

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: update Part I

A.D. Rieg¹ · M. Coburn¹ · G. Schälte¹ · R. Rossaint¹ · G.A. Schubert² ·
G. Marx³ · H. Schulze-Steinen³

► **Zitierweise:** Rieg AD, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, Schulze-Steinen H: Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update – Teil I. Anästh Intensivmed 2017;58:481-494. DOI: 10.19224/ai2017.481

- 1 Klinik für Anästhesiologie,
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Rossaint)
 - 2 Klinik für Neurochirurgie,
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Clusmann)
 - 3 Klinik für Operative Intensivmedizin
und Intermediate Care
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Marx)
- Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Zusammenfassung

Die akute Subarachnoidalblutung (SAB) geht mit einer 1-Jahres-Letalität von 50% einher, ferner haben 50% der Überlebenden schwere neurologische Defizite, aufgrund derer sie dauerhaft von Dritten abhängig sind. Da das mittlere Erkrankungsalter der SAB bei 55 Jahren liegt, ist dies in Bezug auf das Individualschicksal und aus sozioökonomischer Sicht von hoher Relevanz. Die Erstblutung und der Primärschaden der SAB sind irreversibel, daher hat die operative, intensivmedizinische und interventionelle Therapie das Ziel, sekundäre Schädigungen, v.a. die verzögerte zerebrale Ischämie, zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Nur so können die neurologischen Defizite der Erkrankten und der volkswirtschaftliche Schaden minimiert werden. Dazu müssen die Komplikationen der SAB verhindert, rechtzeitig erkannt und suffizient behandelt werden. In den letzten Jahren hat sich das Verständnis für die Pathophysiologie der verzögerten zerebralen Ischämie erweitert. Die Erkenntnis, dass ihr neben Vasospasmen eine gestörte zerebrale Autoregulation und „spreading depolarizations“ zugrunde liegen, bietet neue diagnostische Optionen, wie die retinale Gefäßanalyse sowie neue Ansätze der Prävention und Therapie. Aufgrund der Komplexität der SAB wird die Therapie sinnvoller Weise durch ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Neurochirurgie, Intensivmedizin, Neuroradiologie, Neurologie sowie speziell geschultem Pflegepersonal und Physiotherapeuten

Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update

Teil I

gestaltet. Diese zweiteilige Übersicht hat das Ziel, SAB-spezifische Komplikationen vorzustellen und neben bewährten Therapiemaßnahmen neue diagnostische und therapeutische Wege aufzuzeigen.

Summary

Acute subarachnoid haemorrhage (SAH) is a severe disease and the overall mortality is about 50% within the first year. Further, 50% of the survivors suffer from neurological deficits and are therefore permanently disabled. This circumstance is of particular impact in view of the patients' individual life, but also with regard to social-economic aspects, as SAH occurs at a mean age of 55 years. The initial cerebral damage of acute SAH is not preventable. To reduce later disability in terms of delayed ischaemic neurological deficits, therapy of SAH should focus on the prevention, identification and therapy of secondary complications such as re-bleeding, acute hydrocephalus and, above all, delayed cerebral ischaemia. Recently, the pathophysiological understanding of delayed cerebral ischaemia has grown. The finding that, apart from cerebral vasospasm, dysregulation of the cerebral autoregulation and spreading depolarizations also account for delayed cerebral ischaemia provides new possibilities in terms of diagnostics such as retinal vessel analysis and therapeutic approaches. Therapy of SAH is challenging. Thus, it requires an interdisciplinary team consisting of intensivists, neurosurgeons, neurologist, neuroradiologists, skilled

Schlüsselwörter

Subarachnoidalblutung (SAB) –
Verzögerte zerebrale Ischämie

Keywords

Subarachnoid Haemorrhage
(SAH) – Delayed Cerebral
Ischaemia

nursing staff and physiotherapists. This two part review focuses on the clinical picture of SAH, the current therapeutic options and new developments.

Einleitung

Aufgrund intensiver wissenschaftlicher Bemühungen wurden in den letzten Jahren neue Erkenntnisse in Bezug auf die Pathophysiologie der verzögerten zerebralen Ischämie „delayed cerebral ischemia“ (DCI) bei der SAB gewonnen, die die Entwicklung neuer Strategien zur Prävention, Diagnostik und Therapie ermöglicht haben. Hier sind vor allem die Entwicklungen der Neuroradiologie [1-3] sowie anti-inflammatorye und neuroprotektive Ansätze zu nennen [4-7]. Andererseits wurden einst vielversprechende Ansätze zur Prävention der DCI (wie die Gabe von Clazosentan und Magnesium) verlassen, da durch sie das neurologische Outcome der Patienten nicht verbessert werden konnte [8-10].

TEIL I dieses Reviews stellt das vielschichtige Krankheitsbild der SAB vor und diskutiert die Pathophysiologie der DCI sowie ihre Therapie gemäß der aktuellen Studienlage.

TEIL II dieses Reviews behandelt relevante SAB-spezifische Komplikationen, wie den Hydrocephalus, die Epilepsie, das neurogene Lungenödem, die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie sowie die komplexen Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.

Epidemiologie

Die Inzidenz der SAB ist weltweit heterogen [11-16]. Sie liegt in Mitteleuropa bei 7-10, in Japan bei 22,7, in Finnland bei 19,7 und in Süd- und Zentralamerika bei 4,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [11]. Diese Divergenz basiert weniger auf der abweichenden Prävalenz zerebraler Aneurysmen, sondern ist unter anderem durch eine höhere Rupturrate bedingt [11,12,15,16], deren exakte Risikofaktoren bisher nicht identifiziert sind [17]. Ferner hängt die erfasste Inzidenz der SAB von der Diagnostik ab und ist traditionell in den Ländern hoch, in denen in einem hohen Maße Autopsien durchgeführt werden [18].

Die Prävalenz unrupturierter zerebraler Aneurysmen wird mit 2% angegeben. Bezogen auf die Prävalenz, beträgt die jährliche Ruptur-

rate 1% [19] bzw. 0,36%, sofern das Aneurysma <5 mm ist [20].

Die Rupturrate hängt neben der Größe des Aneurysmas auch von der Lokalisation und Form ab. Insbesondere Aneurysmen der hinteren Zirkulation sind im Vergleich zu denen der vorderen Zirkulation durch eine Ruptur gefährdet [19]. Ferner steigt das Risiko einer Ruptur, wenn es sich um Aneurysmen mit einer irregulären oder multilobulären Gestalt handelt [21].

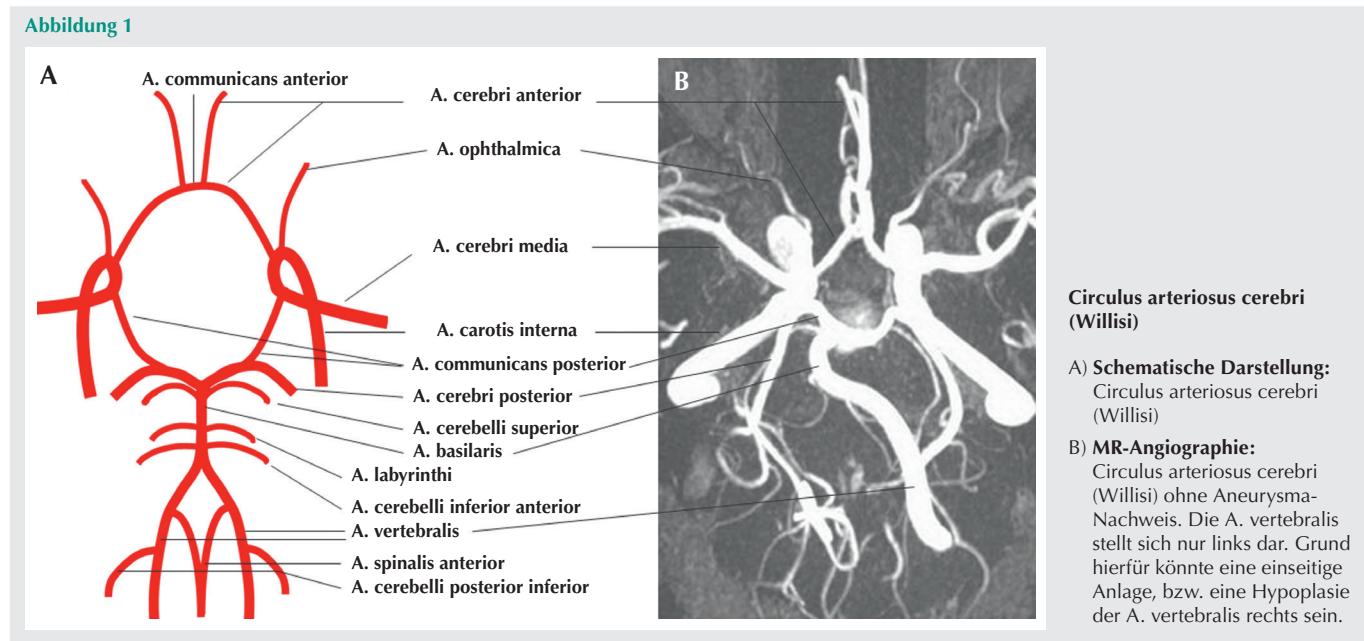
Die SAB tritt häufiger beim weiblichen Geschlecht auf (w:m 1,7:1) [22].

Sie ist mit einer hohen Letalität assoziiert; ca. 10% der Patienten versterben initial und weitere 35% der Patienten versterben innerhalb der ersten 30 Tage [23]. Ein Jahr nach dem Initialereignis leben noch ca. 50% der Patienten, jedoch ist die Hälfte von fremder Hilfe abhängig [24]. Dies beeinflusst deren Lebensqualität und die ihrer Partner und Familie entscheidend [25].

Anatomische Gegebenheiten

Die SAB breitert sich in den äußeren Liquorräumen aus, die von der Pia mater und Arachnoidea mater begrenzt sind.

Abbildung 1



Sie basiert meist auf der Ruptur eines Aneurysmas der Arterien der Hirnbasis, die aus den paarig angelegten Ae. vertebrales und Ae. carotides internae entspringen. Im vorderen Kreislauf gibt die A. carotis interna die A. cerebri anterior und die A. communicans posterior ab und setzt sich als A. cerebri media fort. Im hinteren Kreislauf entsteht aus den beiden Ae. vertebrales die A. basilaris, aus der die beiden Ae. cerebri posteriores hervorgehen. Die A. communicans anterior verbindet die beiden Ae. cerebri anteriores und sichert den Kollateralkreislauf zwischen den Hemisphären. Ferner verbindet die A. communicans posterior die A. cerebri posterior und A. carotis interna und sichert die Kollateralisierung zwischen dem vorderen und hinteren Kreislauf. Somit bilden die Arterien der Hirnbasis einen Ring (Abb. 1), der auch als Circulus arteriosus cerebri (Willisi) bezeichnet wird. Im Subarachnoidalraum befindet sich ferner der Liquor cerebrospinalis (Volumen 100-180 ml, tägliche Bildung 500 ml, spezifisches Gewicht 1,007 g/ml) [26].

Pathogenese und Risikofaktoren

Die SAB ist zu 85% durch die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas bedingt, die zu 85% im vorderen Kreislauf und zu 15% im hinteren Kreislauf lokalisiert sind und sich wie folgt verteilen [27]: A. cerebri media (25%), A. communicans anterior (25%), A. communicans posterior (18%), A. basilaris (10%), A. pericallosa (5%), A. carotis interna (4%), A. choreoidea (4%), A. ophthalmica (4%), A. vertebralis (3%) und A. cerebri posterior (2%). Zerebrale Aneurysmen treten familiär gehäuft bei der polyzystischen Nierenerkrankung sowie bei Bindegewebserkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder dem Marfan-Syndrom auf. Die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus und der Alkoholmissbrauch stellen neben dem Geschlecht weitere Risikofaktoren für die Genese zerebraler Aneurysmen dar [23]. Ferner können sie durch Dissektionen entstehen. In 15% der Fälle liegen der SAB andere Gründe als ein zerebrales Aneurysma zugrunde [28]. Diese sind z.B. arterio-

venöse Malformationen (kranial oder spinal), Sinus-Venen-Thrombosen, Tumore (spinale Ependymome), Gerinnungsstörungen, Vaskulitiden oder ein Trauma. Bei der perimesencephalen SAB lässt sich keine Ursache nachweisen. Typischerweise ist das subarachnoidale Blut in den perimesencephalen Zisternen vor dem Hirnstamm lokalisiert. Die Prognose ist sehr gut, und die Patienten können bald wieder ihr normales Leben aufnehmen [28].

Symptomatik und Einteilung

Pathognomonisch für die SAB ist der akut eintretende „Vernichtungskopfschmerz“, ein für den Patienten in Bezug auf Dauer und Intensität bisher unbekannter Kopfschmerz. Ferner kann es zu Erbrechen, Lichtscheu, Meningismus und zur Bewusstseinstrübung bis zum Koma kommen. Pathophysiologisch liegt der initialen Symptomatik eine Durchblutungsstörung des Gehirns zugrunde, die im Sinne einer frühen Vaskonstriktion in Erscheinung tritt und unabhängig vom intrakraniellen Druck (ICP) ist [29]. Die initiale Symptomatik korreliert mit dem Schweregrad der SAB und dient der Einteilung nach Hunt & Hess (Tab. 1) [30]. Zur besseren Abbildung des Bewusstseinszustandes wurde die Klassifikation nach Hunt & Hess durch die „World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)“ um den GCS erweitert (Tab. 1) [31]. Ferner kann es z.B. bei größeren Aneurysmen am Abgang der A. communicans posterior zu Hirnnervensymptomen wie der

Occulomotoriusparese kommen, während eine Erhöhung des ICP oftmals zu einer beidseitigen Abduzensparese führt [32].

Diagnostik

Besteht der Verdacht einer SAB, so muss unverzüglich eine zerebrale Computertomographie (cCT) durchgeführt werden. Mit Hilfe der cCT (Abb. 2A) kann eine SAB während der ersten 24 h in 95% der Fälle nachgewiesen werden [33]. Im Verlauf wird das subarachnoidale Blut resorbiert, somit sinkt die Nachweismöglichkeit mittels cCT deutlich und liegt 1 Woche nach SAB bei ca. 50% [34]. Mittels der CT-Angiographie (CT-A) (Abb. 2B) können zerebrale Aneurysmen >5 mm eindeutig lokalisiert werden [35]. Falls der Verdacht auf eine SAB besteht, aber cCT/CT-A (Abb. 2A/B) und ggf. auch MRT/MR-A (Fig. 2C/D) unauffällig sind, kann, sofern der ICP nicht erhöht ist, eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Beweisend ist hier ein xanthochromer Liquor, der 12 h bis ca. drei Wochen nach SAB gewonnen werden kann. Falls keine Liquorpunktion möglich ist, muss eine Angiographie (Abb. 2E-H) durchgeführt werden, mittels derer Aneurysmen >1 mm nachgewiesen werden können. Im Falle eines negativen Ergebnisses sollte zum Ausschluss einer spinalen arterio-venösen Malformation eine MRT durchgeführt bzw. eine zerebrale Angiographie nach sechs Wochen wiederholt werden.

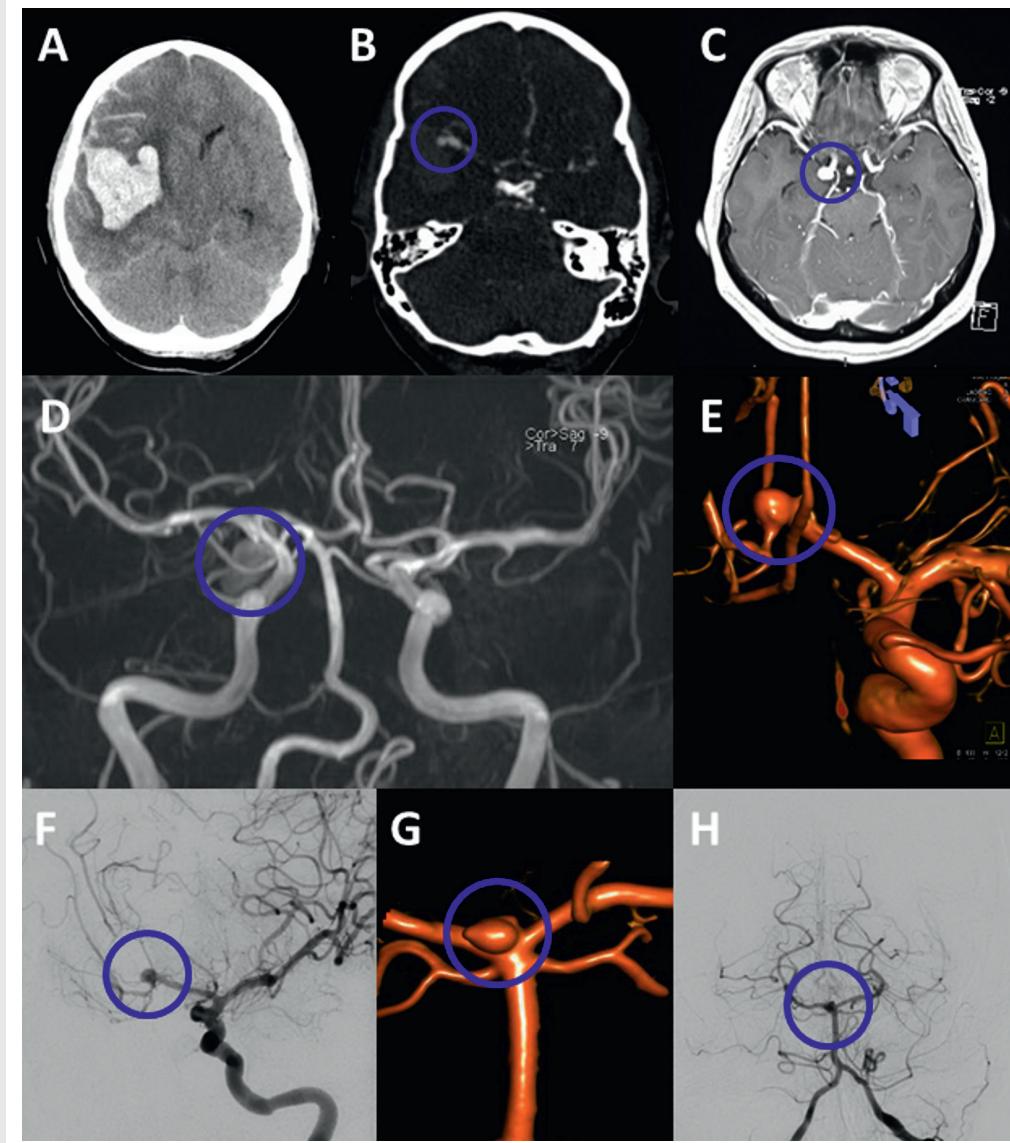
Die cCT dient nicht nur dem Nachweis der SAB; das Ausmaß des im cCT dar-

Tabelle 1

Klassifikation der SAB nach Hunt und Hess und WFNS.

Grad	Klinische Symptomatik	Glasgow Coma Scale
I	Leichte Kopfschmerzen und/oder Meningismus	15
II	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Ausfälle, Hirnnervensymptome möglich, keine Bewusstseinsveränderungen	13 - 14
III	Benommenheit, Verwirrtheit, leichtes neurologisches Defizit	13 - 14
IV	Patient ist soporös, neurologisches Defizit mit mäßiger bis schwerer Hemiparese, vegetative Störungen möglich	7 - 12
V	Koma, Dezerebrationszeichen, moribund	3 - 6

Abbildung 2



Radiologische Diagnostik zerebraler Aneurysmen

- A) **CCT:** Rechtshemisphärische SAB mit intraparenchymaler Einblutung und Mittellinienverlagerung nach links.
- B) **CT-A:** Nachweis von 2 Aneurysmen der A. cerebri media rechts.
- C) **MRT:** Aneurysma der A. carotis interna rechts.
- D) **MR-Angiographie:** Aneurysma der A. carotis interna rechts.
- E) **3D-Angiographie:** A. carotis interna links mit Aneurysma der A. communicans anterior, aus dem die A. cerebri anterior entspringt.
- F) **Angiographie:** Aneurysma der A. communicans anterior, aus dem die A. cerebri anterior entspringt; Nachweis ausgeprägter Vasospasmen im Gebiet der A. cerebri anteriores bds.
- G) **3D-Angiographie** und
- H) **Angiographie:** Aneurysma am Kopf der A. basilaris.

stellbaren subarachnoidalen Blutsaumes ermöglicht auch eine Aussage über die Auftretenswahrscheinlichkeit einer DCI, der u.a. Vasospasmen zugrunde liegen und die eine Hauptkomplikation der SAB darstellt. Die Einteilung erfolgt gemäß der modifizierten Klassifikation nach Fisher (Tab. 2) [36,37].

Bei **Grad 0** liegt weder subarachnoidales Blut noch eine intraventrikuläre Einblutung vor.

Tabelle 2

Modifizierte Skala nach Fisher [36].

Grad	cCT Befund	Wahrscheinlichkeit einer DCI
0	Kein subarachnoidales Blut, keine intraventrikulären Einblutungen	0%
I	Subarachnoidal Blutsaum <1 mm	12%
II	Subarachnoidal Blutsaum <1 mm und beidseitige intraventrikuläre Einblutungen	21%
III	Subarachnoidal Blutsaum >1 mm	19%
IV	Subarachnoidal Blutsaum >1 mm, beidseitige intraventrikuläre Einblutungen	40%

Die Gefahr der DCI ist hier fast nicht gegeben. Bei **Grad 1** beträgt der subarachnoidale Blutsaum <1 mm, und die Gefahr einer DCI liegt bei 12% [36]. Bei **Grad 2** beträgt der subarachnoidale Blutsaum ebenfalls <1 mm, zudem liegen beidseitige intraventrikuläre Einblutungen vor, und die Wahrscheinlichkeit einer DCI liegt bei 21% [36]. Bei **Grad 3** beträgt der subarachnoidale Blutsaum >1 mm, und die Wahrscheinlichkeit einer DCI liegt bei 19% [36]. **Grad 4** beschreibt einen subarachnoidal Blutsaum >1 mm mit beidseitigen intraventrikulären Einblutungen. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit einer DCI bei 40% (Tab. 2) [36].

Intensivmedizinische Behandlung

Primäres Ziel der Intensivtherapie ist die Reduktion des neurologischen Defizits der Patienten. Hierzu müssen die Komplikationen der SAB verhindert, rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden. Frühe Komplikationen der SAB sind: **1)** ein erhöhter ICP, **2)** ein akuter Hydrocephalus und **3)** die Rezidivblutung. Im weiteren Verlauf wird das neurologische Outcome entscheidend durch die Entwicklung eines verzögerten zerebralen Defizits bedingt durch eine DCI beeinflusst, die durch zerebrale Vasospasmen [38], eine zerebrale Autoregulationsstörung und die Ausbildung sogenannter „spreading depolarizations“ [39] hervorgerufen wird. Das adäquate Management dieser Komplikationen beeinflusst die Letalität und das neurologisches Outcome der Patienten [40].

Intrakranieller Druck

Der intrakranielle Druck (ICP) bestimmt den zerebralen Perfusionsdruck (CPP), welcher sich aus der Differenz des arteriellen Mitteldrucks (MAP) und des ICP berechnet

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Somit reduziert ein erhöhter ICP den CPP, es sei denn, der MAP wird z.B. mittels Norepinephrin gesteigert. Ferner beeinflusst der CPP den zerebralen Blutfluss (CBF), der in der grauen Substanz

ca. 90 ml/100 g/min und in der weißen Substanz ca. 25 ml/100 g/min beträgt. Im Mittel ergibt sich ein CBF von ca. 60-70 ml/100 g/min. Der CBF wird aus CPP und zerebral vaskulärem Widerstand (CVR) wie folgt berechnet:

$$\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR}$$

Somit kann eine ICP-Steigerung zur Reduktion von CPP und CBF führen und eine sekundäre zerebrale Ischämie provozieren; im schlimmsten Falle tritt ein Stillstand der zerebralen Perfusion ein (Abb. 3D). Um dies zu verhindern, wird der CPP mittels Norepinephrin auf Werte >65 mmHg gesteigert. Durch obige Formel wird jedoch auch deutlich, dass eine Steigerung des CPP nur fraglich den CBF steigert, da eine zerebrale Vasokonstriktion den CVR erhöht [41]. Die bisher einzige randomisiert kontrollierte Studie (RCT) zu diesem Sachverhalt wurde 2015 durch Gathier et al. [42] publiziert und zeigt, dass die induzierte Hypertension mittels Norepinephrin nur gering und ohne Signifikanz zur Steigerung des CBF führt.

Im Rahmen der SAB basiert die ICP-Erhöhung pathophysiologisch auf folgenden Mechanismen: Zum einen führt das subarachnoidale Blut zur intrazerebralen Volumenzunahme, zum anderen führt es zu einer Liquorresorptions- und/oder Liquorzirkulationsstörung. Ferner tragen intraventrikuläre und intrakranielle Einblutungen sowie ein zerebrales Ödem zur Steigerung des ICP bei [43]. Die Häufigkeit und Ausprägung des erhöhten ICP korreliert mit der Schwere der SAB [43]. Bei einer SAB Grad I-III nach Hunt & Hess kommt es in knapp 50% zum Anstieg des ICP, während dies bei einer SAB IV-V in mehr als 60% der Fall ist [43]. Aufgrund der desaströsen Folgen eines erhöhten ICP auf die zerebrale Perfusion und auf das Outcome der Patienten ist eine umgehende Therapie notwendig [44,45]. Diese erfolgt mittels Oberkörperhochlagerung (15-30°), durch Erhöhung des MAP und Sicherung eines CPP >65 mmHg, durch eine externe Liquorablesung (Ventrikeldrainage) sowie durch Senkung des zerebralen Metabolismus mittels tiefer Sedierung [44,45].

Im Falle eines krisenhaften ICP-Anstieges werden ferner hyperosmolare Lösungen wie Mannitol oder hypertone NaCl-Lösungen (7,5-10%) appliziert. In Analogie zum Schädel-Hirn-Trauma basiert dieses Vorgehen auf der Vorstellung, dass hyperosmolare Lösungen zur Reduktion des zerebralen Ödems und zur Steigerung des CBF führen [46-52]. Jedoch ist in Bezug auf Mannitol bisher nicht belegt, ob und inwieweit es den CBF bei der SAB steigert [45]. Mannitol wird bolusweise in einer Dosierung von 0,5-0,75 g/kgKG appliziert (maximal 4-6x täglich) [53]. Wird diese Dosis überschritten, so können eine systemische Hypotension, eine erhöhte Diurese oder eine Hypovolämie auftreten.

Im Gegensatz zu Mannitol liegen bzgl. der Gabe von hypertonen NaCl-Lösungen bei der SAB Daten vor [46,51,54]. Es konnte gezeigt werden, dass hypertone NaCl-Lösungen (7,5-10%) sowohl die Rheologie verbessern als auch den CBF steigern [45,54]. Sie sollten bolusweise (3 ml/kgKG) mit einer Tageshöchtdosis von 250 ml appliziert werden [53]. Bisher liegen nur wenige Studien vor, die Mannitol und hypertone NaCl-Lösungen bzgl. ihres Effekts auf den ICP vergleichen [48-50]. In einer Meta-Analyse konnten Lazaridis et al. [48] zeigen, dass hypertone NaCl-Lösungen verglichen mit Mannitol den ICP effizienter senken und im Falle des Versagens der Mannitol-Therapie den ICP auch senken.

Führen die bereits genannten Maßnahmen zu keiner adäquaten ICP-Senkung, so kann die Gabe von Barbituraten [44,45] bzw. eine kurzfristige Hyperventilation sinnvoll sein. Keinesfalls jedoch darf die Hyperventilation prophylaktisch oder längerfristig durchgeführt werden, da sonst der CBF zusätzlich kritisch reduziert wird [55]. Bei weiterhin nicht beherrschbarem ICP kann, neben einer operativen Hämatomausräumung, eine dekompressive Hemikranierektomie er-

folgen [56]. Letztendlich kann im Sinne einer absoluten „Ultima Ratio“ eine Lumbalpunktion bzw. die Anlage einer Lumbaldrainage erfolgen [57]. Abschließend bleibt zu erwähnen, dass die Empfehlungen zur Therapie des erhöhten ICP bei der SAB meist auf Studien basieren, die im Zusammenhang mit dem Schädel-Hirn-Trauma gemacht wurden [44,45].

Verhindern einer Rezidivblutung durch Ausschalten des Aneurysmas

Bei ca. 20% der Patienten mit SAB kommt es innerhalb der ersten 72 h zu einer Rezidivblutung [58], 50% davon treten innerhalb der ersten 6 h nach dem Primärereignis auf und gehen mit einer Letalität von 50% einher [58,59]. Zur Reduktion der Inzidenz einer Rezidivblutung sollten zerebrale Aneurysmen innerhalb von 72 h nach Stattfinden der Erstblutung ausgeschaltet werden. Ferner muss bis zum Ausschalten der Aneurysmen der systolische Blutdruck auf Werte ≤ 160 mmHg (bzw. einen MAP von 60-90 mmHg) gesenkt wird. Dies wird bevorzugt mit Urapidil, Dihydralazin oder Nitroprussidnatrium erreicht, da diese Substanzen nur wenig mit der zerebralen Autoregulation interferieren. Zudem sollte Bettruhe eingehalten werden sowie eine hypertensive Entgleisung durch Anstieg des intraabdominellen Drucks mittels Laxantien verhindert und Stress vermieden werden.

Zerebrale Aneurysmen können endovaskulär mittels Coiling oder operativ mittels Aneurysma-Clipping ausgeschaltet werden. Die Vorgehensweise muss interdisziplinär in Abhängigkeit von der Größe, Lokalisation und Form des Aneurysmas entschieden werden, z.B. werden Aneurysmen des hinteren Kreislaufes primär gecoilt [60], während Aneurysmen der A. cerebri media primär geclipppt werden [61]. Allerdings hat das Coiling in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, und die Grenzen verschieben sich. Diese Entwicklung schreitet aufgrund optimierter Coils weiter fort.

Aktuelle Studien untersuchen nun, ob das Coiling im Vergleich zum Clipping vorteilhaft für das Outcome der

Patienten ist. In der **ISAT-Studie** wurde eine Anzahl von >2.000 Patienten mit rupturierten Aneurysmen untersucht, die aufgrund ihrer Lokalisation und Form mittels Coiling oder Clipping hätten versorgt werden können [13]. Primäre Endpunkte der Studie waren Tod, Pflegebedürftigkeit, Neurologie und kognitive Funktion nach einem Jahr; sekundäre Endpunkte bezogen sich auf das Auftreten einer Rezidivblutung oder Epilepsie. Die Studie konnte zeigen, dass Patienten nach Coiling vermehrt eine Rezidivblutung erlitten, dies aber keine negativen Effekte auf die primären Endpunkte der Studie hatte [13]. 2015 wurden mehr als 1.600 der ursprünglich eingeschlossenen Patienten reevaluiert und die Ergebnisse von 2005 konnten bestätigt werden [14]. Zehn Jahre nach Ausschaltung der Aneurysmata waren in der Coiling-Gruppe im Vergleich zur Clipping-Gruppe weniger Patienten verstorben bzw. von der Hilfe Dritter abhängig. Allerdings hat die ISAT-Studie deutliche Schwächen. Kritikpunkte sind vor allem, dass zu 88% Patienten mit SAB I-II (WFNS) mit primär kleineren Aneurysmen eingeschlossen wurden, die sich zu 97,3% im Stromgebiet der A. cerebri anterior befanden [13]. Somit bildet die ISAT-Studie die Realität der SAB in Bezug auf Schweregrad und Lokalisation der Aneurysmen nur partiell ab, und ihre Ergebnisse können nur begrenzt auf Patienten mit komplexen und großen Aneurysmen (bzw. mit solchen im posterioren Stromgebiet) übertragen werden [62]. Im Übrigen zeigen sich in den Subgruppen der Patienten mit SAB Grad III und >70 Jahre keine Unterschiede zwischen Clipping und Coiling [13].

2015 wurden nun die Ergebnisse des 6-Jahres-Follow-up der **BRAT-Studie** (408 Patienten) [63] publiziert, die wie die Ergebnisse des 3-Jahres-Follow-up [64] konträr zur ISAT-Studie [13,14] sind und zeigen, dass in Bezug auf Effizienz und Sicherheit keine Unterschiede zwischen chirurgischem Clipping und Coiling bestehen [63,64]. Im Gegensatz zur ISAT-Studie war die Patientenverteilung der BRAT-Studie mit Blick auf den Schweregrad der SAB (nur 49% der

Patienten mit SAB I-II) heterogener und spiegelt auch bzgl. der Lokalisation der Aneurysmen (vorderer Kreislauf 83% / hinterer Kreislauf 17%) die Wirklichkeit besser wider [63]. Die BRAT-Studie zeigt ferner, dass das Aneurysma bei 96% der Patienten nach Clipping verschlossen war, während dies nur für 48% der Patienten der Coiling-Gruppe zutraf [63]. Jedoch ist die Reperfusionsrate eines Aneurysmas vor allem bei jüngeren Patienten relevant, sodass hier auch primär ein Clipping infrage kommt. Derzeit besteht internationaler Konsens, dass nur schmalhalsige Aneurysmen, die ohne Stent versorgt werden können, primär endovaskulär gecoilt werden [65].

Verzögerte zerebrale Ischämie und neurologisches Defizit

Ungefähr 30-40% der Patienten mit SAB entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine verzögerte zerebrale Ischämie („delayed cerebral ischemia“, DCI), die bei ca. 10% der Patienten mit einem cCT-gesicherten zerebralen Infarkt einhergeht [39]. Klinisch präsentiert sich die DCI mit neu aufgetretenen fokalen neurologischen Defiziten, wie der Aphasie, Apraxie, Hemiparese oder Hemianopsie bzw. mit einer Verschlechterung des Bewusstseinszustandes (GCS-Abfall um 2 Punkte), die nicht durch eine Nachblutung, einen Hydrocephalus, ein Hirnödem, eine ZNS-Infektion oder ein metabolisches Derangement erklärt werden können [66]. Ferner treten oft unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder die Erhöhung der Körpertemperatur auf. Das DCI-assoziierte neurologische Defizit beeinflusst das Outcome der Patienten, vor allem wenn es zur manifesten zerebralen Infarzierung führt [67]. Die Relevanz dieser Entität wird dadurch deutlich, dass 3-15% der neu diagnostizierten zerebralen Infarkte nicht auf einem thromboembolischen Geschehen basieren, sondern das neurologische Korrelat einer SAB-assoziierten DCI darstellen [68].

Pathophysiologisch liegen der DCI unter anderem zerebrale Vasospasmen zugrunde, die primär zwischen Tag 4-14 nach der Erstblutung auftreten,

mit ihrem Ausmaß korrelieren (vgl. modifizierte Fisher-Skala in Tabelle 2) und auch in „Aneurysma-fernen“ Arealen vorkommen können [67]. Für ihre Genese spielen subarachnoideal verbleibende Hämatomreste sowie aus zellulären Blutbestandteilen freigesetzte Mediatoren wie PDGF-BB, Serotonin oder Prostaglandine eine wichtige Rolle. Zusammen mit dem nicht resorbierten Oxyhämoglobin führen diese Mediatoren zur endothelialen Dysfunktion, die für die Genese von Vasospasmen pathognomonisch ist [69]. In diesem Zusammenhang dominiert die Endothelin-1 (ET-1) assoziierte Vasokonstriktion [70], und auf diesen Überlegungen basierende Therapieansätze konnten das Auftreten zerebraler Vasospasmen erfolgreich reduzieren. Allerdings waren diese positiven Daten weder mit der Verringerung einer DCI assoziiert noch konnte eine Verbesserung des neurologischen Outcomes der Patienten erreicht werden [9,67,71]. Somit haben unter anderem diese Ergebnisse die bis dato gültige Annahme infrage gestellt, dass allein Vasospasmen für die Genese der DCI verantwortlich sind. Unabhängig davon haben weitere Studien gezeigt, dass ca. nur 1/3 der Patienten mit Vasospasmen eine DCI entwickeln [72] bzw. vice versa Patienten ohne angiographischen Nachweis von Vasospasmen auch zerebrale Infarkte erleiden [73]. Mit anderen Worten: Ein zerebrales Perfusionsdefizit mit DCI muss nicht zwingend mit dem Areal der Vasospasmen übereinstimmen [66].

Daher liegt die Vermutung nahe, dass neben den zerebralen Vasospasmen weitere Ursachen die Genese einer DCI fördern. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass in diesem Zusammenhang vor allem angiographisch nicht nachweisbare Spasmen der Mikrogefäß, inflammatorische Prozesse, Mikrothromboembolien, die Verletzung der Blut-Hirn-Schranke, die Dysregulation der zerebralen Autoregulation und die Entwicklung sogenannter „spreading depolarizations“ bedeutend sind [38,66,74]. Im Folgenden soll v.a. auf die beiden letztgenannten Ursachen eingegangen werden.

„Spreading depolarizations“ beschreiben einen elektrophysiologischen Vorgang, bei dem sich nach neuronaler Schädigung eine wellenartige, neuronal-astrogliale Zelltentladung über dem Cortex ausbreitet [75]. Neben der DCI kommen sie auch bei der Migräne, beim malignen Schlaganfall, bei der intrazerebralen Blutung und beim Schädel-Hirn-Trauma vor [39]. Da die dauerhafte neuronale Aktivität zu einem stark gesteigerten Kationen-Influx führt, erfordert die Aufrechterhaltung des Membranpotentials eine gesteigerte Aktivität der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe, die mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf verbunden ist.

Sofern der CBF in Abhängigkeit des Sauerstoffbedarfes gesteigert werden kann, ist die neuronale und zerebrovaskuläre Aktivität aufeinander abgestimmt, und man spricht von einem intakten neurovaskulären Coupling [39]. In diesem Fall können die nötigen Substrate zur Aufrechterhaltung der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe bereitgestellt werden [76].

Im Rahmen der DCI ist das neurovaskuläre Coupling jedoch gestört und die Steigerung des regionalen CBF aufgrund von Vasospasmen bzw. einer gestörten zerebralen Autoregulation nicht möglich. Vielfach ist der CBF sogar reduziert und das Sauerstoffangebot unzureichend [39]. Konsekutiv folgt der Zusammenbruch des Membranpotentials [39,77]; es entsteht ein zytotoxisches Hirnödem und eine kortikale Depression [78]. Somit verstärken „spreading depolarizations“ eine DCI, und es entsteht ein Circulus vitiosus, der zu einer deutlichen Verschlechterung des neurologischen Outcomes führt.

In diesem Kontext wird deutlich, dass die Dysregulation der zerebralen Autoregulation ein Prädiktor für die DCI im Rahmen der SAB darstellt [79]. Die zerebrale Autoregulation dient dazu, den CBF innerhalb eines MAP von 50-150 mmHg konstant zu halten [80]. Hierbei spielen neurogene, myogene und metabolische Signalwege eine

maßgebliche Rolle [66]. Bisher ist nur partiell geklärt, warum sich bei der SAB eine Dysregulation der zerebralen Autoregulation entwickelt, die u.a. auf dem Boden einer endothelialen Dysfunktion entsteht [66]. Experimentelle Studien zeigen [81], dass das alleinige Auftreten von Vasospasmen unzureichend für die Entwicklung einer Dysbalance der zerebralen Autoregulation ist, während diese durch ein zusätzliches „Hit“ (wie der akuten Senkung des CPP) provoziert werden kann. Somit stellt sich die Frage, ob der Benefit einer induzierten Hypertension bei der DCI möglicherweise in der länger währenden Aufrechterhaltung der zerebralen Autoregulation liegt [65,82]. In jedem Falle ist es für die klinische Praxis entscheidend, eine Dysregulation der zerebralen Autoregulation (s. u.) zügig zu detektieren [79,83-85].

Prävention der verzögerten zerebralen Ischämie

Die DCI bestimmt die Prognose der Patienten mit SAB, somit ist ihre Prävention, Detektion und Therapie entscheidend [86]. Allgemeine Maßnahmen, die die Inzidenz der DCI senken, sind die Vermeidung der Hypovolämie [87] und Hyperglykämie, da sich beides negativ auf die Prognose und das zerebrale Outcome der Patienten mit SAB auswirkt [88]. Die spezifischen Maßnahmen zur Prävention der DCI werden in Folge unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage diskutiert.

Calciumantagonisten

Zur Prävention der DCI hat sich die orale Gabe des Calciumantagonisten Nimodipin in einer Dosis von 6x60 mg bis Tag 21 nach dem Initialereignis bewährt. Dies ist bisher die einzige Maßnahme, für die belegt ist, dass sie das neurologische Outcome von Patienten mit SAB verbessert [89,90].

Nimodipin übt einen neuroprotektiven Effekt aus, der auch für andere Calciumantagonisten wie Verapamil oder Nicardipin nachgewiesen werden konnte und auf Anti-Neuroinflammation basiert [91-94]. Ferner können Calciumantagonisten im Rah-

men einer neuronalen Ischämie die Ca^{2+} -Überladung und den oxidativen Stress der Zelle reduzieren [95].

Falls die orale Gabe von Nimodipin nicht möglich ist, werden die Tabletten entweder gemörsert und über eine nasogastrale Sonde appliziert, oder es wird eine intravenöse Gabe durchgeführt. Die Effizienz beider Maßnahmen ist nicht belegt, obwohl gezeigt werden konnte, dass die Bioverfügbarkeit von Nimodipin nach parenteraler Gabe derer nach oraler Gabe überlegen ist [96]. 2012 verglichen Soppi et al. [97] in einem RCT die orale und intravenöse Gabe von Nimodipin. Beide Gruppen unterschieden sich weder bezüglich des Auftretens einer DCI noch bezüglich des Outcomes nach 12 Monaten [97]. Jedoch weist diese Studie Schwächen auf, da die empfohlene Dauer der oralen Nimodipin-Gabe nicht eingehalten sowie Nimodipin-assoziierte RR-Abfälle nicht erfasst wurden [97]. Aufgrund der begrenzten Optionen zur Prävention einer DCI wurden u.a. auch alternative Applikationsweisen von Ca^{2+} -Antagonisten untersucht. Hier sind vor allem die intraventrikuläre Gabe von **Nicardipin**-Pellets via Bohrlochreparation [98] sowie die topische Gabe von Nicardipin-Pellets in Vasospasmen-gefährdete Areale beim Aneurysma-Clipping zu nennen [99]. Beide Vorgehensweisen reduzieren die Prävalenz der Vasospasmen [98,99]. Für die topische Gabe von Nicardipin-Pellets konnte sogar gezeigt werden, dass sie die Inzidenz der DCI reduziert und das neurologische Outcome ein Jahr nach SAB verbessert [99,100]. Jedoch zeigte eine Folgestudie, dass sich diese positiven Daten nicht in einer verbesserten Lebensqualität wider spiegeln [101]. Bisher wird ausschließlich die orale Gabe von Nimodipin zur Prävention der DCI und zur Verbesserung des Outcomes empfohlen [89].

ET-1-Rezeptor-Antagonisten Clazosentan

ET-1 und die Hochregulierung des ET-1-Rezeptors sind in der Pathogenese der Vasospasmen entscheidend [102,103]. Somit liegt der Gedanke nahe, das Ausmaß der Vasospasmen durch die Gabe

eines ET-1-Rezeptor-Antagonisten zu reduzieren. Ein RCT (Conscious-1) belegte die Effektivität von ET-1-Antagonisten bzgl. der Prävalenz von Vasospasmen [104,105]. Allerdings konnte in einer Folgestudie (Conscious-2) an Patienten mit chirurgischem Aneurysma-Clipping nicht gezeigt werden, dass der ET-1-

Rezeptor-Antagonist Clazosentan das neurologische Outcome der Patienten verbessert [9]. 2012 wurde dieses negative Ergebnis durch eine weitere Studie (Conscious-3) an Patienten mit endovaskulärem Aneurysma-Coiling bestätigt [10]. Die Daten decken sich mit solchen aus experimentellen SAB-Modellen

Tabelle 3

Studienergebnisse in Bezug auf die Prävention der DCI.

Nimodipin	
oral	Findlay et al. 2016 (90): Besserung des neurologischen Outcomes, kein Effekt auf Vasospasmen
i.v.	Soppi et al. 2012 (97): Keine Unterschied im Vergleich zu oraler Einnahme, da Studie methodische Schwächen hat, bisher keine Empfehlung
Nicardipin	
Intraventrikulär	Barth et al. 2011 (98): Reduktion von Vasospasmen, kein Effekt auf DCI / Outcome
Pellets, topisch	Barth et al. 2007 (99): Reduktion von Vasospasmen / DCI und Verbesserung des Outcomes Barth et al. 2009 (101): Analyse von (99) in Bezug auf Lebensqualität, kein Effekt (101)
Pellets, topisch	Thomé et al. 2011(100): Reduktion von Vasospasmen / DCI und Verbesserung des Outcomes
ET-1-Antagonist Clazosentan	
Conscious-1	MacDonald et al. 2008 (104): Reduktion von Vasospasmen
Conscious-2	MacDonald et al. 2011 (9): Reduktion von Vasospasmen bei Clipping zerebraler Aneurysmen, Outcome: kein Effekt
Conscious-3	MacDonald et al. 2012 (10): Reduktion von Vasospasmen bei Coiling zerebraler Aneurysmen, Outcome: kein Effekt
Magnesium	
MASH-2	Dorhout Mees et al. 2012 (8): Keine Verbesserung des neurologischen Outcomes
Statine	
Liu et al. 2013 (107)	Cochrane Review: keine Empfehlung
Su et al. 2014 (108)	Reduktion des verzögerten neurologischen Defizits und der Letalität
Wong et al. 2015 (109)	keine Reduktion des verzögerten neurologischen Defizits
Woo et al. 2015 (110)	Reduktion der Vasospasmen
Rho-Kinase-Inhibitor (Fasudil): Vasorelaxation durch Ca^{2+}-Desensitivierung	
Zhao et al. 2011 (112)	Fasudil i.v. versus Nimodipin i.v. ist in Bezug auf das Outcome signifikant besser
Satoh et al. 2014 (111)	Abschließende Evidenz fehlt
Eicosapentaensäure: Vasorelaxation durch Hemmung des Rho-Kinase-Signalweges	
Yoneda et al. 2014 (113)	Reduktion zerebraler Vasospasmen
PDE-III-Inhibitor Cilostazol 2x100 mg oral: Vasorelaxation durch cAMP-Akkumulation	
Matsuda et al. 2016 (114)	Reduktion von Vasospasmen und schlechtem Outcome
Kimura et al. 2015 (115)	Reduktion von Vasospasmen und schlechtem Outcome
Suzuki et al. 2011 (116)	Verbesserung des Outcomes
Senbokuya et al. 2013 (117)	Reduktion von Vasospasmen

[106]. Somit haben ET-1-Rezeptor-Antagonisten die Erwartungen bzgl. eines verbesserten neurologischen Outcomes nicht erfüllt und stellen keine Option zur Prävention der DCI dar. Ferner weisen sie erneut darauf hin, dass die DCI ein komplexes Geschehen ist und neben Vasospasmen weitere Mechanismen zu ihrer Manifestation führen.

Magnesium

Genauso wie die durch Gabe von ET-1-Rezeptor-Antagonisten konnte 2012 die MASH-2-Studie zeigen, dass die Gabe von Magnesium das Outcome der Patienten mit SAB nicht verbessert [8].

Tabelle 4

Neue Ansätze zur Prävention der DCI.

Methylprednisolon: Antiinflammation	
Gomis et al. 2010 (118)	Methylprednisolon reduziert weder Vasospasmen noch DCI, bewirkt aber ein verbessertes Outcome
Erythropoetin: Antiinflammation / Neuroprotektion / Restitution der zerebralen Autoregulation	
Turner et al. 2010 (121)	Klinische Studie: Deutliche Verbesserung der p_{iO_2}
Helbok et al. 2012 (120)	Klinische Studie: Deutliche Verbesserung der p_{iO_2} , Outcome nicht untersucht
Güresir et al. 2013 (119)	Experimentelle Studie: Reduktion von Vasospasmen, keine Verbesserung der Mikrozirkulation
Grasso et al. 2015 (4)	Reduktion schwerer Vasospasmen und DCI-assozierter Infarkte sowie der Dauer der gestörten Autoregulation. Bisher keine Empfehlung aufgrund begrenzter Datenlage
Heparin: Antiinflammation	
Simard et al. 2013 (122)	Konträr zur Kontroll-Gruppe (Heparin s.c.), kommt es in der Gruppe (Heparin i.v.) zur Reduktion von Vasospasmen
Sexualhormone: Antiinflammation / Neuroprotektion	
Kao et al. 2013 (123)	Tierexperimentelle Studie: Eine Behandlung mit 17beta-estradiol führt nach experimenteller SAH zur Reduktion der zerebralen Apoptoserate
Yan et al. 2013 (124)	Tierexperimentelle Studie: Progesteron reduziert sowohl die zerebralen Schädigung und Letalität nach experimenteller SAB bei Ratten als auch die zerebrale Apoptoserate
Höllig et al. 2015 (6)	Klinische Studie: Patienten mit besserem funktionalem Outcome nach SAB haben höhere Plasmaspiegel an Dehydroepiandrosteron und niedrigere IL-6-Level
Argon / Xenon: Neuroprotektion	
Höllig et al. 2016 (7)	Tierexperimentell: Nach Induktion einer experimentellen SAB (Ratten) reduziert sich die Letalität in der Argon-Gruppe (Argon 50% / O_2 50%) im Gegensatz zur Kontroll-Gruppe (N_2 50% / O_2 50%)
Harris et al. 2013 (5)	Tierexperimentell: Nach Induktion eines Schädel-Hirn-Traumas reduzieren Xenon und Argon das Ausmaß des geschädigten Areals in Hippocampus-Schnitten
Hyperkapnie: Steigerung des cerebralen Blutflusses (CBF)	
Westermaier et al. 2016 (127)	Klinische Studie: CBF und p_{iO_2} werden durch kontrollierte Hyperkapnie (bis 60 mmHg) gesteigert. Es tritt kein Rebound-Effekt auf

Statine

Die Hoffnungen, die in die Applikation von Statinen zur Verbesserung des neurologischen Outcomes gesetzt wurden, wurden bislang nicht erfüllt [107-109]. 2015 zeigte nun eine koreanische Studie [110], dass eine hochdosierte Therapie mit 80 mg Simvastatin die Inzidenz der Vasospasmen reduziert, wenngleich dies keinen Einfluss auf das Outcome hatte.

Die bisherigen Forschungsergebnisse erbüchnern, und neue Strategien zur Prävention der DCI sind nötig. In diesem Zusammenhang stellt die Applikation des **Rho-Kinase-Inhibitors Fasudil** [111],

der in Japan standardmäßig eingesetzt wird, einen interessanten Ansatz zur Prophylaxe der Vasospasmen dar. Bisher wurde der Effekt einer intravenösen und intraarteriellen Gabe von Fasudil untersucht [68], und 2011 konnten Zhao et al. [112] zeigen, dass Fasudil i.v. der Gabe von Nimodipin i.v. bezüglich des Outcomes überlegen ist. Jedoch fehlt bis dato, ebenso wie für die **Eicosapentaensäure** [113], die auch den Rho-Kinase-Signalweg adressiert, eine abschließende Bewertung [111].

Ferner scheint der **Phosphodiesterase-III-Inhibitor Cilostazol** (2x100 mg oral) aussichtsvoll zu sein. Matsuda und Kollegen [114] konnten 2016 in einem RCT zeigen, das Cilostazol nicht nur die Inzidenz zerebraler Vasospasmen reduziert, sondern auch das Outcome von Patienten mit SAB verbessert. Dies deckt sich mit einer anderen Studie [115], während in zwei weiteren Studien entweder das Outcome verbessert [116] oder die Inzidenz der Vasospasmen reduziert wurde [117]. Aktuell gibt es noch keine Therapieempfehlung für Cilostazol. Die vorgestellten Studienergebnisse sind zur besseren Übersicht in Tabelle 3 zusammengestellt.

Aufgrund des besseren Verständnisses der DCI kommen neue Therapieoptionen (Tab. 4) in Betracht, die entweder einen anti-inflammatorischen oder neuroprotektiven Ansatz verfolgen, bzw. die Dysregulation der zerebralen Autoregulation adressieren. Hier sind vor allem Methylprednisolon [118], Erythropoetin [4,119-121] und Heparin [122] zu nennen. Nachdem der neuroprotektive Effekt der Sexualhormone durch tierexperimentelle Studien belegt ist [123,124], zeigte kürzlich nun auch eine klinische Studie, dass das funktionelle Outcome bei der SAB durch das Steroidhormon Dehydroepiandrosteron verbessert wird [6]. Ferner konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass die Edelgase Argon [7,125,126] und Xenon [5,126] neuroprotektiv wirken und damit neue Maßstäbe in der Prävention und Behandlung der DCI setzen könnten. Zudem wird aktuell untersucht, ob mittels Hyperkapnie eine Steigerung des

CBF erreicht werden kann. 2016 zeigte ein erstes RCT [127] bereits positive Ergebnisse.

Dektion der verzögerten zerebralen Ischämie

Beim wachen Patienten signalisieren Verschlechterungen der Vigilanz und das Auftreten von fokal-neurologischen Defiziten eine DCI, und der klinische Verdacht kann mittels radiologischer Diagnostik gesichert werden. Ist die klinische Beurteilbarkeit unmöglich, so hat dies den Nachteil, dass geringe, aber oft wegweisende neurologische Veränderungen nicht wahrgenommen werden können. Daher ist es im Falle der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation und maschinellen Beatmung sinnvoll, die Tiefe der Sedierung so gering wie möglich zu halten (RASS: -3 bis -2). Beim sedierten oder bewusstseinseingeschränkten Patienten tritt zur Dektion der DCI die apparative Diagnostik in den Vordergrund. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (Tab. 5), die entweder Änderungen des CBF (bedingt durch Vasospasmen und/oder einer Dysregulation der Autoregulation) erkennen oder ein reduziertes zerebrales Sauerstoffangebot

detektieren. Zuerst ist die **transkranielle Dopplersonographie** (TCD) zu nennen, die die Messung der Flussgeschwindigkeit der großen intrakraniellen Arterien ermöglicht. Die TCD wird standardmäßig an der A. cerebri media (MCA) durchgeführt [128]. Eine mittlere Flussgeschwindigkeit (V_{mean}) >140 cm/s bzw. ein Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit um >50 cm/s innerhalb von 24 h gilt als pathologisch [129]. Die TCD hat folgende Einschränkungen: **1)** Das Ergebnis ist vom Untersucher abhängig. **2)** Es gibt nicht immer ein optimales Schallfenster. **3)** Vasospasmen können vor allem im MCA-Gebiet [130] und im Gebiet der A. basilaris [131] nachgewiesen werden, während die übrigen Stromgebiete nur eingeschränkt abgebildet werden [128]. Insgesamt wird die TCD sowohl von der amerikanischen als auch von der deutschen Fachgesellschaft für Neurologie zur Dektion von zerebralen Vasospasmen empfohlen, deren prädiktiver Wert für eine DCI als bewiesen gilt [132]. Mittels TCD kann zudem die zerebrale Autoregulation überprüft werden [83-85]. Hierzu wird via Volumenverschiebungen oder Pharmaka ein Anstieg oder Abfall des systolischen Blutdrucks provoziert und zeitgleich der **CBF** im MCA-Gebiet untersucht.

Weitere diagnostische Möglichkeiten stellen die **CT-Perfusion** (Abb. 3A/B) und die zerebrale **Angiographie** (Abb. 3C) dar. Mit ihrer Hilfe können zerebrale Perfusionssdefizite visualisiert, Vasospasmen detektiert und zerebrale Perfusionssstillstände (Abb. 3D) diagnostiziert werden. Jedoch erfordern beide den Transport des Patienten, der bei hämodynamischer Instabilität ein zusätzliches Risiko darstellt. Daher ist die Etablierung neuer bettseitiger Methoden im Fokus aktueller Forschungsbemühungen. Hierbei ist vor allem die **retinale Gefäßanalyse** [133] zu nennen, die durch Spiegelung des Augenhintergrunds die Beurteilung des Durchmessers der retinalen Gefäße erlaubt und somit eine Aussage über CBF und neurovaskuläres Coupling ermöglicht [39]. Aktuell werden hierzu Pilotstudien bei Patienten mit SAB durchgeführt [133], während sie bei der Risikobewertung des zerebralen Insults bereits ihren Stellenwert hat [134]. Im Gegensatz dazu finden die zerebrale Mikrodialyse (Abb. 3E/I) und die Messung des zerebralen Gewebesauerstoffpartialdrucks (p_{iO_2}) (Abb. 3E/H) bereits breite Anwendung bei der SAB.

Das Grundprinzip der **Mikrodialyse** [135] basiert auf der Diffusion löslicher Moleküle aus dem Gewebe durch eine semipermeable Membran entlang eines Konzentrationsgradienten. Dabei hängt das Erreichen des Äquilibriums zwischen Extrazellulärflüssigkeit und Mikrodialysat von der Perfusatgeschwindigkeit, der Porengröße und der Beschaffenheit der Membran ab. Die im Mikrodialysat gemessenen Konzentrationen zellulärer Abbauprodukte wie Laktat, Pyruvat, die Laktat/Pyruvat-Ratio, Glukose, Glutamat oder Glycerol erlauben eine Aussage über das lokale zerebrale Sauerstoffangebot und geben somit indirekt Hinweise auf die lokale zerebrale Perfusion. Als pathologisch gelten ein Laktat-Spiegel >4 mmol/L [136], ein Glutamat Spiegel >5 μ M/L [136], ein Glycerol Spiegel >70 μ M/L und eine Laktat/Pyruvat-Ratio >40 , die eine hohe Rate an anaerober Glykolyse widerspiegelt (Abb. 3I) [137]. Da die Mikrodialyse ein regionales Verfahren ist, hängen die

Tabelle 5

Detektion der DCI.

Methode	Vorteile	Nachteile
TCD	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar / non-invasiv • MCA / A. basilaris gut beurteilbar 	<ul style="list-style-type: none"> • untersucherabhängig • Einschränkung in den anderen Gebieten
CBF	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar / non-invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> • untersucherabhängig / Schallfenster
CT-Perfusion	<ul style="list-style-type: none"> • non-invasiv • Dektion von zerebralen Perfusionssdefiziten 	<ul style="list-style-type: none"> • Transport notwendig • Strahlenbelastung
Angiographie	<ul style="list-style-type: none"> • hohe anatomische Auflösung • Intervention möglich (intraarterielle Spasmolyse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transport notwendig • invasiv
p_{iO_2}	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar • kontinuierliche Messung 	<ul style="list-style-type: none"> • invasiv • lokal begrenztes Messareal
Mikrodialyse	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar • kontinuierliche Messung 	<ul style="list-style-type: none"> • invasiv • lokal begrenztes Messareal
Retinale Gefäßanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar / non-invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> • bisher kaum Daten / Studien stehen aus
cEEG	<ul style="list-style-type: none"> • bettseitig durchführbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimierung notwendig

gemessenen Werte von der Lokalisation der Sonde ab, daher ist der Trend der Veränderung von größerer Bedeutung als der Absolutwert [136]. Die praktische Umsetzung der Mikrodialyse erfolgt, indem eine doppelläufige Sonde, an deren Ende sich eine semipermeable Membran befindet, im Parenchym des Gehirns platziert und mit dem Dialysat perfundiert wird (Abb. 3E). Proben können engmaschig entnommen und bettseitig gemessen werden. Über einen weiteren Sondenkanal können der ICP und der **zerebrale $p_{ti}O_2$** gemessen werden (Abb. 3H). $p_{ti}O_2$ -Werte >20 mmHg sind normal [138], während Werte <15 mmHg (Licox-Sonde) [139] bzw. <10 mmHg (Raumedic-Sonde) [140] pathologisch sind. Mittels $p_{ti}O_2$ kann die DCI bereits 24 h vor der klinischen Manifestation detektiert werden [141]. Dies ermöglicht

eine rechtzeitige Intervention. Die $p_{ti}O_2$ -Messung ist ein regionales Verfahren, somit hängt die Validität der daraus gewonnenen Daten von der Sondenlage ab.

Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie

Im Falle einer DCI zielt die Therapie darauf ab, einen ausreichenden CBF zu gewährleisten und das zerebrale Perfusionsdefizit so gering wie möglich zu halten. Folgende Strategien werden verfolgt:

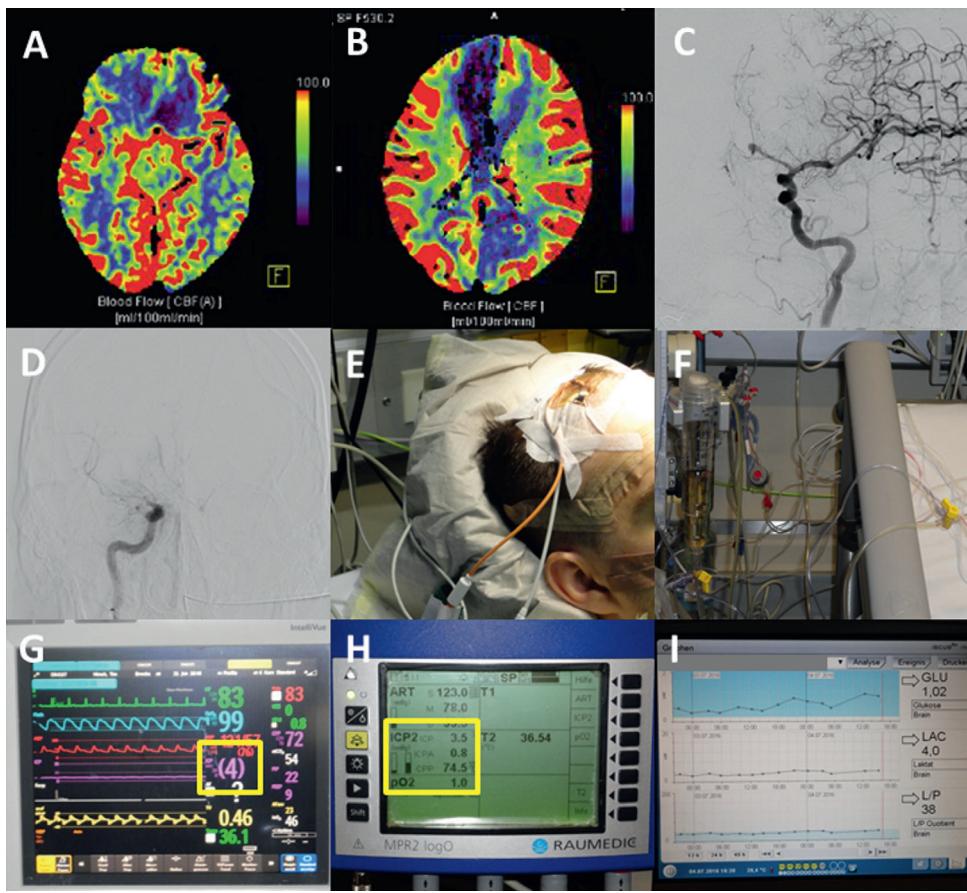
Induzierte Hypertension

Der CBF hängt entscheidend von der Integrität der zerebralen Autoregulation ab [80], die ggf. durch den Abfall des CPP gestört werden kann [142]. Ziel der induzierten Hypertension (RRsystol

≥180 mmHg) ist es, eine kritische Reduktion des CPP zu verhindern und einen adäquaten CBF aufrechtzuerhalten [65,82]. In einer Meta-Analyse [82] konnte gezeigt werden, dass die induzierte Hypertension im Gegensatz zur Hämodilution und Hypervolämie zur Steigerung des CBF führt [82].

Allerdings handelte es sich bei keiner der eingeschlossenen Studien um eine RCT [82]. Nun konnte Gathier et al. [42] in einem RCT zeigen, dass die Patienten der Behandlungsgruppe (n=12) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=13) durch Anwendung der induzierten Hypertension keinen signifikant höheren CBF hatten. Leider wurde das neurologische Outcome der Patienten beider Gruppen nicht untersucht [42]. Insgesamt wa-

Abbildung 3



Detektion der verzögerten zerebralen Ischämie

- CT-Perfusion:** Eingeschränkte Perfusion im Stromgebiet der A. cerebri anterior links > rechts.
- CT-Perfusion-Verlaufskontrolle:** Ausgedehnteste Perfusionsdefizite.
- Angiographie:** Vasospasmen im Gebiet der A. cerebri anterior (vgl. verminderte Gefäßzeichnung).
- Angiographie:** Zerebraler Perfusionsstillstand.
- Externe Ventrikeldrainage (weiß) zur Drainage eines Hydrocephalus und doppelläufige Sonde (orange) zur Durchführung der Mikrodialyse mit einem weiteren Sondenkanal zur Messung von ICP und $p_{ti}O_2$.
- Externe Liquordrainage mit Auffangbehälter und Dreiegehahn zur intermittierenden Messung des ICPs über ein Drucksystem.
- Anzeige der intermittierenden ICP-Messung über einen Standard-Monitor.
- Monitoring von ICP, CPP und $p_{ti}O_2$, welche über den zusätzlichen Sondenkanal der Mikrodialyse erhoben wurde.
- Analyse des Mikrodialysats

ren die Daten enttäuschend, konträr zu anderen Arbeiten und stellen die gängige Praxis partiell infrage [143], obwohl sie gemäß folgender Formel $CBF = CPP / CVR$ nicht überraschen. Allerdings zeigt die Studie von Gathier et al. [42] auch, dass die induzierte Hypertension zur Steigerung des CBF in Arealen mit deutlich gestörter Perfusion führt. Möglicherweise könnte in diesem Sachverhalt der Benefit der induzierten Hypertension liegen bzw. dies Grund dafür sein, dass die Steigerung des CPP vor allem für Patienten mit WFNS 4-5 vorteilhaft ist [144].

Bisher ist jedoch unklar, ob die induzierte Hypertension das Outcome von Patienten mit SAB verbessert [42,86]. Daher sind Studien notwendig, die den Zusammenhang zwischen induzierter Hypertension, CBF und neurologischem Outcome untersuchen.

Zur Durchführung der induzierten Hypertension werden hohe Dosen an Norepinephrin ($>0,5 \mu\text{g}/\text{kgKG}$) benötigt, die oft zu einer ausgeprägten Erhöhung der linksventrikulären Nachlast, zur Reduktion des Herzzeitvolumens und zu einer gestörten Mikrozirkulation (Darm, Extremitäten) führen. Somit ist die induzierte Hypertension nur bedingt durchführbar und ein erweitertes hämodynamisches Monitoring bei der Steuerung der Norepinephrin-Dosis oftmals indiziert [145].

Volumenmanagement

Im Gegensatz zur induzierten Hypertension werden die Hypervolämie und Hämodilution, als die beiden weiteren Säulen des als Triple-„H“-Therapie bekannten Konzeptes, bei der DCI nicht mehr angewendet. Grund hierfür ist, dass beide in Bezug auf das Outcome der Patienten nicht von Vorteil sind [82,146] bzw. den p_tO_2 sogar negativ beeinflussen [147]. Zudem kann eine Hypervolämie zur kardialen Insuffizienz oder auch zum pulmonalen Ödem führen und dadurch die Oxygenierung deutlich beeinträchtigen [148]. Ande-

rerseits muss eine Hypovolämie ebenfalls vermieden werden, da sich diese aufgrund der Reduktion des Herzzeitvolumens [149] negativ auf den CBF auswirkt [82]. Somit muss letztendlich das Ziel der Volumentherapie eine Normovolämie sein [150]. Hierzu sollten aufgrund der oft bestehenden Hyponatriämie isotone kristalloide Lösungen verwendet [151] und kolloidale Lösungen vermieden werden, da diese gleich einer positiven Volumenbilanz zu einer Verschlechterung des Outcomes führen [150]. Der Stellenwert von Albumin bei der SAB ist unklar. Die wenigen vorliegenden Daten zeigen positive Effekte auf Vasospasmen, DCI und zerebrale Infarkte [152] und propagieren eine dosisabhängige neuroprotektive Wirkung [153]. Demgegenüber zeigen Studien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata, dass die Gabe von Albumin sowohl mit einem schlechteren Outcome als auch mit einer höheren Letalität einhergeht, die wahrscheinlich auf eine Albumin-bedingte Steigerung des ICP zurückzuführen ist [154,155]. Aufgrund der fehlenden Evidenz kann aktuell die Gabe von Albumin bei der SAB keinesfalls empfohlen werden.

Die Steuerung des Volumenhaushalts stellt bei der SAB oft eine Herausforderung dar. Dies trifft vor allem dann zu, wenn aufgrund einer DCI eine induzierte Hypertension durchgeführt werden muss und zusätzlich eine kardiale Insuffizienz bzw. ein neurogenes Lungenödem vorliegen. Dann ist die Anwendung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ratsam [151], wobei Verfahren wie die transpulmonale Thermodilution, die Echokardiographie oder die Pulskonturanalyse in Betracht kommen [145,151].

Interventionelle neuroradiologische Therapie

Neben der Detektion zerebraler Vasospasmen via Angiographie und peripherer Perfusionsdefizite via CT-Perfusion, ermöglicht die moderne interventionelle Neuroradiologie auch die Therapie der DCI. Zum einen können proximale Vasospasmen mit Hilfe der transluminalen Ballonangioplastie (TBA) dilatiert

werden [90]. Zum anderen erlaubt die Angiographie die intraarterielle Spasmolyse (IAS). Die Vorgehensweise wie auch die Wahl des über angiographisch eingelegte Mikrokatheter applizierten Vasodilators (Nimodipin, Nicardipin, Verapamil, Papaverin, Fasudil, Milrinone) ist äußerst heterogen [90,156,157]. Erste Studien zeigen erfolgversprechende therapeutische Ergebnisse mit einer geringen Rate an Nebenwirkungen [1-3], die laut einer japanischen Studie bei 3,1% liegt [2]. Hierbei handelte es sich vor allem um intrakranielle Blutungen und Ischämien sowie um Punktionsprobleme der A. femoralis. Da kürzlich gezeigt werden konnte, dass die Effizienz der endovaskulären Therapie zur Optimierung von Metabolismus und p_tO_2 führt und sich somit im invasiven Neuromonitoring abbildet, scheint die Steuerung der endovaskulären Therapie und damit die Reduktion ihrer Nebenwirkungen möglich [158]. Bisher liegen weder RCT noch verbindliche Guidelines zur Durchführung der endovaskulären Therapie der Vasospasmen vor [159].

Literatur

Online einsehbar unter:
www.ai-online.info

Korrespondenz- adresse

Priv.-Doz. Dr. med.
Annette Dorothea Rieg



Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen, Deutschland
Tel.: 0241 8035237
E-Mail: arieg@ukaachen.de

Literatur

- Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, Theofanis T, Hammer C, et al: Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:26-31
- Hayashi K, Hirao T, Sakai N, Nagata I: Current Status of Endovascular Treatment for Vasospasm following Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of JR-NET2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54(2):107-12
- Mortimer AM, Steinfort B, Faulder K, Bradford C, Finfer S, et al: The detrimental clinical impact of severe angiographic vasospasm may be diminished by maximal medical therapy and intensive endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2015;7(12):881-7
- Grasso G, Buemi M, Giambartino F: The role of erythropoietin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: from bench to beds. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:75-80
- Harris K, Armstrong SP, Campos-Pires R, Kiru L, Franks NP, Dickinson R: Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology* 2013;119(5):1137-48
- Hollig A, Thiel M, Stoffel-Wagner B, Coburn M, Clusmann H: Neuroprotective properties of dehydroepiandrosterone-sulfate and its relationship to interleukin 6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care* 2015;19:231
- Hollig A, Weinandy A, Liu J, Clusmann H, Rossaint R, Coburn M: Beneficial Properties of Argon After Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Early Treatment Reduces Mortality and Influences Hippocampal Protein Expression. *Crit Care Med* 2016 January 8
- Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, et al: Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9836):44-9
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, et al: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 2011;10(7):618-25

- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, et al: Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 2012;43(6):1463-9
- de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1365-72
- Inagawa T, Ishikawa S, Aoki H, Takahashi M, Yoshimoto H: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City and Shimane Prefecture of Japan. Incidence. *Stroke* 1988;19(2):170-5
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade 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* 2005;366(9488):809-17
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 2015;385(9969):691-7
- Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S: Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 2002;33(1):195-9
- van Munster CE, von und zu FM, Rinkel GJ, Rinne J, Koivisto T, Ronkainen A: Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005. *Stroke* 2008;39(12):3166-71
- Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007;38(4):1404-10
- Korja M, Kaprio J: Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):50-5
- Rinkel GJ: Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 2008;35(2): 99-103
- Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366(26):2474-82
- Lindgren AE, Koivisto T, Bjorkman J, et al: Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke* 2016;47(5):1219-26
- Zhao L, Zhang L, Zhang X, Li Z, Tian L, Wang J: An analysis of 1256 cases of sporadic ruptured cerebral aneurysm in a single Chinese institution. *PloS One* 2014;9(1):e85668
- Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, et al: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36(12):2773-80
- Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA: Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm – literature review. *J Med Life* 2013;6(2):120-5
- Rinkel GJ, Algra A: Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10(4): 349-56
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM: *Gray's Anatomie für Studenten*. 2007
- Schild HH: *Angiographie*. Thieme 2003
- Schwartz TH, Solomon RA: Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996;39(3):433-40
- Schubert GA, Schilling L, Thome C: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, prevents early hypoperfusion during the acute phase of massive experimental subarachnoid hemorrhage: a laser Doppler flowmetry study in rats. *J Neurosurg* 2008;109(6):1134-40
- 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
- No authors listed. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1998;88(6):985-6
- Sarner M, Rose F: Clinical presentation of ruptured intracranial aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30: 67-70
- Papanagiotou P, Roth C, Korner H, Reith W: [Diagnostic imaging of subarachnoid hemorrhage]. *Radiologe* 2011; 51(2):100-5

34. van GJ, van Dongen KJ: The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 1982;23(3):153-6
35. Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, Raspe C: [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Anaesthesist* 2012;61(9):792-814
36. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, et al: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32(9):2012-20
37. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9
38. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, et al: The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(12):1343-53
39. Dreier JP: The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011;17(4):439-47
40. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, Claassen J, Wartenberg KE, et al: Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;64(3):397-410
41. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL, III, Vallabhanayula P: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998;42(2):352-60
42. Gathier CS, Dankbaar JW, van der Jagt M, Verweij BH, Oldenbeuving AW, et al: Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke* 2015;46(11):3277-81
43. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD: Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(3):408-16
44. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL: The critical care management of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016;20:21
45. Mak CH, Lu YY, Wong GK: Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:353-9
46. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, et al: Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke* 2010;41(1):122-8
47. Dinger MN: New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care* 2013;19(2):77-82
48. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM: High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41(5):1353-60
49. Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH: Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(17):e736
50. Rickard AC, Smith JE, Newell P, Bailey A, Kehoe A, Mann C: Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J* 2014;31(8):679-83
51. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ: Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34(6):1389-96
52. Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD001049
53. Bardutzky J, Helbock R, Huttner HB, Jantzen JP, Jüttler E, et al: S1 Leitlinie: Intrakranieller Druck. <http://www.awmf.org/leitlinien>, 2012 September 1
54. Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Richards H, et al: Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007;107(2):274-82
55. Marion DW, Firlit A, McLaughlin MR: Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury. *New Horiz* 1995; 3(3):439-47
56. Tuzgen S, Kucukyuruk B, Aydin S, Ozlen F, Kizilkilic O, Abuzayed B: Decompressive craniectomy in patients with cerebral infarction due to malignant vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3(3):251-5
57. Tuettenberg J, Czabanka M, Horn P, Woitzik J, Barth M, Thome C, et al: Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 2009;110(6):1200-8
58. Guo LM, Zhou HY, Xu JW, Wang Y, Qiu YM, Jiang JY: Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg* 2011;76(3-4):292-8
59. Wu TC, Tsui YK, Chen TY, Lin CJ, Wu TC, Tzeng WS: Rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in computed tomography angiography: risk factor, rebleeding pattern, and outcome analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36(1):103-8
60. van dS, I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, et al: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003085
61. Steklacova A, Bradac O, Charvat F, De LP, Benes V: „Clip first“ policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2016 January 6
62. D'Souza S: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015;27(3):222-40
63. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, et al: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg* 2015; 123(3):609-17
64. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, et al: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 2013; 119(1):146-57
65. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711-37
66. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD: Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neuro* 2013;9(3):152-63
67. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(5):256-63

68. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN: Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurol Res Int* 2013;2013:571328
69. Macdonald RL, Weir BK: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22(8):971-82
70. Kikkawa Y, Matsuo S, Kameda K, Hirano M, Nakamizo A, et al: Mechanisms underlying potentiation of endothelin-1-induced myofilament Ca(2+) sensitization after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(2): 341-52
71. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL: Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(6):1443-51
72. Dehdashti AR, Mermilliod B, Rufenacht DA, Reverdin A, de TN: Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Cerebrovasc Dis* 2004;17(1):53-60
73. Dhar R, Diringer MN: Relationship between angiographic vasospasm, cerebral blood flow, and cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:161-5
74. Macdonald RL: Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2014;10(1):44-58
75. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY: Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci* 2016;24:22-7
76. Pihlgaard H, Lauritzen M: Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(9): 1517-27
77. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D: Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 2000;403(6767):316-21
78. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al: Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci* 2007;10(6):754-62
79. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprowicz M, Helmy A, et al: Impairment of cerebral auto-regulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke* 2012;43(12): 3230-7
80. Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39(2):183-238
81. Rasmussen G, Hauerberg J, Waldemar G, Gjerris F, Juhler M: Cerebral blood flow autoregulation in experimental subarachnoid haemorrhage in rat. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;119(1-4):128-33
82. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC: Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* 2010;14(1):R23
83. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprowicz M, Brady KM, et al: Cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage: comparison of three methods. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33(3):449-56
84. Fontana J, Wenz H, Schmieder K, Barth M: Impairment of Dynamic Pressure Autoregulation Precedes Clinical Deterioration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neuroimaging* 2015 September 21
85. Fontana J, Moratin J, Ehrlich G, Scharf J, Weiss C, et al: Dynamic Autoregulatory Response After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Relation to Angiographic Vasospasm and Clinical Outcome. *Neurocrit Care* 2015;23(3): 355-63
86. Veldeman M, Hollig 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 May 8
87. Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T: Bedside monitoring of circulating blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34(4):956-60
88. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, et al: Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40(6): e424-e430
89. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van GJ: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000277
90. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T: Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci* 2016;43(1):15-32
91. Huang BR, Chang PC, Yeh WL, Lee CH, Tsai CF, Lin C, et al: Antineuroinflammatory effects of the calcium channel blocker nicardipine on microglial cells: implications for neuroprotection. *PloS One* 2014;9(3):e91167
92. Liu Y, Lo YC, Qian L, Crews FT, Wilson B, Chen HL, et al: Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology* 2011;60(2-3): 373-80
93. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, Morgia E, Heuschling P: Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and antiinflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. *J Neuroimmunol* 2009;210(1-2):3-12
94. Sanz JM, Chiozzi P, Colaianna M, Zotti M, Ferrari D, et al: Nimodipine inhibits IL-1beta release stimulated by amyloid beta from microglia. *Br J Pharmacol* 2012;167(8):1702-11
95. Buendia I, Tenti G, Michalska P, Mendez-Lopez I, Luengo E, Satriani M, et al: ITH14001, a CGP37157-Nimodipine Hybrid Designed to Regulate Calcium Homeostasis and Oxidative Stress, Exerts Neuroprotection in Cerebral Ischemia. *ACS Chem Neurosci* 2017;8(1):67-81
96. Abboud T, Andresen H, Koeppen J, Czorlich P, Duehrsen L, Stenzig J, et al: Serum levels of nimodipine in enteral and parenteral administration in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(5):763-7
97. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, 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):101-9
98. Barth M, Pena P, Seiz M, Thome C, Muench E, Weidauer S, et al: Feasibility of intraventricular nicardipine prolonged release implants in patients following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011;25(6):677-83
99. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Munch E, Thome C, et al: Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized,

- double-blind phase IIa study. *Stroke* 2007;38(2):330-6
100. Thome C, Seiz M, Schubert GA, Barth M, Vajkoczy P, et al: Nicardipine pellets for the prevention of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110(Pt 2):209-11
101. Barth M, Thome C, Schmiedek P, Weiss C, Kasuya H, Vajkoczy P: Characterization of functional outcome and quality of life following subarachnoid hemorrhage in patients treated with and without nicardipine prolonged-release implants. *J Neurosurg* 2009;110(5):955-60
102. Lei Q, Li S, Zheng R, Xu K, Li S: Endothelin-1 expression and alterations of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2015;57(1):63-70
103. Thampatty BP, Sherwood PR, Gallek MJ, Crago EA, Ren D, Hricik AJ, et al: Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Neurocrit Care* 2011;15(1):19-27
104. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al: Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008;39(11):3015-21
105. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, et al: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005;103(1):9-17
106. Laban KG, Vergouwen MD, Dijkhuizen RM, Sena ES, Macleod MR, Rinkel GJ, van der Worp HB: Effect of endothelin receptor antagonists on clinically relevant outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(7):1085-9
107. Liu Z, Liu L, Zhang Z, Chen Z, Zhao B: Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008184
108. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F: Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2014;4:4573
109. Wong GK, Chan DY, Siu DY, Zee BC, Poon WS, Chan MT, et al: High-dose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial. *Stroke* 2015;46(2):382-8
110. Woo SW, Kim JH, Kang HI, Kim DR, Moon BG, Kim JS: High-Dose Simvastatin Is Effective in Preventing Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Cohort Study in Korean Patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(4):328-33
111. Satoh S, Ikegaki I, Kawasaki K, Asano T, Shibuya M: Pleiotropic effects of the rho-kinase inhibitor fasudil after subarachnoid hemorrhage: a review of preclinical and clinical studies. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12(5):758-65
112. Zhao J, Zhou D, Guo J, Ren Z, Zhou L, Wang S, et al: Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011;51(10):679-83
113. Yoneda H, Shirao S, Nakagawa J, Ogasawara K, Tominaga T, Suzuki M: A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurg* 2014;81(2):309-15
114. Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, Shimamura N, Ito K, Asano K, et al: Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(1-2):97-105
115. Kimura H, Okamura Y, Chiba Y, Shigeru M, Ishii T, Hori T, et al: Cilostazol administration with combination enteral and parenteral nutrition therapy remarkably improves outcome after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:147-52
116. Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, Nishimura H, Ohta M, Inoue T, et al: Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(1):89-93
117. Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K, Ohashi Y, Fukamachi A, Yagi S, et al: Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *J Neurosurg* 2013;118(1):121-30
118. 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):681-8
119. Guresir E, Vasiliadis N, Konczalla J, Raab P, Hattingen E, Seifert V, Vatter H: Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting. *J Neurol Sci* 2013;332(1-2):128-35
120. Helbok R, Shaker E, Beer R, Chemelli A, Sojer M, Sohm F, et al: High dose erythropoietin increases brain tissue oxygen tension in severe vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol* 2012;12:32
121. Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ: Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. *World Neurosurg* 2010;73(5):500-7
122. Simard JM, Aldrich EF, Schreibman D, James RF, Polifka A, Beatty N: Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment. *J Neurosurg* 2013;119(6):1611-9
123. Kao CH, Chang CZ, Su YF, Tsai YJ, Chang KP, Lin TK, et al: 17beta-Estradiol attenuates secondary injury through activation of Akt signaling via estrogen receptor alpha in rat brain following subarachnoid hemorrhage. *J Surg Res* 2013;183(1):e23-e30
124. Yan F, Hu Q, Chen J, Wu C, Gu C, Chen G: Progesterone attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosci Lett* 2013;543:163-7
125. Brucken A, Kurnaz P, Bleilevens C, Derwall M, Weis J, Nolte K, et al: Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K(ATP)-channel opening. *Resuscitation* 2014;85(6):826-32
126. Fahlenkamp AV, Rossaint R, Coburn M: [Neuroprotection by noble gases: New developments and insights]. *Anaesthesia* 2015;64(11):855-8
127. Westermaier T, Stetter C, Kunze E, Willner N, Holzmeier J, Weiland J, et al: Controlled Hypercapnia Enhances Cerebral Blood Flow and Brain Tissue Oxygenation After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Results of a Phase 1 Study. *Neurocrit Care* 2016 February 17.

128. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J: Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med* 2013;2013:629378
129. Grosset DG, Straiton J, du TM, Bullock R: Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke* 1992;23(5):674-9
130. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44(6):1237-47
131. Sviri GE, Ghodke B, Britz GW, Douville CM, Haynor DR, Mesiwala AH, et al: Transcranial Doppler grading criteria for basilar artery vasospasm. *Neurosurgery* 2006;59(2):360-6
132. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR: Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2015;23:1-8
133. Conzen C, Albanna W, Seiz M, Clusmann H, Kotliar K, Schubert GA: Can you see it? Retinal vessel analysis (RVA) for cerebral vasospasm - Preliminary results of a pilot study 2016
134. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al: Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006;37(1):82-6
135. Gautschi OP, Seule M, Cadosch D, Land M, Fournier JY, Hildebrandt G: [Cerebral microdialysis. Options and limits]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44(4): 268-74
136. Arshi B, Mack WJ, Emanuel B: Invasive and noninvasive multimodal bedside monitoring in subarachnoid hemorrhage: a review of techniques and available data. *Neurol Res Int* 2013;2013:987934
137. Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KL, Rostami E, Bellander BM, et al: Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med* 2015;41(9): 1517-28
138. Nortje J, Gupta AK: The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth* 2006;97(1):95-106
139. Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, Milby AH, Maloney-Wilensky E, Frangos S, et al: Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011;69(1):53-63
140. Meixensberger J, Kunze E, Barcsay E, Vaeth A, Roosen K: Clinical cerebral microdialysis: brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury. *Neurol Res* 2001;23(8):801-6
141. Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P: NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med* 2008;34(8): 1362-70
142. Rasulo FA, Girardini A, Lavinio A, De PE, Stefini R, Cenzato M, et al: Are optimal cerebral perfusion pressure and cerebrovascular autoregulation related to long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24(1):3-8
143. Treggiari MM: Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15(2):329-35
144. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Smielewski P: „Optimal cerebral perfusion pressure“ in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13(1):17-23
145. Metzelder SM, Coburn M, Stoppe C, Fries M, Simon TP, Reinges MH, et al: Accuracy and precision of calibrated arterial pulse contour analysis in patients with subarachnoid hemorrhage requiring high-dose vasopressor therapy: a prospective observational clinical trial. *Crit Care* 2014;18(1):R25
146. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van GJ: Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000483
147. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al: Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35(8):1844-51
148. Walid MS, Sahiner G, Robinson DR, Robinson JS: The Relationship between Pulmonary Dysfunction and Age in Vasospasm Patients Receiving Triple H Therapy. *J Vasc Interv Neurol* 2011;4(2):29-33
149. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW: Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology* 2015;123(5):1198-208
150. Ibrahim GM, Macdonald RL: The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care* 2013;19(2): 140-9
151. van der Jagt M: Fluid management of the neurological patient: a concise review. *Crit Care* 2016;20(1):126
152. Suarez JI, Shannon L, Zaidat OO, Suri MF, Singh G, Lynch G, Selman WR: Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100(4):585-90
153. Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Dillon C, Bershad EM, Macdonald RL, et al: The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes. *Stroke* 2012;43(3):683-90
154. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, Finfer S, Bellomo R, Billot L, et al: Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 2013;30(7):512-8
155. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874-84
156. Berlis A: [Endovascular interventions in neuroradiology: New aspects]. *Anaesthetist* 2013 September;62(9): 692-706
157. Iwabuchi S, Hayashi M, Yokouchi T, Sato K, Nakayama H, Harashina J, et al: Prophylactic intra-arterial administration of fasudil hydrochloride for vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:167-9
158. Albanna W, Weiss M, Müller M, Brockmann MA, Rieg A, Conzen C, Clusmann H, Höllig A, Schubert GA: Endovascular Rescue Therapies for Refractory Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Evaluation Study Using Multimodal, Continuous Event Neuromonitoring. *Neurosurgery* 2017;80(6):942-949
159. Hollingsworth M, Chen PR, Goddard AJ, Coulthard A, Soderman M, Bulsara KR: Results of an International Survey on the Investigation and Endovascular Management of Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *World Neurosurg* 2015;83(6):1120-6.