&H.....	Hunt und Hess Grad
IA.....	intraarteriell
IE .....	Internationale Einheiten
M .....	Mittelwert
NO .....	Stickstoff
PTA .....	Perkutane Transluminale Angioplastie
SAB .....	Subarachnoidalblutung
SAH.....	Subarachnoid Hemmorhage
SD .....	Standartabweichung
vgl.....	vergleiche
z.B.....	zum Beispiel
Z.n.....	Zustand nach

## 10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung .....	21
Abbildung 2: Geschlechterverteilung .....	22
Abbildung 3: Verteilung der Aneurysmalokalisation .....	23
Abbildung 4: Verteilung Coiling und Clipping .....	23
Abbildung 5: Verteilung Hunt und Hess Grad.....	24
Abbildung 6: Schweregradverteilung Vasospasmen.....	25
Abbildung 7: Ansprechen auf Nimodipingabe in Form von Zunahme des Gefäßdiameters.....	26
Abbildung 8: kurzfristiges Ansprechen auf Nimodipin.....	27
Abbildung 9: Vasospasmus der linken ACM (M1) vor PTA bei Z.n. Clipping eines ACM-Aneurysmas.....	28
Abbildung 10: Ansprechen auf PTA in Form von Zunahme des Gefäßdiameters .....	29
Abbildung 11: Kontrastunterbrechung durch thrombembolischen Gefäßverschluss.....	32
Abbildung 12: DWI vor IA Nimodipin .....	33
Abbildung 13: nach IA Nimodipin: punktförmige kortikale Infarkte am ehesten thrombembolischer Genese .....	33
Abbildung 14: parietaler Infarkt embolischer Genese .....	35
Abbildung 15: CT vor PTA .....	36
Abbildung 16: nach PTA: demarkierter Infarkt im Linsenkern links .....	37

Abbildung 17 a/b: arterielle Dissektion der ACI links im Rahmen geplanter PTA des hochgradigen Vasospasmus im M1-Segment (a) und Stentimplantation zur Beseitigung des Flusshindernisses durch die Dissektion (b).....	38
Abbildung 18: Temporookzipitaler Infarkt am ehesten embolischer Genese im Rahmen PTA .....	39
Abbildung 19: embolisch erscheinende Infarkte bihemisphärisch zerebellär unklarer Genese .....	40

### **10.3 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung Hunt und Hess Grad .....	16
Tabelle 2: Schweregradeinteilung des Vasospasmus .....	18
Tabelle 3: Einteilung Auswirkung der Nimodipingabe auf Gefäßdiameter .....	19
Tabelle 4: Ätiologie nicht vasospasmusassoziierter Infarkte .....	30

## **11. Eigene Veröffentlichungen**

Die Inhalte dieser Doktorarbeit wurden im Rahmen der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie in Form eines Posters vorgestellt. Unter dem Titel „Infarktmuster nach endovaskulärer Therapie des Vasospasmus bei Patienten mit SAB“ wurde es mit dem Preis für das beste Poster zum Thema Aneurysma / AVM vom Verein für Hirn-Aneurysma Erkrankte „Lebenszweig“ am 17. Oktober 2015 ausgezeichnet.

## **12. Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Joachim Berkefeld für die Unterstützung, die zahlreichen konstruktiven und hilfreichen Anregungen danken.

Besonders danken möchte ich PD Dr. med. Marlies Wagner für ihr kontinuierliches Engagement und die unaufhörliche Motivation von der Planung dieser Doktorarbeit bis zur schriftlichen Ausführung. Ihre persönliche Unterstützung hat mir die Anfertigung dieser Arbeit möglich gemacht.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Ehemann, danke ich für die Begleitung und andauernde Unterstützung, die mir die Durchführung meines Studiums und die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht haben. Weiterhin danke ich meinen Freunden, die mich durch die Zeit der Dissertation begleitet und mit vielfachen Anregungen und Lesekorrekturen unterstützt haben.

### 13. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel „Intraarterielle Therapie des Vasospasmus mittels Nimodipin und PTA nach Subarachnoidalblutung: Effektivität und Komplikationsrate“ in dem Institut für Neuroradiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Joachim Berkefeld mit Unterstützung durch PD Dr. med. Marlies Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 18.04.2018

(Ort, Datum)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Adam', written in a cursive style.

(Unterschrift)