

Aus der
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Direktor: Professor Dr. Olav Jansen
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Mehrwert serieller Computertomographie-Perfusionen zum Vasospasmus-Monitoring
bei Patienten mit einer schweren aneurysmatischen Subarachnoidalblutung**

Validierung des Perfusionssparameters Time-to-Maximum

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Ole Bettinger
aus Bremen

Kiel 2022

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Naomi Larsen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Janne Gierthmühlen, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.08.2023

gez.: Prof. Dr. Marcus Both, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB).....	1
1.1.1. Epidemiologie.....	1
1.1.2. Ätiologie.....	1
1.1.3. Symptomatik und klinischer Verlauf.....	2
1.1.4. Diagnostik der aSAB.....	2
1.1.4.1. Initiale Diagnostik.....	2
1.1.4.2. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	3
1.1.4.3. Computertomographie Angiographie (CTA).....	3
1.1.5. Klassifikationen.....	4
1.1.5.1. Hunt und Hess Klassifikation.....	4
1.1.5.2. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Klassifikation.....	4
1.1.5.3. Fisher Graduierung.....	5
1.1.5.4. Modifizierte Rankin Skala (mRs).....	5
1.1.6. Therapie der Aneurysmaruptur – Chirurgisches Clipping vs. Endovaskuläre Versorgung.....	6
1.2. Komplikationen der aSAB.....	6
1.2.1. Allgemein.....	6
1.2.2. Delayed cerebral ischemia (DCI).....	7
1.2.3. Zerebrale Vasospasmen.....	8
1.3. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie zerebraler Vasospasmen.....	8
1.3.1. Prophylaxe.....	8
1.3.2. Nachweis zerebraler Vasospasmen.....	8
1.3.3. Monitoring zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB.....	9
1.3.3.1. Transkranielle Doppler Sonographie (TCD).....	9
1.3.3.1.1. TCD, Funktionsweise.....	9
1.3.3.1.2. TCD, Vasospasmus-Detektion.....	10
1.3.3.2. Computertomographie Perfusion (CTP).....	10
1.3.3.2.1. CTP, Funktionsweise.....	11
1.3.3.2.2. CTP, Vasospasmus-Detektion.....	13
1.3.3.2.3. Perfusionsparameter Tmax (time to maximum).....	13
1.3.4. Therapie zerebraler Vasospasmen.....	14

1.4. Zielsetzung der Dissertation.....	15
2. Methoden.....	17
2.1. Selektion und Analyse der Patienten.....	17
2.2. Klinikinternes Protokoll zur Diagnostik und Therapie der aSAB.....	18
2.3. Studiendesign.....	19
2.3.1. Definition zu erkennender Vasospasmen – Goldstandard.....	20
2.3.2. CTP-Protokoll.....	20
2.3.3. Beurteilung der CT-Perfusionen.....	20
2.3.4. Beurteilung der transkraniellen Dopplersonographie.....	22
2.4. Statistische Analyse.....	22
3. Ergebnis.....	24
3.1. Patienten Charakteristika.....	24
3.2. Befunde der TCD- und CTP-Untersuchungen.....	26
3.2.1. Der Mehrwert zusätzlicher standardisierter CT-Perfusionen.....	27
3.2.2. Diagnostische Genauigkeit der TCD vs. CT-Perfusion.....	29
3.2.2.1. Diagnostische Genauigkeit ohne Differenzierung der Hemisphäre..	29
3.2.2.2. Diagnostische Genauigkeit unter Differenzierung der Hemisphären, 212 Messpunkte.....	30
3.3. Der optimale Tmax-Grenzwert.....	31
3.3.1. Vasospasmus-Detektion pro-Hemisphäre, 406 Messpunkte.....	31
3.3.2. Vasospasmus-Detektion pro-Untersuchung (ohne Differenzierung der Hemisphäre), 203 Messpunkte.....	32
4. Diskussion.....	33
4.1. Patientenkollektiv.....	34
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	34
4.2.1. Diagnostischer Mehrwert zusätzlicher CT-Perfusionen.....	34
4.2.2. TCD vs. CTP.....	35
4.2.3. Tmax zur Detektion zerebraler Vasospasmen nach aSAB.....	36
4.3. Kritische Betrachtung zusätzlicher CT-Perfusionen - Nutzen vs. Kosten.....	37
4.4. Limitierungen der Studie.....	38
4.5. Ausblick.....	39
5. Zusammenfassung.....	41
6. Literaturverzeichnis.....	43

Veröffentlichung.....	54
Danksagung.....	56

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACOM	Arteria communicans anterior
ACP	Arteria cerebri posterior
AIF	„Arterielle Inputfunktion“
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve)
CBF	Zerebraler Blutfluss (engl. cerebral blood flow)
CBV	Zerebrales Blutvolumen (engl. cerebral blood volume)
CT	Computertomographie
cCT	kranielle Computertomographie
CTA	Computertomographie Angiographie
CTP	Computertomographie Perfusion, CT-Perfusion, Perfusions-CT
DCI	Verzögerte zerebrale Ischämie (engl. delayed cerebral ischemia)
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVD	Externe Ventrikeldrainage
h	hora (Stunde)
ICP	intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
IQR	Interquartilabstand (engl. interquartile range)
i.v.	Intravenös
HU	Hounsfield units
KI	Konfidenzintervall
mRS	Modifizierte Rankin-Skala (engl. modified Rankin Scale)
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
MTT	Mittlere Transitzeit (engl. mean transit time)
NPV	Negative prädiktiver Wert (engl. negative predictive value)
PCOM	Arteria communicans posterior
p.o.	per os

PPV	positiv prädiktiver Wert (positive predictive value)
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PtiO2	Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe
ROC	Receiver operating characteristic
SAB	Subarachnoidalblutung
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
SOP	Standardarbeitsanweisung (engl. Standard operating procedure)
TCD	Transkranielle Dopplersonographie (engl. transcranial doppler ultrasound)
Tmax	Zeit zum Maximum (time to maximum)
TTP	Zeit zum Peak (time to peak)
VOF	“Venöse Outputfunktion”
VP-Shunt	Ventrikulo-peritonealer Shunt
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

1. Einleitung

Der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) liegt eine Ruptur eines Aneurysmas der Hirnbasisarterien zugrunde. Eine gefürchtete Komplikation nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist die Entwicklung zerebraler Vasospasmen [1]. Dabei handelt es sich um Verengungen intrakranieller Arterien, die im Zeitraum nach dem initialen Blutungsergebnis auftreten und in einer Bildgebung wie der digitalen Subtraktionsangiographie dargestellt werden können [2]. Die Vasospasmen sind eine häufige Komplikation und sind mit einer neurologischen Verschlechterung der Patienten und einer erhöhten Mortalität assoziiert [3]. Da zerebrale Vasospasmen durch eine therapeutische Intervention potentiell reversibel sind, ist eine frühzeitige Detektion und Intervention von großer Wichtigkeit [4]. Insbesondere bei Patienten mit einer schweren aSAB, die sediert und beatmet intensivmedizinisch betreut werden, ist die Diagnosestellung aufgrund der nur eingeschränkt möglichen neurologischen Examination erschwert. Das Hauptziel dieser Studie ist daher, die aktuellen diagnostischen Standards in der frühzeitigen Erkennung zerebraler Vasospasmen zu erweitern und somit eine frühere Detektion und Therapie zu ermöglichen.

1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB)

1.1.1. Epidemiologie

Die Jahresinzidenz der Subarachnoidalblutung (SAB) beträgt etwa 6 pro 100.000 Personen [5]. Sie variiert regional stark. Während sie in Süd- und Mittelamerika deutlich niedriger ist, beträgt die Inzidenz in Ländern wie Japan und Finnland ca. 20 pro 100.000 Personen [6]. Auf Deutschland gerechnet erleiden jedes Jahr knapp 5.000 Menschen eine SAB. Das mittlere Alter bei Blutungsergebnis beträgt etwa 55 Jahre (7).

1.1.2. Ätiologie

Eine SAB kann Folge eines Traumas oder nicht-traumatisch bedingt sein. In etwa 80% der Fälle liegt einer nicht-traumatischen SAB die Ruptur einer Arterie des Circulus arteriosus Willisii zugrunde, aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) genannt [8]. In der Folge fließt fast immer Blut in den Subarachnoidalraum, den Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater [7]. Häufig kommt es zum Bluteinbruch in das Ventrikelsystem oder zu einer intrazerebralen Blutung, seltener zu einer Subduralblutung. Die aSAB verursacht etwa 5% aller Schlaganfälle [9].

Als Risikofaktoren für die Ruptur eines Hirnarterienaneurysmas werden u.a. arterielle Hypertonie, Rauchen, Alkoholabusus, weibliches Geschlecht, familiäre Prädisposition und genetische Erkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom angesehen [10,11].

1.1.3. Symptomatik und klinischer Verlauf

Die aSAB ist eine Erkrankung mit einer hohen Letalität, die mit einem mittleren Alter von 55 Jahren auch junge Leute betrifft. Patienten mit einem akut rupturierten Hirnaneurysma berichten meist über plötzliche, stärkste Kopfschmerzen, oft gepaart mit Übelkeit und Erbrechen [7]. Wird der Rettungsdienst informiert, zeigen sich dem medizinischen Personal beim Eintreffen oft vigilanzgeminderte Patienten. Viele entwickeln innerhalb der ersten Stunden eine Nackensteifigkeit [9]. Etwa 12% der Personen mit einer SAB sterben, bevor eine medizinische Behandlung initiiert werden kann [12]. Doch auch nach der initialen Blutung treten häufig Komplikationen auf, die das Outcome dramatisch verschlechtern können [7]. Innerhalb des ersten Monats erhöht sich der Anteil der Verstorbenen auf 22-42%, wobei drei Viertel innerhalb der ersten Woche versterben [13-16]. Die Sterblichkeit steigt mit zunehmendem Alter und kann in der Altersgruppe der über 65-jährigen in den ersten 30 Tagen nach Blutungseignis auf 46,5% beziffert werden [17]. Aber auch Patienten, welche die Aneurysma-Ruptur und deren Komplikationen überlebt haben, müssen oft mit langfristigen Folgen leben [18]. Sehr häufig sind kognitive Störungen [19]. Typischerweise treten Störungen im verbalen Gedächtnis, der Aufmerksamkeit und der Entscheidungsfindung auf. Auch motorische wie sensorische Sprachfähigkeiten können eingeschränkt sein. Bis zu 40% der Betroffenen können nach Entlassung aus der Klinik ihre gelernte Arbeit nicht oder nur in geringem Umfang wieder aufnehmen, da sie diese kognitiv wie körperlich nicht mehr adäquat ausführen können. Sehr häufig sind zudem Angststörungen und bei bis zu 40% der Überlebenden depressive Beschwerden eruierbar [20,21]. Selbst Patienten, welche nach stationären und rehabilitativen Maßnahmen ihre Unabhängigkeit wiedererlangt haben, geben zu fast 70% verstärkte Erschöpfung und Müdigkeit an [22].

1.1.4. Diagnostik der aSAB

1.1.4.1. Initiale Diagnostik

Wird eine Person mit Verdacht auf eine SAB in einem Krankenhaus aufgenommen, soll als Akutdiagnostikum eine kranielle Computertomographie (cCT) ohne Kontrastmittel erfolgen. Sie besitzt eine Sensitivität von etwa 99% und Spezifität von fast 100% innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn und eignet sich damit zur Diagnosestellung sowie zum Ausschluss einer SAB [23,24]. Nach 6 Stunden sinkt die diagnostische Zuverlässigkeit und

beträgt im Allgemeinen nur noch etwa 93%, bei einer Spezifität von weiterhin 100% [25]. Die Blutung zeigt sich als hyperdense Struktur im Subarachnoidalraum, typischerweise in den basalen Zisternen [26]. Wenn nach dem 6-stündigem Zeitintervall trotz klinischen Verdachts bei einem Patienten kein Blut in der CT nachgewiesen werden kann, wird zum Ausschluss der SAB eine Liquorpunktion empfohlen [27]. Wird in der nativen CT der Verdacht auf eine aSAB gestellt, erfolgt zur Detektion und Lokalisation eines möglicherweise rupturierten Aneurysmas eine zerebrale Panangiographie [28]. Dazu stehen die Computertomographie-Angiographie (CTA) und die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Verfügung. Während sich die CTA direkt an eine native cCT anschließen kann und wenig invasiv sowie kostengünstig ist, hat die DSA ihren Vorteil in der Erkennung auch kleiner Aneurysmen und der Verwendbarkeit für die Planung der Versorgung eines rupturierten Aneurysmas [11,27,29].

1.1.4.2. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA wird bei Patienten mit einer aSAB zum einen in der initialen Diagnostik zur Detektion der Blutungsquelle, zum anderen auch im Verlauf zur Beurteilung hinsichtlich eventuell auftretender zerebraler Vasospasmen genutzt [28].

Die DSA ist der Goldstandard in der Detektion von rupturierten Aneurysmen als Ursache der SAB [30]. Bei dieser Untersuchung handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren, bei welchem in das zu untersuchende Gefäß mittels vorgeschoßener Katheter selektiv ein Kontrastmittel appliziert werden kann. Ein im Vorhinein angefertigtes Bild ohne Kontrastmittel kann im Nachhinein subtrahiert werden von Bildern mit Kontrastmittel, sodass nur noch die kontrastmittelgefüllten Strukturen zu sehen sind [31]. Die Komplikationsrate liegt bei etwa 1% [32]. Lokalisation und Morphologie der Gefäßaussackung können beurteilt und so über die folgende Therapie entschieden werden [26].

1.1.4.3. Computertomographie Angiographie (CTA)

Die CTA ist für den klinischen Alltag eine praktische Alternative zur DSA, da sie direkt im Anschluss an eine native cCT durchgeführt werden kann und nicht die Anwesenheit angiographisch erfahrener Neuroradiolog*innen benötigt [29].

Auf der Suche nach der Blutungsquelle detektiert die CTA Aneurysmen von über 3 mm Größe zuverlässig. Aneurysmen, die kleiner als 3mm sind, werden allerdings mittels DSA mit einer höheren Sensitivität entdeckt [27]. Im Vergleich zur DSA ist die CTA mit geringerer Invasivität und weniger Kosten verbunden [29].

1.1.5. Klassifikationen

Zur Einteilung der SAB existieren verschiedene Klassifikationen. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf die drei Gängigsten zurückgegriffen. Die Hunt und Hess sowie die WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) Klassifikation sind klinische Skalen, anhand derer u.a. die Prognose der Patienten abgeschätzt wird [8]. Die Fisher Graduierung ist eine radiologische Einteilung und kann genutzt werden, um das Risiko des Auftretens von Vasospasmen abzuschätzen [33].

1.1.5.1. Hunt und Hess Klassifikation

Anhand der Klassifikation von Hunt und Hess können aneurysmatische SABs anhand der Symptomatik in 5 Grade eingeteilt werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Hunt und Hess Klassifikation

Kategorie	Kriterien
Grad 1	Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen
Grad 2	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle, außer Hirnnervenlähmungen
Grad 3	Schlaftrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Defizite
Grad 4	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, möglicherweise Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen
Grad 5	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen

Umgezeichnet nach Hunt und Hess (1968)

Die Grade lassen eine Abschätzung des Outcomes sowie des operativen Risikos der Patienten zu [34]. So liegt die Sterblichkeit der Patienten mit einer SAB während des Krankenhausaufenthalts insgesamt bei 18%, jedoch bei einem Hunt-Hess Grad von 1-3 unter 10%, bei Grad 4 24% und bei Grad 5 71% [35].

1.1.5.2. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Klassifikation

Die WFNS Klassifikation teilt die SAB klinisch in 5 Klassen auf (s. Tabelle 2). Sie greift zurück auf die Glasgow Coma Scale (GCS) und das Vorhandensein oder die Abwesenheit motorischer Defizite [36].

Tabelle 2. WFNS Klassifikation

Klasse	Klinik
1	GCS 15, ohne motorische Defizite
2	GCS 13-14, ohne motorische Defizite
3	GCS 13-14, mit motorischen Defiziten
4	GCS 7-12, mit oder ohne motorische Defizite
5	GCS 3-6, mit oder ohne motorische Defizite

Umgezeichnet nach Rosen und MacDonald (2005); Abkürzungen: GCS, Glasgow Coma Scale

1.1.5.3. Fisher Graduierung

Anhand der nativen cCT bei Aufnahme wird die SAB der Patienten radiologisch in 4 Grade eingeteilt (s. Tabelle 3). Die Graduierung wurde 1980 erstmals vorgeschlagen, um Patienten zu identifizieren, die sich klinisch aufgrund von zerebralen Ischämien nach einer SAB verschlechtern werden (Fisher et al., 1980). Innerhalb der Fisher Skala hat Fisher 3 die stärkste Assoziation mit dem Auftreten einer verzögerten zerebralen Ischämie, einer gefürchteten Komplikation (engl. „delayed cerebral ischemia“, DCI; s. Kapitel 1.2.3.) [37].

Tabelle 3. Fisher Graduierung

Grad	CT Befund
1	Kein sichtbares Blut
2	Eine diffuse Ablagerung oder eine dünne Schicht Blut mit einer Dicke kleiner als 1 mm
3	Ein lokal begrenztes Gerinnsel oder eine vertikale Blutschicht mit einer Dicke größer als 1 mm
4	Keine oder diffuse Subarachnoidalblutung, aber intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel

Umgezeichnet nach Rosen und MacDonald (2005); Abkürzungen: CT, Computertomographie

1.1.5.4. Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Bei der modifizierten Rankin Skala (engl. „modified Rankin Scale“, mRS) handelt es sich um keine für die SAB spezifische Einteilung. Mit dieser Skala kann das funktionelle Outcome eines Schlaganfall-Patienten in 7 Stufen von symptomlos (Stufe 0) bis tot (Stufe 6) eingeteilt werden [38]. Ab Stufe 3 ist man im Alltag auf Hilfe angewiesen.

1.1.6. Therapie der Aneurysmaruptur – Chirurgisches Clipping vs. Endovaskuläre Versorgung

Ca. 30% der Patienten, die mit einer aSAB aufgenommen werden und bei denen die Blutungsquelle nicht behandelt wird, erleiden im Laufe eines Monats eine Rezidivblutung [39]. Das primäre Ziel in der Therapie der aSAB ist daher die Versorgung des rupturierten Aneurysmas [28]. Wird dieses nachgewiesen, soll zeitnah eine chirurgische oder endovaskuläre Versorgung erfolgen [11,30]. Zum Verschluss der Blutungsquelle und somit auch zur Prävention einer erneuten Blutung sind die beiden am häufigsten genutzten Methoden das neurochirurgische Clipping sowie der endovaskuläre Verschluss des Aneurysma-Sacks [28]. Beim Clipping wird der Schädel neurochirurgisch eröffnet und ein metallischer Clip am Hals des Aneurysmas platziert, um dieses von der Blutversorgung der betroffenen intrakraniellen Arterie zu isolieren [26]. Die endovaskuläre Therapie stellt dagegen einen minimal-invasiven Eingriff dar, bei dem durch Vorschub eines Katheters im arteriellen Gefäßsystem die betroffene intrakranielle Arterie selektiv sondiert und das Aneurysma entweder mit möglichst dicht gepacktem Embolisationsmaterial, typischerweise Platin-Spiralen (Coils), ausgeschaltet wird, oder spezielle Implantate eine Flussmodulation (z. B. WEB, Woven Endobridge, (Microvention, Aliso Viejo, USA) [40]) und hierdurch die Thrombosierung des Aneurysmasackes bewirken.

Bei beiden Methoden, endovaskulär oder chirurgisch, gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes oder des funktionellen Outcomes [41]. Das operative Clipping wird beispielsweise bevorzugt genutzt bei jüngeren Patienten, dem Vorliegen einer raumfordernden intrazerebralen Blutung, einem weiten Aneurysma-Hals oder bei arteriellen Verzweigungen aus dem Aneurysma-Sack heraus [28]. Es birgt ein etwas geringeres Risiko einer Rezidivblutung [39].

1.2. Komplikationen der aSAB

1.2.1. Allgemein

Eine häufige Komplikation ist mit einer Inzidenz von 20-30% ein Hydrozephalus [42]. Er wird computertomographisch diagnostiziert und ist mit einem ungünstigeren neurologischen und funktionellen Outcome assoziiert. Ein akuter Hydrozephalus wird typischerweise durch Ablass von Liquorflüssigkeit über eine externe ventrikuläre Drainage (EVD) therapiert [9,11]. Häufig wird die längerfristige Umleitung der Liquorflüssigkeit mittels Shunts notwendig, wobei die Drainage i.d.R. über einen ventrikulo-peritonealen Shunt in den Peritonealraum erfolgt [43]. Ein hoher Fisher Grad und ein Diabetes mellitus als Vorerkrankung gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hydrozephalus nach einer aSAB [44].

Weitere gefährdende Komplikationen sind Rezidivblutungen sowie sekundär auftretende Vasospasmen und Ischämien, die im Folgenden erläutert werden [45].

1.2.2. Delayed cerebral ischemia (DCI)

Die DCI folgt der aSAB mit einer Inzidenz von etwa 20-30% und ist häufig koexistent mit zerebralen Vasospasmen [3,46]. Sie wird ebenfalls als Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität nach initialem Überleben der Blutung angesehen [47]. Die DCI wird klinisch definiert und diagnostiziert. Anhand gängiger Definitionen wird von einer DCI gesprochen, wenn neue fokale neurologische Defizite, wie ein Neglect, eine Hemiparese oder eine Aphasie auftreten, oder, wenn die Glasgow Coma Scale um 2 Punkte abfällt über einen Zeitraum von mindestens eine Stunde, ohne dass dies durch ein anderes neurologisches oder systemisches Ereignis zu erklären ist [48]. Die DCI ist damit eine Ausschlussdiagnose. Differentialdiagnostisch müssen bei Patienten mit einer aSAB und einer Vigilanzminderung im Verlauf auch an eine Rezidivblutung, einen Hydrocephalus, Infektionen sowie metabolische Störungen gedacht werden [49].

Die Pathophysiologie der DCI ist multifaktoriell, es gibt noch keine einheitliche Theorie zur Genese [50]. Anerkannte Ursachen der DCI sind zerebrale Vasospasmen, die bei etwa 75% der Betroffenen angiographisch sichtbar sind [46,50]. Teilweise sind Vasospasmen hierbei jedoch nur koexistent, da selbst starke Vasospasmen nicht immer in eine DCI münden [47,51]. Zudem können Betroffene auch ohne angiographisch sichtbare Vasospasmen eine DCI entwickeln [52]. Somit beweisen weder Vasospasmen das Vorliegen einer DCI noch schließen fehlende Vasospasmen eine DCI aus. Neben Vasospasmen treten nach der Blutung verschiedene Ereignisse auf, die wohl an der Entstehung der DCI beteiligt sind. Dazu gehören Störungen der zerebralen Mikrozirkulation, oxidativer Stress, die Bildung von Mikrothromben, endotheliale Dysfunktionen und entzündliche Geschehen [7,32,53]. Alle genannten Faktoren können eine Minderperfusion des Hirngewebes zur Folge haben [54]. Um diese Minderperfusion und DCI zu erkennen scheint sich die CT-Perfusion zu eignen [55,56].

Zerebrale Vasospasmen sind nicht der alleinige Grund der Entwicklung einer DCI. Dennoch sind kaum weitere Faktoren, die unabhängig von Vasospasmen auftreten, als wesentlicher Bestandteil in der Pathogenese der DCI gesichert. Dementsprechend fokussiert sich der aktuelle Umgang mit der DCI primär noch auf die Prävention, Detektion und Behandlung zerebraler Vasospasmen [57].

1.2.3. Zerebrale Vasospasmen

Zerebrale Vasospasmen stellen eine gefürchtete Komplikation nach initialem Überleben der aSAB dar, einhergehend mit großer Morbidität und Mortalität [1]. Es handelt sich um Verengungen der großen intrakraniellen Arterien [58]. Sie können fokal, segmental oder diffus sowie symptomatisch oder asymptomatisch vorkommen. Zerebrale Vasospasmen treten typischerweise 4-12 Tage nach der initialen aSAB auf, mit einem Höhepunkt zwischen Tag 6 und 10, und können sich in einer klinischen Verschlechterung sowie neu aufgetretenen fokalen Defiziten präsentieren [59–61]. Sie haben eine Inzidenz von 36-70% [3,59,62,63].

Vasospasmen treten am häufigsten in der Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA) auf [64]. Als schwere Vasospasmen angesehen werden Gefäßeinengungen von über 50% [2]. Die Folge ist ein reduzierter zerebraler Blutfluss, welcher häufig Hirninfarkte zur Folge hat [65]. So sind Vasospasmen stark assoziiert mit zerebralen Infarkten [66]. Etwa ein Fünftel der Patienten mit einer aSAB entwickelt im Verlauf einen Infarkt [61].

Die Genese der Vasospasmen ist multifaktoriell und noch nicht vollständig geklärt [58]. Als mitverantwortlich werden u.a. der Vorgang der Inflammation, ein Endothelschaden und die Störung der Mikrozirkulation nach der Blutung angesehen [67]. Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Komplikation sind weibliches Geschlecht, jüngeres Patientenalter sowie ein Fisher Grad von 3 und ein hoher Hunt und Hess Grad [63,68]. Auch eine Hyperoxämie innerhalb der ersten 72 Stunden nach der aSAB erhöht das Risiko für Vasospasmen und stellt damit einen modifizierbaren Risikofaktor dar [69].

1.3. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie zerebraler Vasospasmen

1.3.1. Prophylaxe

Zur Prophylaxe von Vasospasmen und der DCI ist die systemische Gabe von Nimodipin, einem Calcium-Kanal-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ, die einzige als wirksam anerkannte Maßnahme [70]. Die tägliche Gabe p.o. gehört zum Goldstandard in der Folgebehandlung der aSAB und soll, wenn dies nicht möglich ist, intravenös erfolgen [28,32]. Hierdurch kann das Auftreten von Vasospasmen und zerebraler Infarkte reduziert und das Outcome verbessert werden [71,72]. Des Weiteren soll eine Normovolämie angestrebt werden [11].

1.3.2. Nachweis zerebraler Vasospasmen

Die DSA ist der Goldstandard in der Detektion zerebraler Vasospasmen [67]. Hierbei können Diagnostik und Therapie in derselben Sitzung erfolgen, da der verengte Gefäßabschnitt sofort

mittels Angioplastie oder intraarterieller Injektion eines vasodilatativen Medikaments erweitert werden kann [29]. Die CTA korreliert hinsichtlich der Detektion von Vasospasmen stark mit der DSA und stellt somit eine Alternative in der Diagnostik dar [73]. Die CTA hat gegenüber der DSA allerdings seine Limitierung in der mangelhaften Darstellung weiter distal gelegener stenosierter Gefäßabschnitte und in der Beurteilung des Ausmaßes der Gefäßengen [73].

1.3.3. Monitoring zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB

Bei zerebralen Vasospasmen handelt es sich um eine gefürchtete Komplikation nach einer aSAB. Eine frühe Detektion und Einleitung einer Therapie ist wichtig für die Prognose der Patienten. Da es sich bei dem Diagnostik-Goldstandard, der DSA, jedoch um ein invasives Verfahren handelt, ist dieses zum Screening weniger geeignet. Weniger invasive und praktikablere Methoden werden benötigt.

Die Genese zerebraler Vasospasmen ist multifaktoriell. Eine möglichst genaue Vorhersage erfordert dementsprechend eine multimodale Diagnostik [74]. Es stehen verschiedene Untersuchungen zur Verfügung, um Vasospasmen möglichst frühzeitig zu erkennen. Üblicherweise wird nach der akuten aSAB die transkranielle Dopplersonographie (TCD) an regelmäßigen Zeitpunkten durchgeführt, um Gefäßengen zu erkennen [26]. Auch die CT-Perfusion kann zu diesem Zweck genutzt werden. Diese Untersuchung weist Perfusionsdefizite im Hirngewebe nach, die zu großen Teilen bei Patienten mit einer aSAB durch Vasospasmen zu begründen sind [75,76]. In vielen Kliniken wird zudem routinemäßig bei Patienten mit einer schweren aSAB ein invasives Neuromonitoring implementiert, mit welchem u.a. der intrakranielle Druck und die Oxygenierung des Hirngewebes mittels einer Sonde gemessen werden können. Anhand beider Messungen können Störungen der Autoregulation erkannt und eine sekundäre Ischämie vorhergesagt werden [32].

1.3.3.1. Transkranielle Doppler Sonographie (TCD)

Eine Möglichkeit des Monitorings der Entwicklung zerebraler Vasospasmen ist die TCD [11]. Diese Untersuchung wird beispielsweise auch in der Diagnostik des Hirntods eingesetzt [77].

1.3.3.1.1. TCD, Funktionsweise

Die TCD ist eine nicht-invasive Möglichkeit, die zerebrale Hämodynamik zu beurteilen. Es können u.a. Rückschlüsse auf vorliegende Stenosen oder Okklusionen gezogen werden. Somit kann diese Methode zum Screening der Patienten mit einer aSAB auf Vasospasmen in den großen Hirnarterien genutzt werden [78]. Die Untersuchung kann jederzeit und ohne Strahlenbelastung am Patientenbett durchgeführt werden. Die TCD basiert auf dem Doppler-

Effekt. Wenn eine Ultraschallwelle einer bestimmten Frequenz auf ein sich bewegendes Objekt wie einen Erythrozyten trifft, ändert sich die Frequenz der von dem Objekt reflektierten Welle. Der Frequenzunterschied ist dabei proportional zur Flussgeschwindigkeit der anvisierten Struktur. Diese verhält sich wiederum umgekehrt proportional zum Durchmesser der Arterie [79]. Bei einem Vasospasmus handelt es sich um eine Verengung einer Hirnarterie. Dementsprechend ist auf Höhe der Stenose die Flussgeschwindigkeit erhöht [80]. Für die Messung werden sogenannte Schallfenster benötigt. Dabei handelt es sich um Regionen des Schädels, an denen der Knochen entweder dünn ist oder wo sich Foramina befinden [81]. Die Flüsse der ACM, ACA und der Arteria cerebri posterior (ACP) werden zum Beispiel durch das transtemporale Fenster gemessen, welches sich in der Region zwischen Ohr und Os zygomaticum befindet [82].

1.3.3.1.2. TCD, Vasospasmus-Detektion

In vielen Kliniken gehört das Screening auf zerebrale Vasospasmen mittels täglicher TCD der Hirnbasisarterien zum Standard in der Versorgung von Patienten mit einer aSAB [11]. Die ACM ist dabei das am häufigsten geschallte Gefäß [79]. Insgesamt ist die Fähigkeit der TCD, Vasospasmen zu detektieren, allerdings limitiert [83]. Zwar ist eine TCD zu jeder Zeit am Patientenbett durchführbar und ermöglicht daher die Darstellung eines dynamischen Verlaufs des zerebralen Blutflusses, jedoch ist die Qualität der Untersuchungsergebnisse stark abhängig von den Fähigkeiten und der Erfahrung der Untersucher [84]. Zudem sind Sensitivität und Spezifität der TCD stark abhängig von dem Gefäß, welches geschallt wird. Nach aktueller Datenlage ist mittels TCD lediglich der Nutzen des Monitorings zerebraler Vasospasmen in der ACM evident [73,85]. In diesem Gefäß werden Flüsse unter 120 cm/s zum Ausschluss und Werte über 200 cm/s als Hinweis auf Vasospasmen vorgeschlagen [86]. Neben einer hohen Flussgeschwindigkeit deutet auch ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit binnen 24 Stunden um mehr als 50 cm/s auf die Entwicklung von Vasospasmen hin [87]. Für die Diagnostik von Vasospasmen in anderen Arterien des Circulus arteriosus Willisii mittels TCD gibt es aktuell noch keine starke Evidenz [84]. So ist die diagnostische Genauigkeit der Erkennung von Vasospasmen in der ACA und ACP limitiert und für die Arteria basilaris und Arteria vertebralis noch nicht ausreichend erforscht [81].

1.3.3.2. Computertomographie Perfusion (CTP)

Die Computertomographie Perfusion (CTP, CT-Perfusion, Perfusions-CT) wird v.a. in der Diagnostik des Hirninfarktes genutzt, kann aber auch in der Detektion von Vasospasmen nach einer aSAB eingesetzt werden [88]. Die CT-Perfusion kann, anders als die konventionelle CT,

nicht nur Informationen über die Morphologie des Gewebes generieren, sondern auch dessen aktuelle Funktion beurteilen [89]. So können Minderperfusionen im Verlauf einer aSAB erkannt werden [11]. Insbesondere im Strömungsgebiet großer Arterien führen starke Vasospasmen zu einer Störung der Perfusion, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in der CTP nachgewiesen werden kann [90]. Die Perfusionsuntersuchung eröffnet damit die Möglichkeit, Perfusionsdefizite in der Folge zerebraler Vasospasmen aufzuzeigen [91,92]. Zudem können mit dieser Bildgebung nicht nur Vasospasmen, sondern auch weitere Faktoren in der Genese der DCI, die zu einer Minderperfusion führen, erfasst werden [55,56].

1.3.3.2.1. CTP, Funktionsweise

Die CT-Perfusion kann an einem konventionellen Computertomographen durchgeführt werden [93]. Die Durchführung dieses Bildgebungsverfahren dauert etwa eine Minute. Daran anschließend können mit einem geeignetem Software-Programm innerhalb weniger Minuten sogenannte Perfusion Maps (Perfusionskarten), die farbkodiert sind, erstellt werden, anhand derer die Durchblutungssituation visuell beurteilt werden kann [94].

Zu Beginn der Untersuchung wird zunächst ein Kontrastmittel intravenös injiziert und dann das zu untersuchende Volumen wiederholt gescannt, sodass die Passage des Kontrastmittel-Bolus als Veränderung der Röntgendiffektivität des zerebralen Gewebes verfolgt werden kann (s. Abbildung 1) [95]. Die erste Passage des Bolus bzw. die Dynamik der Konzentration kann folgend anhand von Zeit-Konzentrations-Kurven für jeden Voxel des Bildes dargestellt werden [96].

Damit schließlich die Software das Aufnahmeverhalten des Kontrastmittels und damit die Perfusion auch quantitativ darstellen und die Perfusionsparameter berechnen kann, ist es notwendig, eine zuführende Arterie wie die ACM und einen abführenden venösen Sinus wie den Sinus sagittalis superior auszuwählen und dort die Kontrastmittelkonzentration zu messen. Die Messung bezeichnet man als „arterielle Inputfunktion“ (AIF) bzw. „venöse Outputfunktion“ (VOF) [97–99].

Zu den üblichen Perfusionsparametern (s. Abbildung 1), die dargestellt werden können und zur Beurteilung der Durchblutung verwendet werden, zählen der zerebrale Blutfluss (engl. „cerebral blood flow“, CBF), das zerebrale Blutvolumen (engl. „cerebral blood volume“, CBV) sowie die mittlere Transitzeit (engl. „mean transit time“, MTT), Zeit zum Peak (engl. „time to peak“, TTP) und Zeit zum Maximum (engl. „time to maximum“, Tmax) [94,100].

- CBF: $\frac{CBV}{MTT}$, der zerebrale Blutfluss (in ml/g/s)

- CBV: das Blutvolumen in allen Blutgefäßen in einem bestimmten Volumen des Gewebes (in ml/g)
- MTT: Die durchschnittliche Passagezeit des Kontrastmittels vom arteriellen Einfluss bis zur venösen Drainage im beurteilten Gewebe (in Sekunden)
- TTP: Zeit von Beginn der Kontrastmittelinfektion bis zur maximalen Anreicherung (in Sekunden) [94]
- Tmax: s. unten (1.3.3.2.3.)

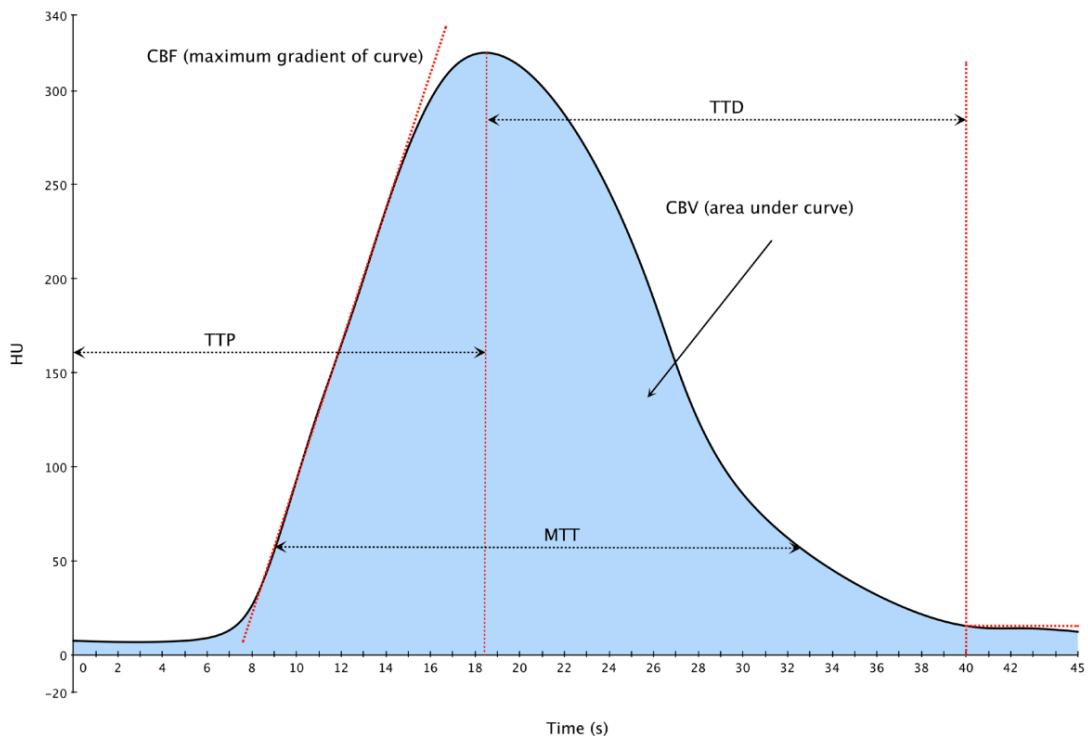


Abbildung 1. Verlauf der Anreicherung sowie Verminderung des Kontrastmittels im beurteilten Gewebe nach Injektion (dargestellt durch eine Zunahme und Abnahme der Hounsfield units (HU) über die Zeit). TTD, Time-to-drain, Zeit von der maximalen Kontrastmittelanreicherung bis zum Ausgangsniveau; TTP, Time-to-peak; MTT, mean transit time; CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood flow. Aus Wing und Markus (2019) mit Erlaubnis des British Medical Journal (BMJ Publishing Group Ltd.).

Die oben genannten Parameter können als absolute Werte der interessierenden Region oder optisch anhand kreierter Perfusionskarten beurteilt werden [101]. Wird nun in einer der Karten eine Minderdurchblutung einer bestimmten Region des Hirngewebes erkannt, kann dies für die Diagnosestellung zerebraler Vasospasmen genutzt werden [102].

1.3.3.2.2. CTP, Vasospasmus-Detektion

Die CTP ist ein etabliertes Werkzeug, um beim ischämischen Schlaganfall kritisch minderperfundierte Gewebe zu erkennen [49]. Dabei können der Infarktkern und die Penumbra, also irreversibel und noch reversibel geschädigtes Gewebe voneinander differenziert werden. Um Penumbra und Infarktkern zu unterscheiden, hat sich die kombinierte Nutzung der CT-Perfusionsparameter MTT und CBV als die beste Methode erwiesen [103].

Zerebrale Vasospasmen vermindern ebenfalls die zerebrale Perfusion [51]. Auch nach einer aSAB können diese Parameter genutzt werden, um Vasospasmen in Form von neu aufgetretenen Perfusionsdefiziten zu erkennen. So korrelieren nach der Blutung befundete Perfusionsdefizite stark mit der Anwesenheit angiographischer Vasospasmen und der DCI [73,76,104]. In der Diagnostik zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB ist dieser Bildgebung eine hohe diagnostische Genauigkeit nachgewiesen worden [105,106]. Die einzelnen Perfusions-Parameter können anhand der generierten Perfusionskarten visuell beurteilt und zur Detektion von Vasospasmen genutzt werden [107].

Auch die DCI ist assoziiert mit Auffälligkeiten in der CT-Perfusion, insbesondere mit einem Anstieg der MTT und Abfall des CBF, sodass die CT-Perfusion zur Diagnostik genutzt werden kann [55]. Sie besitzt für diese Indikation eine hohe diagnostische Wertigkeit [108–110].

1.3.3.2.3. Perfusionsparameter Tmax (time to maximum)

Nach Durchführung der CT-Perfusion können Software-Programme die bereits oben genannten Parameter, welche Aufschluss über die Perfusion des Hirngewebes geben, errechnen und darstellen. Während CBV, CBF, MTT und TTP zur Beurteilung eines Perfusionsdefizits im Rahmen einer SAB bereits Teil mehrerer Studien waren, gibt es hierzu für die Tmax nur wenig Evidenz [110–113]. Um Tmax für die Detektion von Vasospasmen mittels CT-Perfusion zu validieren wurde im Rahmen dieser Studie bei der Beurteilung eines Perfusionsdefizites dieser Parameter verwendet.

Bei Tmax handelt es sich um einen absoluten Wert, der in Sekunden angegeben wird und Informationen über den Status der Hämodynamik des Gehirns liefert [114]. Im Gegensatz zur TTP wird mit der Tmax nicht die Zeit von der Kontrastmittelinjektion bis zur maximalen Anflutung im Hirnparenchym angegeben, sondern lediglich der Weg zwischen zerebraler Arterie und Vene, sodass der beurteilte Weg des Kontrastmittels nur wenige Zentimeter beträgt. Somit ist unter Verwendung dieses Parameters der Einfluss der Herz-Kreislauf-Leistung verkleinert und die Messung weniger störanfällig [115]. Im Allgemeinen gibt es bei der

Ermittlung der verschiedenen Perfusionssparameter Algorithmen, welche eine verspätete Anflutung des Kontrastmittels bereinigen („Arrival time insensitive“-Algorithmus), also insensitiv für eine Verzögerung sind, und Algorithmen, welche eine Verspätung nicht bereinigen („Arrival time sensitiv“-Algorithmus), also sensitiv für eine Verzögerung sind. Der Tmax-Parameter steht nur für den „Arrival time insensitive“-Algorithmus zur Verfügung. Beide Algorithmen haben sich als geeignet erwiesen, um beispielsweise beim akuten Schlaganfall den Infarktkern und die Penumbra adäquat zu differenzieren und kritisch minderperfundierte Gewebe zu erkennen [116,117]. Die meisten kommerziell erhältlichen Programme, die mit einem arrival-time-insensitive-Algorithmus arbeiten, bieten eine Tmax-anstatt einer TTP-Karte an [118]. Eine hohe diagnostische Genauigkeit der Tmax hat sich u.a. für die Detektion der DCI bei Patienten mit einer aSAB gezeigt [119]. In einer Studie von Olivot et al. erwies sich die Tmax als geeignet, um kritisch minderperfundierte Hirngewebe zu erkennen, mit den optimalen Tmax Grenzwerten von 4 sowie 6 Sekunden [120]. Die Tmax-Werte wurden hierbei allerdings bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall beurteilt und nicht nach einer aSAB.

1.3.4. Therapie zerebraler Vasospasmen

Wurden zerebrale Vasospasmen in der TCD, CTP und DSA erkannt, stehen zwei endovaskuläre Therapieoptionen zur Verfügung [121]. Die intraarterielle Gabe eines Calcium-Kanal-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ, meist Nimodipin oder Nicardipin, und die transkutane Ballon-Angioplastie haben sich als sichere Interventionen etabliert, um spastisch verengte Arterien effektiv zu dilatieren und den zerebralen Blutfluss zu verbessern [4,122]. Bei der mechanischen Intervention wird aus einem intraarteriell eingebrachten Führungskatheter ein Mikrodraht mit einem Ballon in das verengte Segment vorgeschoben und vorsichtig dilatiert (perkutane transluminale Angioplastie, PTA), oder ein am Führungsdräht fixierter selbst-expandierender Stent (sogenannter Stent-retriever) entfaltet, bis der normale Durchmesser unter angiographischer Kontrolle wieder eingestellt ist. Der Gefäßdurchmesser der vasospastischen Arterie kann hiermit vergrößert und die Mortalität nachweislich gesenkt werden [123]. Die PTA schützt längerfristig vor einer Restenose des Gefäßes [124]. Der Vorteil der medikamentösen Therapie liegt darin, dass das Medikament im Gegensatz zur PTA auch peripher Vasospasmen weniger großer Gefäße dilatieren kann [121]. So ist bei fast 90% der mit medikamentösen Vasodilatatoren therapierten Vasospasmen unmittelbar nach Therapie eine Erweiterung in der Angiographie erkennbar [125]. Dem gegenüber hält der Effekt der Vasodilatation i.d.R. nicht so lange an wie nach der PTA [126]. Aufgrund genannter Vor- und Nachteile werden beide Methoden häufig kombiniert eingesetzt.

1.4. Zielsetzungen der Dissertation

Das Auftreten zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB geht nicht nur mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, sondern verringert auch im Allgemeinen die Chance auf eine suffiziente Erholung von der Erkrankung [3,22]. Da zerebrale Vasospasmen an der schlechten Prognose nach einer aSAB maßgeblich beteiligt und durch eine Therapie potentiell reversibel sind, ist eine frühzeitige Detektion und Intervention von großer Wichtigkeit [4]. Um die Gefäßspasmen frühzeitig zu erkennen, ist eine neurologische Untersuchung essentiell, welche bei sedierten und beatmeten Patienten jedoch nur sehr eingeschränkt durchgeführt werden kann [127]. Umso mehr ist bei dieser Subgruppe von Bedeutung, die zur Verfügung stehende apparative Diagnostik so zielführend wie möglich einzusetzen [128]. Die Möglichkeit, anhand der nach internationalen Standards genutzten TCD auf die Entwicklung von Vasospasmen und einer DCI zu schließen, ist beschränkt [129]. Die Evidenz der TCD-Untersuchung ist für die ACM am höchsten. Doch selbst in diesem Gefäß können Vasospasmen bei negativem Untersuchungsergebnis nicht zuverlässig ausgeschlossen werden [85]. Zudem sind die Qualität und Aussagekraft der TCD stark abhängig von den Fähigkeiten der Untersucher. [82]. Daher werden neben täglichen TCD-Untersuchungen, insbesondere bei Patienten, die sediert und beatmet werden und daher klinisch nur eingeschränkt untersucht werden können, weitere Möglichkeiten zum Monitoring benötigt.

Eine weitere mögliche Methode, die im Folgenden untersucht werden soll, könnten CT-Perfusionen sein, die nach einem bestimmten Schema an Tag 1 (Ausgangswert) sowie 5, 7 und 10 (Zeitraum mit der höchsten Inzidenz von Vasospasmen) nach Blutungsereignis durchgeführt werden.

Ziel dieser Studie ist es, zu beurteilen, ob zusätzlich zu täglichen TCD-Untersuchungen durchgeführte serielle CT-Perfusionen die Detektion zerebraler Vasospasmen bei Patienten mit einer schweren aSAB verbessern.

Um die Perfusion zu beurteilen, greifen wir dabei auf den Perfusionsparameter Tmax mit vier Schwellenwerten zurück. Dieser Parameter wurde unserer Kenntnis nach noch nicht für die Detektion von Vasospasmen nach einer aSAB mittels serieller CT-Perfusion validiert.

Im Einzelnen sollen mit dieser Arbeit also 2 Fragen beantwortet werden:

1. Bedeuten seriell durchgeführte CT-Perfusionen bei Patienten mit einer aSAB, die sediert und beatmet sind, einen Mehrwert im Vasospasmen-Monitoring?

2. Welcher der Schwellenwerte $< 4\text{s}$, $< 6\text{s}$, $< 8\text{s}$, $< 10\text{s}$ des Perfusionsparameters Tmax hat die höchste diagnostische Genauigkeit in der Detektion zerebraler Vasospasmen?

2. Methoden

2.1. Selektion und Analyse der Patienten

Insgesamt waren 197 Patienten bekannt, die im Zeitraum von April 2017 bis August 2019 mit einer SAB in die neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, aufgenommen wurden. Für die retrospektive Analyse der Patientendaten bestanden seitens der Ethikkommission keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken. Die Patienten waren in der Datenbank der Neurochirurgischen Klinik des UKSH Kiel gelistet. Die Liste ist für diese Studie zur Verfügung gestellt worden. Anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden diese selektiert. Keine Selektion gab es bezüglich des Lebensalters oder Geschlechtes.

Als Einschlusskriterien galten:

- ✓ Die Patienten sind aufgrund einer schweren spontanen SAB sediert, intubiert und beatmet worden.
- ✓ Ein Aneurysma ist als Blutungsquelle in der DSA detektiert worden.
- ✓ Ein invasives erweitertes Neuromonitoring ist bei den Patienten installiert worden.
- ✓ Es sind mindestens 3 CT-Perfusionen im Verlauf erfolgt.
- ✓ Das Blutungsereignis muss am Aufnahmetag oder am Vortag gewesen sein.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Das Blutungsereignis konnte nicht auf den Tag genau datiert werden.
- Es wurde keine Blutungsquelle gefunden.

Zur Sammlung der Daten der eingeschlossenen Patienten wurde auf unterschiedliche im Klinikum genutzte Programme zurückgegriffen, in denen der jeweilige Klinikaufenthalt dokumentiert wurde. Für die Daten der TCD wurde das digitale Dokumentenmanagementsystem (Enaio, Optimal Systems Healthcare), für klinische Daten das Krankenhaus-Informationssystem (Orbis, Agfa Healthcare) und für radiologische Bilddaten das PACS (IMPAX EE, Dedalus Healthcare) genutzt. Zu den erfassten Daten zählten das Alter, Geschlecht, der Aufnahmetag, der Blutungstag, die Aneurysmalokalisation, Interventionen an der Blutungsquelle, Daten der Bildgebungen und stattgefundene Interventionen im Verlauf sowie im stationären Aufenthalt aufgetretene Komplikationen. Die aSAB wurde anhand des Fisher Scores und klinisch mittels WFNS sowie Hunt und Hess Klassifikation eingeteilt.

2.2. Klinikinternes Protokoll zur Diagnostik und Therapie der aSAB

Alle eingeschlossenen Patienten sind auf der neurochirurgischen Intensivstation überwacht und nach dem klinikinternen Standard behandelt worden, welcher sich nach den aktuellen Empfehlungen gerichtet hat. Bei Aufnahme mit V.a. eine aSAB ist zur initialen Diagnostik ein natives cCT durchgeführt worden. Hatte weiterhin der V.a. eine aSAB bestanden, ist eine Panangiographie der Hirngefäße erfolgt, idealerweise als DSA. Bei typischem klinischem Befund und negativem oder nicht eindeutigem cCT-Befund ist eine Lumbalpunktion erfolgt. Bei V.a. einen Hydrocephalus oder komatösen Patienten ist eine externe Ventrikeldrainage implantiert worden (Duisburger Nadel, i.d.R. rechts frontal). Auf der Intensivstation ist zusätzlich zum Standardmonitoring (u.a. Herzfrequenz, invasive Blutdruckmessung, Temperaturmessung über den Dauerkatheter, 4-stündliche Blutgasanalysen) ein erweitertes invasives Neuromonitoring durchgeführt worden. Dies hat die Anlage einer Hirndruckmessonde (über ein Liquoguard oder Camino-Sonde oder Spiegelberg-Sonde) sowie eine ptiO₂ (Sauerstoffpartialdruck)-Sonde (Licox) miteingeschlossen. Direkt nach Aufnahme des Patienten ist eine TCD der ACA, ACM, ACP, A. vertebralis beidseits sowie der A. basilaris durchgeführt worden, um die Flussgeschwindigkeiten als Ausgangslage zu dokumentieren. Alle 24 Stunden ist die Untersuchung wiederholt worden. Zudem ist alle 12 Stunden eine neurologische Untersuchung des Patienten erfolgt.

Die Versorgung des Aneurysmas ist nach interdisziplinärer Rücksprache zwischen Neuroradiologen und Neurochirurgen entweder chirurgisch mittels eines Clips oder endovaskulär mittels einfachem Coiling, Stent-gestütztem Coiling, flow-diverter-Stent oder WEB durchgeführt worden. Während der ersten zwei Wochen nach Blutung ist die tägliche Gabe von 60 mg Nimodipin oral oder i.v. an sechs Zeitpunkten erfolgt. Zudem ist eine Euvolämie, Normothermie und Normoglykämie angestrebt worden.

CCT- und CT-Perfusionsverlaufskontrollen sind bei V.a. Vasospasmen oder DCI, beispielsweise aufgrund pathologischer TCD-Untersuchungen, Abfall der ptiO₂-Werte auf unter 15 mmHg oder eines ICP-Anstieges durchgeführt worden. Ist in der Perfusions-CT ein Vasospasmus-verdächtiges Perfusionsdefizit entdeckt worden, ist eine DSA in Interventionsbereitschaft erfolgt. Bei Vorliegen eines therapiebedürftigen Vasospasmus ist die lokale Applikation von Nimodipin und ggf. eine Ballondilatation erfolgt.

2.3. Studiendesign

Nach 2017 neu eingeführter klinikinterner SOP (engl. „standard operating procedure“) sollte bei Patienten, welche aufgrund einer schweren aSAB sediert, intubiert und beatmet waren, im Verlauf standardmäßig eine Perfusions-CT am 1., 5., 7. und 10. Tag nach dem Blutungsergebnis erfolgen. Die Bildgebungen sollten unabhängig von den Ergebnissen der täglichen TCD durchgeführt werden, also auch ohne das Vorliegen einer Vasospasmus-verdächtigen Flussbeschleunigung.

Die Kombination beider Diagnostikmethoden (tägliche TCD und standardisierte CT-Perfusionen) wird im Folgenden als „erweitertes Screening“, „erweitertes Monitoring“ oder als „TCD-täglich + Standard-CT-Perfusionen“ bezeichnet. Für die Frage nach dem Mehrwert des erweiterten Screenings bzw. Monitorings sowie zur Gegenüberstellung der CT-Perfusion und der TCD wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie nur CT-Perfusionen berücksichtigt, denen eine TCD von höchstens 24 Stunden vorher zuzuordnen war. Eine CT-Perfusion galt als standardisiert und konnte somit unabhängig von der TCD einen zusätzlichen diagnostischen Wert erbringen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- ✓ Die CTP erfolgte an Tag 1, 5, 7 oder 10 nach dem Blutungsergebnis (± 1 Tag)
- ✓ Der CTP ging eine TCD höchstens 24 Stunden vorher voraus
- ✓ Die vorangegangene TCD war nicht pathologisch (Flussgeschwindigkeit < 200 cm/s, Fluss-Anstieg zum Vortag < 50 cm/s)

Waren alle obigen Kriterien erfüllt, wurde davon ausgegangen, dass ein Vasospasmus, der durch eine solche serielle CT-Perfusion detektiert wurde, nur aufgrund des neuen erweiterten Screenings erkannt worden ist und mit dem alleinigen Monitoring mittels TCD verfehlt worden wäre. Folglich wäre von einem diagnostischen Mehrwert des neuen Standards auszugehen. Erkannte eine CT-Perfusion einen Vasospasmus, der sich beispielsweise in einer 4 Stunden vorher durchgeführten TCD auch als pathologisches Messergebnis demaskiert hatte, so wurde davon ausgegangen, dass der Vasospasmus auch ohne das erweiterte Screening erkannt worden wäre und kein diagnostischer Mehrwert vorlag. Es wurde untersucht, wie viele der durchgeführten CT-Perfusionen dem standardisierten Schema ohne vorangegangene TCD-Pathologie entsprachen und ermittelt, wie viele zusätzliche Vasospasmen das erweiterte Screening detektiert hatte, im Vergleich zur alleinigen TCD.

2.3.1. Definition zu erkennender Vasospasmen

Für das Vorliegen zerebraler Vasospasmen wurden folgende Kriterien definiert. Ein Vasospasmus lag vor, wenn mindestens eins von drei festgelegten Kriterien vorlag:

- 1) In der im Anschluss an die pathologische Untersuchung durchgeführten DSA wurde ein relevanter Vasospasmus entdeckt (definiert als Lumen-Einengung >50% oder eine deutliche Einschränkung der Hämodynamik).
- 2) Innerhalb von 24 Stunden vor der Untersuchung wurde ein relevanter Restvasospasmus in der DSA befunden, worauf keine erneute Intervention folgte.
- 3) In einer auf die Untersuchung folgenden cCT oder kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) wurde ein neuer Hirninfarkt entdeckt.

Ein in der TCD oder CT-Perfusion detekterter Vasospasmus war als richtig positiv anzusehen, wenn eines der obigen Kriterien zutraf. Die Kriterien werden im Folgenden geführt als „angiographischer Vasospasmus“ (1), „residueller Vasospasmus“ (2) und „neuer Infarkt im cCT oder cMRT“ (3). Zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der einzelnen vier Tmax-Parameter, der CT-Perfusion und der TCD wurde in der Beurteilung der Bildgebungen zusätzlich dahingehend differenziert, in welcher Hemisphäre der Vasospasmus bzw. die befundete Pathologie vorlag.

2.3.2. CTP-Protokoll

Bei den seriellen Perfusions-Bildgebungen wurde zunächst ein cCT akquiriert und dann nach Kontrastmittelinjektion die CT-Perfusion durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden an einem Ingenuity 128 CT Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Für die CT-Perfusion des Hirngewebes ist ein Kontrastmittel-Bolus (Imeron 350, Bracco Imaging, Walsrode, Deutschland) von 40 oder 50 ml Volumen mit einer Flussrate von 4,0-6,0 ml/s appliziert worden. Das CTP-Protokoll beinhaltete des Weiteren: 8 Schichten, je 10 mm Dicke, 147 Bilder (Mittelwert), 80 oder 120 kV, 102 mAs (Mittelwert), 598,13 mGy*cm (DLP, Mittelwert).

2.3.3. Beurteilung der CT-Perfusionen

Im Rahmen dieser Studie hat eine Radiologin mit 10 Jahren neuroradiologischer Berufserfahrung die CT-Perfusionen, cCTs, cMRTs und DSAs aller Patienten retrospektiv hinsichtlich Vasospasmus-verdächtiger Perfusionsdefizite (CT-Perfusion), vorliegenden Infarkten (CT und MRT) und relevanten Vasospasmen (DSA) reevaluiert.

Das Vorliegen von Perfusionsdefiziten in der CTP wurde visuell beurteilt anhand des CTP-Parameters Tmax mit 4 Schwellenwerten (4s, 6s, 8s, und 10s). Die Perfusion wurde mittels Perfusionskarten farbkodiert dargestellt (s. Abbildung 2). Die Perfusionskarten wurden generiert unter Nutzung des kommerziellen Software-Programms RAPID CTP (RapidAI, Menlo Park, USA). Beurteilt wurde die Perfusion der linken und der rechten Hemisphäre. Es wurde für jeden Schwellenwert dichotom mit ja oder nein dokumentiert, ob ein Vasospasmus-verdächtiges Perfusionsdefizit vorlag. Ein Perfusionsdefizit wurde nicht als Vasospasmus-verdächtig angesehen, wenn im betroffenen Gebiet ein alter Infarkt lag, sich dort eine Blutung befand, ein Hydrozephalus vorlag, oder durch eingebrachtes Fremdmaterial wie eine EVD oder intrazerebrale Messsonden entstandene Artefakte die Werte verfälscht haben. Zur Ermittlung des geeigneten Tmax Schwellenwertes wurden alle zur Verfügung stehenden CT-Perfusionen der eingeschlossenen Patienten verwendet, unabhängig davon, ob eine TCD unmittelbar voranging.

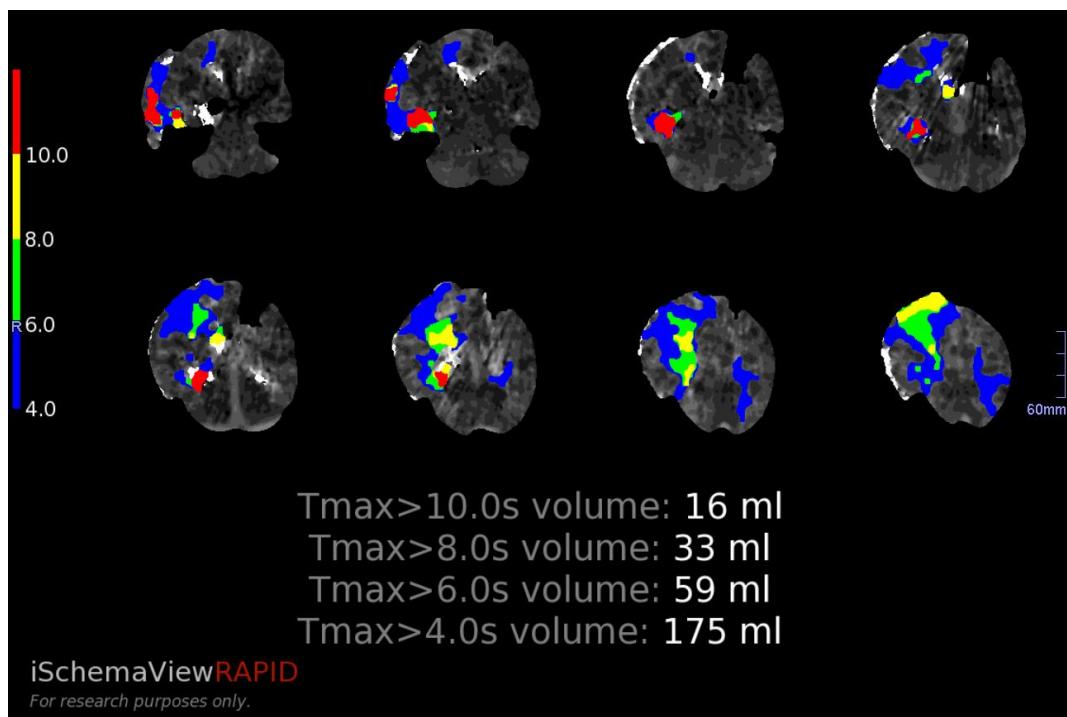


Abbildung 2. Tmax Perfusionskarte

Die obige Karte visualisiert, in welchen Bereichen die vier Tmax-Schwellenwerte jeweils überschritten wurden und gibt an, wie viel Volumen des Hirngewebes von der verzögerten Kontrastmittelanflutung betroffen ist.

Hier zeigte sich in einer CTP-Verlaufskontrolle am 7. Tag nach der aSAB ein neuer Hinweis auf Vasospasmen mit ausgedehnter Minderperfusion in der vorderen Grenzzone der rechten Hemisphäre. In der folgenden DSA stellten sich hochgradige Vasospasmen der rechten MCA dar.

2.3.4. Beurteilung der transkraniellen Dopplersonographie

Beurteilt wurden die Flüsse der linken und rechten Hirnbasisarterien. Als pathologisch wurden gemessene Flussgeschwindigkeiten von ≥ 200 cm/s oder ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit um ≥ 50 cm/s zum Vortag angesehen.

2.4. Statistische Analyse

Nach Erhebung der Daten wurden diese deskriptiv analysiert und kategorisiert. Es wurden alle CT-Perfusionen der eingeschlossenen Patienten analysiert. Eine CT-Perfusion oder TCD galt als richtig positiv, wenn die Diagnosekriterien für einen Vasospasmus erfüllt waren (s.o.). Ein Vasospasmus-Verdacht war falsch positiv, wenn die Diagnosekriterien nicht erfüllt waren. Richtig negativ war die Untersuchung, wenn nach den Kriterien kein Vasospasmus vorlag. Waren die CT-Perfusion oder TCD falsch negativ, so wurde kein Perfusionsdefizit bzw. keine Flussbeschleunigung gesehen, während eines der Diagnosekriterien erfüllt war.

Für die Gegenüberstellung beider Screening-Methoden (alleinige TCD vs. TCD + serielle CTP) wurde eine Subpopulation erstellt, welche nur diejenigen Patienten und CT-Perfusionen miteinschloss, welchen eine TCD 24 Stunden vor der Bildgebung zugeordnet werden konnte. Es wurde für diesen Vergleich bei Vorliegen eines Perfusionsdefizites und Vasospasmus nicht nach der betroffenen Hemisphäre differenziert, sondern eine pro-Patient Auswertung vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Analyse, des McNemar-Tests und einer „Receiver-Operating-Characteristic“ (ROC)-Analyse (unter Angabe der Sensitivität, Spezifität, des Positiven Prädiktiven Wertes (engl. „positive predictive value“, PPV), Negativen Prädiktiven Wertes (engl. „negative predictive value“ NPV), der „Fläche unter der Kurve“ (engl. „area under the curve“, AUC) und des p-Wertes). Die ROC-Kurven wurden abgebildet.

Die diagnostische Genauigkeit der TCD und CT-Perfusion in der Diagnostik von Vasospasmen wurde ebenfalls unter Verwendung der Subpopulation verglichen. Es wurden die Daten sowohl ohne als auch mit Differenzierung nach der betroffenen Hemisphäre analysiert. Auch hier erfolgte die Auswertung mittels deskriptiver Analyse und ROC-Analyse (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, AUC, p-Wert). Die ROC-Kurven wurden dargestellt. Für die Schlussfolgerung sollten primär die Ergebnisse ohne Differenzierung der Hemisphäre interpretiert werden.

Für die Beurteilung der Tmax-Schwellenwerte wurden alle Patienten und CT-Perfusionen berücksichtigt. Dabei wurden die Daten sowohl ohne als auch mit Differenzierung der

betroffenen Hemisphäre beurteilt. Es wurde eine ROC-Analyse erstellt unter Angabe der Sensitivität, Spezifität und der AUC, jeweils unter Benennung der 95%-Konfidenzintervalle. Die ROC-Kurven wurden abgebildet. Der Tmax-Schwellenwert mit der größten AUC und der höchsten Sensitivität sollte als der geeignete definiert werden. Für die Schlussfolgerung sollten primär die Ergebnisse mit Differenzierung beider Hemisphären interpretiert werden.

Für die Auswertung wurden die kommerziellen Programme Microsoft Excel (Microsoft Office Home and Student 2019) und XLSTAT (Version 2021.1.1) (Microsoft, Redmond, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten Charakteristika

Die retrospektive Analyse der Patienten mit einer SAB, die zwischen April 2017 und August 2019 in der neurochirurgischen Klinik des UKSH Kiel behandelt wurden, ermöglichte unter Verwendung der vorab definierten Kriterien den Einschluss von 36 Patienten mit einer schweren aneurysmatischen SAB, die sediert, intubiert und beatmet waren. Der erste Tag nach dem Blutungsereignis war der mediane Zeitpunkt der ersten durchgeführten CT-Perfusion. Die Charakteristika der Patienten bezüglich Alter, Geschlecht, Hunt & Hess Klassifikation, Fisher-Score, WFNS Klassifikation bei Aufnahme sowie der Behandlung des als Blutungsquelle detektierten Aneurysmas sind in Tabelle 4 dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 59,9 Jahren (Median 62). Die jüngste Person war 32 Jahre alt und die älteste 82 Jahre. 32 Patienten waren weiblich und 4 männlich. Die Patienten wurden alle innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stationär aufgenommen. Die radiologisch eingeteilten SAB-Grade waren wie folgt verteilt: Fisher Score 3 bzw. 4 in 3 bzw. 33 Fällen.

Tabelle 4. Demographische und klinische Charakteristika

Patienten, N	36
Alter, Jahre *	60; 62 (49/69)
Weiblich, N (%)	32 (89)
Hunt & Hess 2/3/4, N	1/9/26
Fisher Score 3/4, N	3/33
WFNS Score bei Aufnahme 2/3/4/5, N	2/3/7/24

* Die Daten sind als Mittelwert; Median (0,25-/ 0,75-Quantil) dargestellt.

Abkürzungen: WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies

Am häufigsten waren Aneurysmen, die als Blutungsquelle detektiert worden waren, an der Bifurkation der ACM gelegen (10 Patienten). Am zweit- bzw. dritthäufigsten handelte es sich um Aussackungen der Arteria communicans anterior (ACOM) (8 Patienten) bzw. Arteria communicans posterior (PCOM) (7 Patienten). Eine strukturierte Auflistung folgt in Tabelle 5. Zwei Drittel der Aneurysmen wurden endovaskulär mit einem Coil oder WEB-Device versorgt.

Tabelle 5. Lokalisation und Versorgung der Blutungsquelle

Lokalisation des Aneurysmas

ACM-Bifurkation, N (%)	10 (27,78)
ACOM, N (%), N (%)	8 (22,22)
PCOM, N (%)	7 (19,44)
ACM, N (%)	5 (13,89)
ACI, N (%)	3 (8,33)
A. vertebralis, N (%)	1 (2,78)
A. basilaris, N (%)	1 (2,78)
ACM & ACOM, N (%)	1 (2,78)

Therapie des rupturierten Aneurysmas

Endovaskulär, Coil oder WEB, N (%)	24 (67)
Neurochirurgisch, Clipping, N (%)	12 (33)

Abkürzungen: WEB, Woven-EndoBridge; ACM, A. cerebri media; ACOM, A. communicans anterior; PCOM, A. communicans posterior; ACI, A. carotis interna

Über den klinischen Verlauf während des stationären Aufenthaltes gibt Tabelle 6 Auskunft. Bei 17 der 36 Patienten waren Vasospasmen im Verlauf aufgetreten (47%). Der Median der Erstdiagnose eines Vasospasmus lag am 7. Tag nach Blutungseignis (IQR 4-9), im Mittel traten die ersten Vasospasmen am 6. Tag auf. Das Alter der Patienten mit Vasospasmen (56 Jahre) war im Mittel jünger als im gesamten Patientenkollektiv (60 Jahre). 18 der Patienten (50%) hatten einen Hydrozephalus entwickelt, von denen 17 (94%) mit einem ventrikuloperitonealen Shunt (VP-Shunt) therapiert wurden. Im Mittel waren die Patienten 24,6 Tage stationär (Median 25).

Tabelle 6. Klinischer Verlauf

Patienten mit Vasospasmen, N (%)	17 (47)
Alter bei erstmaligem Auftreten*	56; 53 (49/65)
Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens, Tage nach der Blutung*	6; 7 (4/9)
Vasospasmus-Zeitpunkte insgesamt, N	40
Angiographischer Vasospasmus, N (%)	31 (78)
Residueller Vasospasmus, N (%)	3 (8)
Neuer Infarkt im cCT oder cMRT, N (%)	6 (15)
Zeitpunkt an Tag 1 post Blutung, N (%)	2 (5)
Zeitpunkt an Tag 2-4 post Blutung, N (%)	4 (10)

Zeitpunkt an Tag 5-10 post Blutung, N (%)	28 (70)
Zeitpunkt an Tag 11-13 post Blutung, N (%)	6 (15)
endovaskuläre Vasospasmus-Therapie nach CT-Perfusion, N	27
Ballon-Dilatation, N (%)	1 (4)
Intraarterielle Nimodipin-Gabe, N (%)	12 (44)
Beide Interventionen, N (%)	14 (52)
Entwicklung eines Hydrozephalus, N (%)	18 (50)
Notwendigkeit eines ventrikulo-peritonealen Shunts, N (%)	17 (94)
Indikationsstellung zur Hemikraniektomie, N (%)	14 (39)
Indikationsstellung zur Tracheotomie, N (%)	34 (94)
Dauer bis Entlassung, Tage ab Blutungseignis*	25; 25 (20/28)
mRS Wert 3/4/5/6 bei Entlassung, N	1/5/29/1

*Die Daten sind als Mittelwert; Median (0,25-/ 0,75-Quantil) dargestellt.

Abkürzungen: mRS, modifizierte Rankin-Skala; cCT, kranielles CT; cMRT, kranielles MRT

3.2. Befunde der TCD- und CTP-Untersuchungen

Bei den 36 eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 203 CT-Perfusionen durchgeführt (im Mittel 5,64 CTP pro Patienten). Unter Betrachtung beider Hemisphären lagen damit 406 Messpunkte vor, anhand deren die Genauigkeit der Tmax-Parameter beurteilt werden konnten. An 40 der 203 Zeitpunkten lagen nach den Diagnosekriterien Vasospasmen vor (Tabelle 6). Dabei handelte es sich größtenteils um angiographische Vasospasmen (N=31, 78%). An 3 Zeitpunkten (8%) lag ein residueller Vasospasmus und an 6 Zeitpunkten (15%) ein neuer Hirninfarkt vor. An 27 Zeitpunkten ist aufgrund hämodynamisch relevanter Vasospasmen eine medikamentöse, mechanische oder beide Interventionsmöglichkeiten umfassende Therapie erfolgt. Bei 29 der 36 Patienten lagen CT-Perfusionen vor, denen eine TCD maximal 24 Stunden voranging. Insgesamt wurden bei dieser Subpopulation aus 29 Personen, dargestellt in Tabelle 7, 106 CT-Perfusionen mit einer vorangehenden TCD erkannt und analysiert (im Mittel 3,66 CTP pro Patienten). Im Mittel wurden die TCD 7,96 Stunden vor der Perfusionsbildgebung durchgeführt. 50 der 106 durchgeführten CT-Perfusionen waren aufgrund des neuen Standards durchgeführt worden. An 25 der 106 Perfusionszeitpunkten lagen nach den Diagnosekriterien Vasospasmen vor, insgesamt verteilt auf 10 der 29 Patienten. An 19 der 25 Zeitpunkten ist eine medikamentöse, mechanische oder kombinierte Intervention aufgrund hämodynamisch relevanter Vasospasmen erfolgt.

Tabelle 7. Subpopulation mit TCD \leq 24 h vor CT-Perfusion

Parameter	N (%)
Patienten	29
Vasospasmus entwickelt	10 (34)
Kein Vasospasmus entwickelt	19 (66)
CTP-Zeitpunkte mit einer TCD \leq 24 h vorher	106
Standardisierte CT-Perfusion	50 (47)
Keine standardisierte CT-Perfusion	56 (53)
CTP-Zeitpunkt ohne Vasospasmus	81 (76)
CTP-Zeitpunkt mit Vasospasmus	25 (24)
In täglichen TCD-Untersuchungen erkannte Vasospasmen	15 (60)
Im erweiterten Screening erkannte Vasospasmen	24 (96)
CTP-Zeitpunkte mit Vasospasmus-bedingter Intervention	19 (76)
Medikamentöse Intervention	9 (47)
Mechanische Intervention	1 (5)
Medikamentöse & mechanische Intervention	9 (47)
Intervenierter Vasospasmus nur durch standardisierte CT-Perfusion entdeckt	7 (37)
Intervenierter Vasospasmus unabhängig von standardisierten CT-Perfusion entdeckt	12 (63)

Abkürzungen: CTP, CT-Perfusion; TCD, Transkranielle Dopplersonographie; h, Stunde

3.2.1. Der Mehrwert zusätzlicher standardisierter CT-Perfusionen

Es lagen insgesamt bei 10 von 29 Patienten an 25 der 106 Screening-Zeitpunkten Vasospasmen vor (Tabelle 7). Dabei wurden bei 6 Patienten durch das erweiterte Monitoring insgesamt 9 der 25 Vasospasmen (36%) entdeckt, die beim alleinigen Monitoring mittels TCD nicht entdeckt worden wären. Bei 7 dieser 9 Vasospasmen schloss sich eine Angiographie mit medikamentöser, mechanischer oder kombinierter Intervention an. Das Screening „TCD-täglich“ hatte 15 der 25 Vasospasmen detektiert (60%). Das erweiterte Monitoring („TCD-täglich + Standard-CT-Perfusionen“) hatte 24 der 25 Vasospasmen erkannt (96%). Ein einzelner zu detektierender Vasospasmus-Zeitpunkt ist von keiner Monitoring-Methode erkannt worden.

Anhand des McNemar-Tests konnte ermittelt werden, dass das erweiterte Screening eine signifikant höhere Zahl an Vasospasmen detektiert hat, als das Screening „TCD-täglich“ ($p=0,008$).

Die Ergebnisse der ROC-Analyse beider Methoden „TCD-täglich“ und „TCD-täglich + Standard-CT-Perfusionen“ werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. TCD-täglich vs. Erweitertes Screening, verglichen mit den Diagnosekriterien für Vasospasmen

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC	p-Wert
TCD-täglich	0,6	0,63	0,33	0,84	0,62	0,043
Erweitertes Screening	0,96	0,79	0,38	0,98	0,74	<0,0001

Abkürzungen: TCD, Transkranielle Dopplersonographie; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve

Für die Detektion von Vasospasmen hat die ROC-Analyse eine höhere diagnostische Genauigkeit für das erweiterte Screening ermittelt (AUC = 0,739, Sensitivität = 0,96, Spezifität = 0,786), das Screening „TCD-täglich“ ist unterlegen (AUC = 0,615, Sensitivität = 0,6, Spezifität = 0,63). In der folgenden Abbildung 3 sind die ROC-Kurven beider Monitoring-Methoden dargestellt.

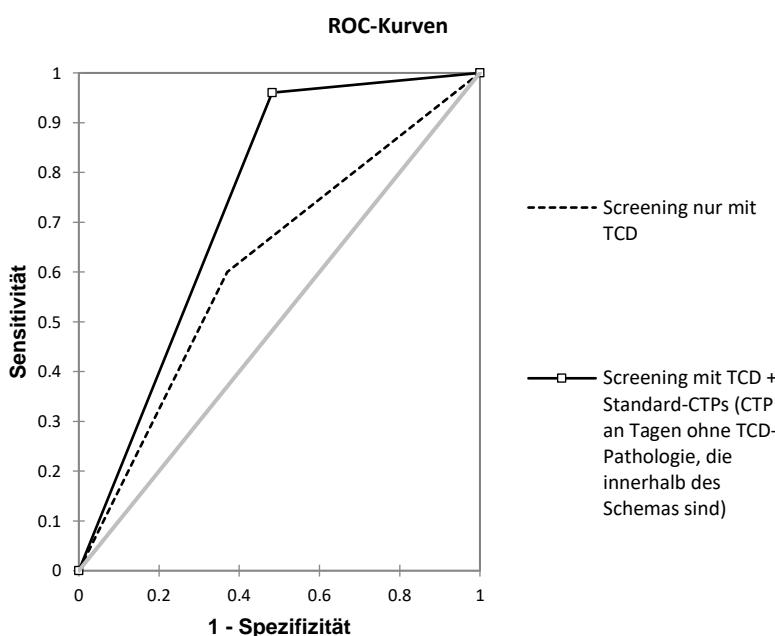


Abbildung 3. ROC-Kurven beider Monitoring-Methoden

3.2.2. Diagnostische Genauigkeit der TCD vs. CT-Perfusion

3.2.2.1. Diagnostische Genauigkeit ohne Differenzierung der Hemisphäre

Die diagnostische Genauigkeit der TCD und der CT-Perfusion, zu erkennen, ob an den 106 Untersuchungs-Zeitpunkten der Subpopulation (Tabelle 7) ein Vasospasmus vorlag, wurde ermittelt. Insgesamt lagen 25 Zeitpunkte mit einem Vasospasmus vor. In den CT-Perfusionen wurde an 48 Zeitpunkten ein Perfusionsdefizit gesehen, davon waren 24 richtig positiv. In den vorangegangenen TCD-Untersuchungen wurden an 45 Zeitpunkten pathologische Flussbeschleunigungen gesehen, davon waren 15 richtig positiv. In der ROC-Analyse wurde für die TCD eine AUC von 0,62 errechnet (Tabelle 9). Die CT-Perfusion hat mit 0,83 eine höhere AUC. Die CT-Perfusion hat zudem eine höhere Sensitivität (0,96) und Spezifität (0,70) gegenüber der TCD (Sensitivität = 0,60, Spezifität = 0,63).

Tabelle 9. TCD vs. CTP, 106 Zeitpunkte

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC	p-Wert
TCD	0,60	0,63	0,33	0,84	0,62	0,043
CTP	0,96	0,70	0,50	0,98	0,83	<0,0001

Abkürzungen: TCD, Transkranielle Dopplersonographie; CTP, CT-Perfusion; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve

Die ROC-Kurven beider Untersuchungen sind in Abbildung 4 visualisiert.

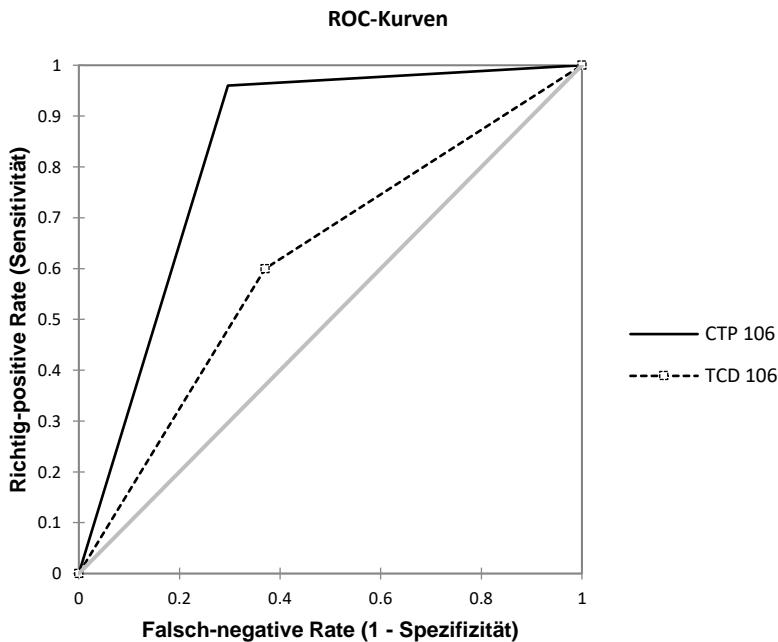


Abbildung 4. ROC-Kurven der TCD-Sonographie und der CTP

3.2.2.2. Diagnostische Genauigkeit unter Differenzierung der Hemisphären, 212 Messpunkte

Es wurde zudem für jeden Zeitpunkt und jede Hemisphäre einzeln untersucht, ob ein Vasospasmus, ein Perfusionsdefizit oder eine Flussbeschleunigung vorlag, sodass sich an 106 Zeitpunkten 212 Messpunkte ergaben. An 28 der 212 Messpunkten lagen Vasospasmen vor. In den CT-Perfusionen wurden an 62 Messpunkten Perfusionsdefizite gesehen, 27 waren richtig positiv. In den zugehörigen TCD-Untersuchungen wurden an 53 Messpunkten Flussbeschleunigungen entdeckt, 12 waren richtig positiv. Die ROC-Analyse (Tabelle 10) errechnete für die CT-Perfusion eine höhere AUC (CTP 0,89; TCD 0,60), Sensitivität (CTP 0,96; TCD 0,43) und Spezifität (CTP 0,81; TCD 0,78). Der NPV der CT-Perfusion lag bei 0,99 und der PPV bei 0,44.

Tabelle 10. TCD vs. CTP, 212 Messpunkte

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC	p-Wert
TCD	0,43	0,78	0,23	0,90	0,60	0,004
CTP	0,96	0,81	0,44	0,99	0,89	<0,0001

Abkürzungen: TCD, Transkranielle Dopplersonographie; CTP, CT-Perfusion; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve

Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt.

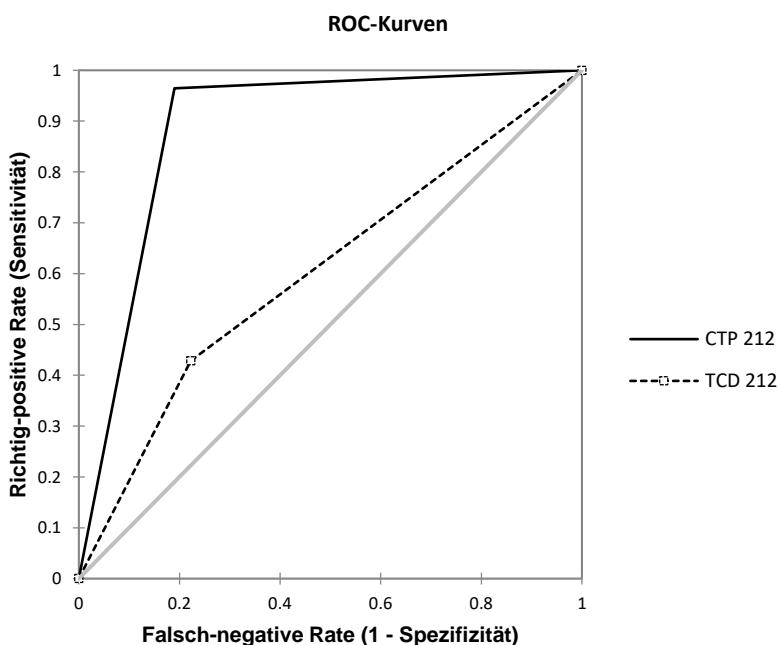


Abbildung 5. ROC-Kurven der TCD-Sonographie und der CTP, beide Hemisphären

3.3. Der optimale Tmax-Grenzwert

Anhand einer ROC-Analyse der vier Tmax Schwellenwerte sollte der geeignete für die Diagnostik zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB gefunden werden.

3.3.1. Vasospasmus-Detektion pro-Hemisphäre, 406 Messpunkte

Die Ergebnisse der Analyse mit Angabe der AUC, der Sensitivität und Spezifität, jeweils inklusive des 95%-Konfidenzintervalls, wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11. Tmax-Grenzwerte, 406 Messpunkte

	AUC (95%-KI)	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)
Tmax > 4 s	0,86 (0,82-0,91)	0,93 (0,80-0,98)	0,80 (0,76-0,84)
Tmax > 6 s	0,70 (0,63-0,78)	0,44 (0,30-0,59)	0,98 (0,95-0,99)
Tmax > 8 s	0,57 (0,52-0,63)	0,15 (0,07-0,29)	1,00 (0,99-1,00)
Tmax > 10 s	0,51 (0,49-0,54)	0,02 (0,0-0,14)	1,00 (0,99-1,00)

Abkürzungen: Tmax, time to maximum; AUC, area under the curve; KI, Konfidenzintervall

In der ROC-Analyse wurde für den Tmax Schwellenwert > 4 Sekunden eine AUC von 0,86 ermittelt. Die anderen Grenzwerte zeigten eine geringere AUC zur Detektion von Vasospasmen nach einer aSAB (Tmax > 6 s = 0,70, Tmax > 8 s = 0,57, Tmax > 10 s = 0,51). Tmax > 4 s weist auch die höchste Sensitivität auf (0,93, 95%-KI = 0,80-0,98). Die Spezifität von Tmax > 4 s ist jedoch am geringsten (0,80, 95%-KI = 0,76-0,84). Tmax > 6 s, > 8 s und > 10 s haben eine Spezifität von 0,98-1,00.

Die folgende Abbildung 6 visualisiert die ROC-Kurven der Tmax Grenzwerte aus Tabelle 11.

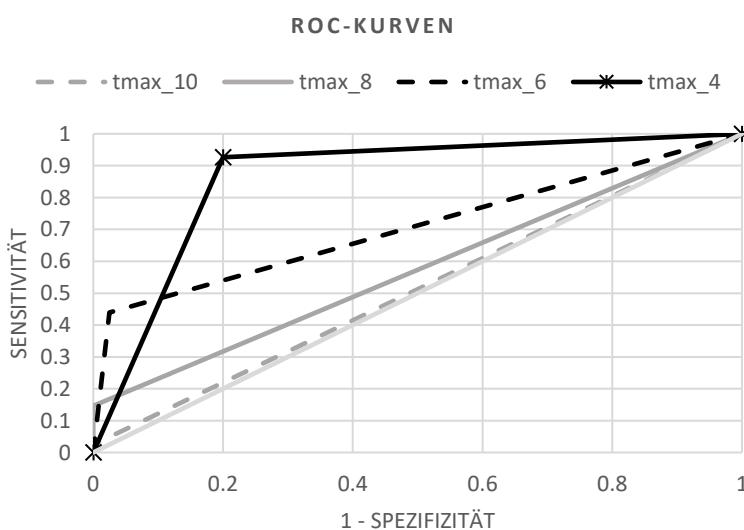


Abbildung 6. ROC-Kurven der Tmax Schwellenwerte > 4 s, > 6 s, > 8 s, > 10 s, beide Hemisphären

Tmax > 4 s hat einen PPV und negativ prädiktiven Wert NPV von 0,34 und 0,99. Die weiteren Schwellenwerte haben höhere PPV und niedrigere NPV. Tmax > 6 s hat einen PPV und NPV

von 0,67 und 0,94, $T_{max} > 8$ s einen PPV und NPV von 1,00 und 0,9, $T_{max} > 10$ s einen PPV und NPV von 1,00 und 0,90.

3.3.2. Vasospasmus-Detektion pro-Untersuchung (ohne Differenzierung der Hemisphäre), 203 Messpunkte

Auch ohne Differenzierung, in welcher Hemisphäre der Vasospasmus befunden wurde, weist der Parameter $T_{max} > 4$ s die größte AUC (0,81, 95%-KI = 0,76-0,87) und höchste Sensitivität (0,93, 95%-KI = 0,79-0,98) auf. Die Spezifität von $T_{max} > 4$ s ist am geringsten (0,7). Die Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich AUC, Sensitivität und Spezifität, jeweils mit dem 95%-Konfidenzintervall, sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12. T_{max} -Grenzwerte, 203 Messpunkte

	AUC (95%-KI)	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)
$T_{max} > 4$ s	0,81 (0,76-0,87)	0,93 (0,79-0,98)	0,70 (0,63-0,76)
$T_{max} > 6$ s	0,69 (0,61-0,77)	0,43 (0,29-0,58)	0,96 (0,96-0,91)
$T_{max} > 8$ s	0,563 (0,51-0,61)	0,13 (0,05-0,27)	1 (0,97-1,00)
$T_{max} > 10$ s	0,513 (0,49-0,54)	0,03 (0,00-0,14)	1 (0,97-1,00)

Abkürzungen: T_{max} , time to maximum; AUC, area under the curve; KI, Konfidenzintervall

Die ROC-Kurven der vier T_{max} -Parameter sind in Abbildung 7 dargestellt.

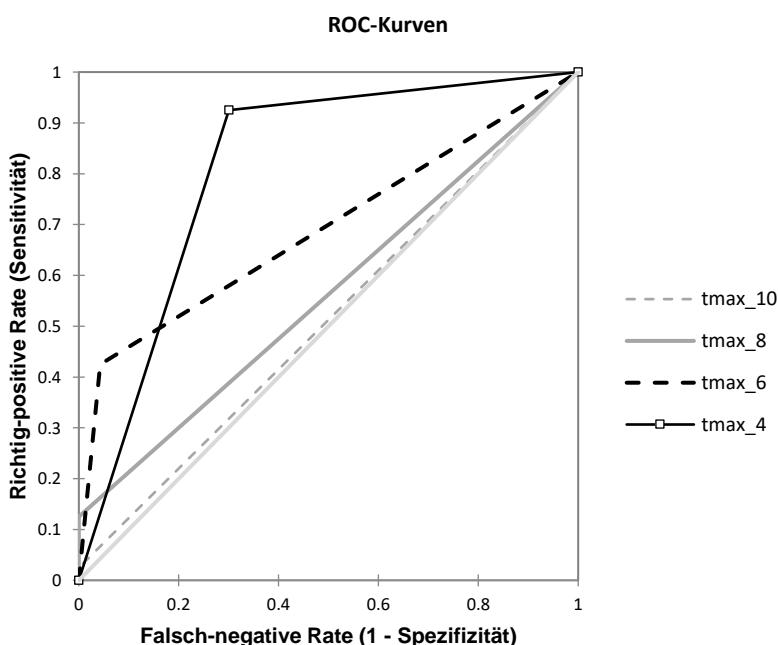


Abbildung 7. ROC-Kurven der T_{max} Schwellenwerte > 4 s, > 6 s, > 8 s, > 10 s

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde retrospektiv anhand von 36 Patienten mit einer schweren aSAB untersucht, ob seriell durchgeführte CT-Perfusionen das Monitoring hinsichtlich der Detektion zerebraler Vasospasmen verbessern. Die Monitoring-Methoden CT-Perfusion und TCD-Sonographie wurden anhand ihrer Sensitivität und Spezifität gegenübergestellt. Des Weiteren wurde unter den CT-Perfusionsparametern derjenige Tmax Schwellenwert ermittelt, welcher die höchste diagnostische Genauigkeit in der Detektion von Vasospasmen aufweist.

Es zeigte sich, dass durch zusätzliche serielle CT-Perfusionen nach einer aSAB signifikant mehr Vasospasmen entdeckt werden, als allein mittels TCD. 9 von 25 Vasospasmen wären ohne die seriellen CT-Perfusionen nicht oder erst später erkannt worden. Das neu implementierte Schema mit CTP-Untersuchungen an den Tagen 1, 5, 7 und 10 nach dem Blutungsergebnis ist einer anderen Methode, bei welcher CT-Perfusionen nur nach pathologischer TCD durchgeführt werden, überlegen. Die CT-Perfusion zeigte eine höhere Sensitivität (0,96) und Spezifität (0,7) als die TCD-Untersuchung (Sensitivität = 0,6, Spezifität = 0,63).

Dabei könnte das Zeitintervall, in welchem CT-Perfusionen seriell durchgeführt werden, zukünftig durchaus bis Tag 12 oder 13 nach Blutungsergebnis datiert werden, da auch in dieser Studie entsprechend der Literatur noch bis zu diesen Zeitpunkten Vasospasmen gehäuft aufgetreten sind (15% der gesehenen Vasospasmen) [60]. Ansonsten schien der Zeitraum von Tag 5-10 mit den Zeitpunkten Tag 5, 7 und 10 bei hier 70% der insgesamt vorliegenden Vasospasmen als gut gewählt. Tag eins nach Blutungsergebnis galt als Referenzbildung, sodass dort wie erwartet nur wenig Vasospasmen erkannt wurden (2 (5%)).

Der Schwellenwert $T_{max} > 4$ Sekunden erwies sich mit einer Sensitivität von 0,93 und einer Spezifität von 0,8 als der Zuverlässigste in der Vorhersage von Vasospasmen und kann mit einem negativen prädiktiven Wert von 0,99 zum Ausschluss eines Vasospasmus genutzt werden. $T_{max} > 6$ Sekunden wies zwar eine höhere Spezifität von 0,98 auf, konnte allerdings mit einer Sensitivität von nur 0,44 nur eine geringe Detektionsrate aufweisen, die in der Risiko-Nutzen-Abwägung bei potentiell schwerwiegenden zu erwartenden neurologischen Defiziten, die aufgrund unerkannter und unbehandelter Vasospasmen auftreten können, nicht zu akzeptieren ist.

4.1. Patientenkollektiv

Insgesamt spiegelte das Studienkollektiv die Population mit einer aSAB, welche in der Literatur beschrieben wurde, gut wider. Es ist bekannt, dass Frauen ein vermehrtes Risiko für eine aSAB haben, als Männer [130]. Dies zeigte sich auch hier, 32 von 36 Patienten (89%) waren weiblich. Das mittlere Alter bei Blutungseignis ist mit 60 Jahren vergleichbar mit dem, das aus vorherigen Studien bekannt war (55 Jahre) [7]. Dass junges Alter bekanntermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung von Vasospasmen ist, zeigte sich auch in der Studienpopulation, da Betroffene mit 56 Jahren im Mittel jünger waren, als die gesamte Population (60 Jahre im Mittel) [68]. Die Vasospasmen traten im Median an Tag 7 auf und entsprachen hier dem bekannten zeitlichen Höhepunkt [11,59].

Die Schwere der aSAB dieser Studienpopulation spiegelte sich u.a. in den hohen Graden der Fisher sowie Hunt und Hess Klassifikation wider, 9 Patienten wurden der Hunt und Hess Klasse 3 zugeordnet und 26 Patienten der Klasse 4. 3 Patienten hatten einen Fisher Score von 3 und 33 einen Score von 4. Mit der Schwere der SAB lässt sich vermutlich auch das vermehrte Auftreten von Hydrozephalus bei insgesamt 50% der Patienten, verglichen mit einer Prävalenz von 20-30% in der Literatur, erklären [42]. Auch die Notwendigkeit der Implementierung eines ventrikulo-peritonealen Shunts war mit 47% ungewöhnlich hoch und war wohl bedingt durch das Vorhandensein hierfür bekannter Risikofaktoren wie einem hohen Hunt- und Hess Grad und einem hohen Fisher Grad [43].

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Diagnostischer Mehrwert zusätzlicher CT-Perfusionen

Entsprechend aktueller Empfehlungen wurde in dieser Arbeit die TCD als Standardmethode zum Monitoring der Entwicklung zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB zum Vergleich herangezogen [11]. Die CT-Perfusion wurde für die Diagnostik ischämischer Hirnregionen nach einer aSAB als hilfreich klassifiziert, eine spezifizierte Empfehlung der Anwendung mit Angabe zu Frequenz und Zeitpunkt wurde allerdings nicht genannt. In dieser Arbeit wurde die an standardisierten Tagen (1, 5, 7, 10) nach dem Blutungseignis durchgeführte CTP auf einen diagnostischen Mehrwert untersucht. Dies ist vor dem Hintergrund durchgeführt worden, dass die diagnostische Genauigkeit der TCD als eingeschränkt gilt und sich nicht zum Ausschluss zerebraler Vasospasmen eignet [1].

Durch die vorliegende Arbeit wurde eine potentielle Verbesserung des Vasospasmus-Monitorings durch serielle CT-Perfusionen bei sedierten und beatmeten Patienten nach einer

aSAB nachgewiesen. Die Verwendung zusätzlicher CTP-Untersuchungen erwies sich bereits in anderen Arbeiten als diagnostischer Gewinn und wurde durch die vorliegende Arbeit bekräftigt. Neu an dieser Arbeit war u.a. das im klinikinternen SOP vorhandene exakte Schema, an welchen Tagen nach Blutungseignis die CT-Perfusionen durchgeführt werden sollten. So hatten Ditz et al. ebenfalls retrospektiv intubierte Patienten nach einer aSAB dahingehend untersucht, ob CT-Perfusionen, die trotz nicht pathologischer TCD-Sonographie und nicht pathologischem invasivem Neuromonitoring durchgeführt worden waren, Minderperfusionen erkannt hatten, welche einer DCI zuzuordnen waren [131]. Dabei waren in 18% der routinemäßigen CT-Perfusionen Perfusionstörungen durch DCI und in 20 der 136 Perfusionen angiographisch bestätigte zerebrale Vasospasmen erkannt worden. Ditz et al. hatten allerdings den Fokus auf die Diagnostik der DCI gelegt und hatten kein exaktes Schema im klinikinternen SOP, an welchen Tagen die CT-Perfusionen erfolgen sollten. Zudem sind auch Patienten mit lediglich einer einzigen CT-Perfusion eingeschlossen worden, in der vorliegenden Arbeit mussten mindestens 3 vorliegen. Kunze et al. hoben die Wichtigkeit der neurologischen Examination in kurzen Zeitintervallen zum Vasospasmus-Monitoring hervor und klassifizierten die CT-Perfusion in regelmäßigen Zeitintervallen ebenfalls als hilfreiches Mittel in der Diagnostik zerebraler Vasospasmen bei Patienten, die durch Sedierung und Beatmung nur eingeschränkt untersucht werden können [127]. Die CTP sei dabei der TCD in Genauigkeit, Sensitivität und negativ prädiktivem Wert überlegen gewesen, was sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit widerspiegeln.

4.2.2. TCD vs. CTP

In dieser Arbeit hat die CT-Perfusion entsprechend vorher publizierter Studien eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Detektion zerebraler Vasospasmen aufgewiesen, mit einer etwas höheren Sensitivität (0,96 gegenüber 0,74) und einer geringeren Spezifität (0,7 gegenüber 0,93) als beschrieben [106]. Die hohe Sensitivität könnte u.a. dadurch bedingt sein, dass die DSA nur bei vorhandenen Perfusionstörungen in der CT-Perfusion durchgeführt worden ist und nicht bei negativen Ergebnissen und somit einige Perfusionstörungen falsch-negativ gewesen sein könnten. Die niedrige Spezifität könnte u.a. damit erklärt werden, dass generalisierte Hirnödeme oder Schwankungen im Verhältnis des kranialen Perfusionldruckes zum intrakraniellen Druck, z. B. bei Variationen des systemischen Blutdruckes und der Effizienz der Liquorableitung, zu einer Kompression des Hirnparenchyms und damit einer verminderten Perfusion geführt haben.

Die TCD kann bekanntermaßen keine Informationen über eventuell vorliegende Gefäßverengungen in peripheren Arterien tätigen und ist zudem stark abhängig von den Fähigkeiten des Untersuchers [32]. Nach aktueller Datenlage ist mittels TCD-Untersuchung lediglich das Screening von Vasospasmen in den ACM evident [81,84,85]. Die eingeschränkte Fähigkeit der TCD-Sonographie in der Diagnostik zerebraler Vasospasmen spiegelte sich auch in dieser Arbeit wider (Sensitivität = 0,6, Spezifität = 0,63, NPV = 0,84). Die Ergebnisse waren insbesondere bezüglich der Sensitivität vergleichbar mit anderen publizierten Daten. Mastantuono et al. ermittelten eine Sensitivität von 66,7%, Spezifität von 89,5% und einen NPV von 53,4% und Lysakowski et al. eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 99% sowie einen NPV von 78% [85,132].

4.2.3. Tmax zur Detektion zerebraler Vasospasmen nach aSAB

Der Perfusionsparameter Tmax war unserer Literaturrecherche nach noch nicht validiert für die Erkennung zerebraler Vasospasmen nach einer aSAB mittels der CT-Perfusion. Für die MR-Perfusion war bekannt, dass $T_{max} > 6$ Sekunden kritisch minderperfundierte Gewebe gut erkennen kann, allerdings im Kontext eines ischämischen Schlaganfalls [117]. Olivot et al. klassifizierten die Tmax mit einem Schwellenwert zwischen 4 und 6 Sekunden ebenfalls als zuverlässig, um kritisch minderperfundierte Hirngewebe bei einem ischämischen Schlaganfall mittels MR-Perfusion frühzeitig zu erkennen [120]. Mit den Ergebnissen unserer Arbeit konnten wir daran anschließen und verifizieren, dass mittels CT-Perfusion und Verwendung des Perfusionsparameters Tmax auch durch Vasospasmus bedingte Perfusionsdefizite zuverlässig erkannt werden und $T_{max} > 4$ Sekunden den Schwellenwert mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit darstellt. Die errechnete Sensitivität (0,93) und Spezifität (0,8) waren dabei vergleichbar zu bekannten publizierten Daten der Perfusionsparameter MTT und CBF, welche als die Parameter mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit beschrieben worden sind [107,112,113]. Allerdings sollte trotz der hohen Sensitivität der Tmax erwogen werden, die 3 Parameter Tmax, CBF und MTT komplementär zu betrachten, da sie unterschiedlich ermittelt werden und somit auch verschiedene Informationen bieten und mögliche technische oder patientenspezifisch bedingte Fehler ausgeglichen werden können [114].

Bei diesem Ergebnis ist zu beachten, dass $T_{max} > 4$ Sekunden nur unter kritischer Betrachtung in anderen Zentren für die Detektion zerebraler Vasospasmen als relevanter Schwellenwert verwendet werden sollte, da jede Software den Tmax Parameter anders berechnet und somit das Ergebnis nicht exakt auf andere kommerzielle Softwareprogramme übertragbar ist [89].

4.3. Kritische Betrachtung zusätzlicher CT-Perfusionen - Nutzen vs. Kosten

In einer Metaanalyse von 2009 wurde gezeigt, dass die Letalität der aSAB aufgrund des medizinischen Fortschrittes um 17% gesenkt werden konnte [133]. Wie in dieser Arbeit gezeigt, ermöglicht die Anwendung zusätzlicher serieller CT-Perfusionen im Monitoring zerebraler Vasospasmen eine frühzeitigere Detektion und Therapie der Gefäßengen und könnte somit zum weiteren medizinischen Fortschritt und zu einer weiteren Reduktion der Sterblichkeit nach einer aSAB beitragen. Die CT-Perfusion ist zudem leicht anzuwenden und nicht invasiv [88]. Informationen über die Perfusion können so schnell und preiswert gewonnen werden [96]. Eine Perfusions-CT kann sich direkt an eine CT anschließen, welches ohnehin oft im Verlauf durchgeführt werden muss, beispielsweise nach neu implantiertem Fremdmaterial oder zur Abklärung häufiger Komplikationen wie eines Hydrozephalus.

Nicht zu vernachlässigen ist allerdings, dass zusätzliche CT-Perfusionen auch mit Nachteilen und möglichen Komplikationen, bedingt durch die Kontrastmittelgabe und Belastung durch ionisierende Strahlung, einhergehen können [89,134]. So benötigt die Durchführung der Perfusionsbildgebung die Gabe von Kontrastmittel, welches potentiell nephrotoxisch wirken, eine thyreotoxische Krise sowie eine allergische Reaktion auslösen kann und daher eine individuelle klinische Beurteilung und angemessene Indikationsstellung benötigt [101]. Entsprechend kontraindiziert kann die Untersuchung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bekannter Kontrastmittelallergie sein [94]. Auch zu beachten ist, dass die Vergleichbarkeit verschiedener CTP-Messungen eingeschränkt sein kann, beispielsweise durch unterschiedliche genutzte Softwareprogramme, Artefakte durch neu eingebrachtes Fremdmaterial und der Verteilung des Kontrastmittelbolus abhängig von der Herz-Kreislauf-Funktion [101]. Auch zu nennen ist, dass die seriellen CT-Perfusionen mit zusätzlichen Kosten, einem erhöhten logistischen Aufwand und erforderter Compliance des Personals der Intensivstationen einhergehen, da insbesondere der Transport eines intensivpflichtigen Patienten zum CT deutlich aufwändiger ist, als eine TCD-Sonographie, die direkt am Patientenbett durchgeführt werden kann.

Des Weiteren kann die Bildgebung falsch-positiv oder falsch-negativ ausfallen, bedingt durch andere Pathologien wie Ödeme oder Infektionen, welche die Perfusion beeinflussen können. Auch oben genannte Artefakte durch Fremdmaterialien wie Clips, Coils, eine EVD oder Messsonden können zu falsch negative Ergebnissen führen [104]. Ein weiterer Störfaktor kann eine Mittellinienverschiebung durch ein Ödem darstellen, wodurch eine kontralaterale Arterie abgedrückt werden könnte mit folglich verzögerter Anreicherung des Kontrastmittels.

Insgesamt waren 24 der 106 CT-Perfusionen in der Subpopulation richtig positiv. Allerdings waren ebenso 24 CT-Perfusionen falsch positiv, sodass in der Konsequenz unnötigerweise eine invasivere Diagnostik, die DSA, zum Ausschluss der Vasospasmen erfolgt ist.

Es gibt nichtsdestotrotz keine andere schnell verfügbare Möglichkeit, die Perfusion des gesamten Gehirnes vollständig zu beurteilen, außer mit der CT-Perfusion. In dieser Arbeit haben 21 % der Patienten von den seriellen Perfusionen profitiert, sodass trotz der zusätzlichen Belastungen der Personen die Anwendung des Schemas unter Beachtung des individuellen Risikoprofils erwogen werden sollte.

4.4. Limitierungen der Studie

Die größte Schwäche dieser Studie liegt im retrospektiven Design. Rückwirkend betrachtet war die Compliance auf der Intensivstation teilweise gering, sodass nur 66 der 203 Perfusionszeitpunkte der gesamten Kohorte bzw. 30 der 106 Perfusionszeitpunkte der Subpopulation exakt nach Schema an Tag 1, 5, 7 oder 10 nach dem Blutungsergebnis durchgeführt worden waren. Es konnten retrospektiv anhand der vorhandenen Daten nur 106 der 203 Perfusionszeitpunkte eine TCD-Untersuchung innerhalb von 24 Stunden vorher zugeordnet werden, sodass für die Frage nach dem Mehrwert zusätzlicher serieller CT-Perfusionen eine Subpopulation mit nur noch 29 statt 36 Patienten sowie nur 106 statt 203 Bildgebungen verwendet werden musste. Mit 36 eingeschlossenen Patienten und 29 in der Subpopulation war die Patientenpopulation insgesamt relativ klein.

Die verwendeten CTP-Protokolle waren teils unterschiedlich, da sich das Protokoll innerhalb des Zeitraums, aus welchem das Patientenkollektiv rekrutiert wurde, geändert hatte. Die befundende Neuroradiologin war zudem nicht komplett verblindet bezüglich der Diagnosen der Patienten und der Ergebnisse der DSA sowie MRT- und CT-Verlaufskontrollen. Darüber hinaus ist die DSA nur nach pathologischer CT-Perfusion durchgeführt worden und nicht bei denjenigen, bei welchen kein Perfusionsdefizit befunden worden ist, sodass wahrscheinlich falsch negative Ergebnisse der Perfusionsbildgebung zum Teil nicht erkannt worden sein könnten.

Auf der neurochirurgischen Intensivstation wurden nicht nur täglich TCDs durchgeführt, sondern auch anhand des invasiven Neuromonitorings Informationen über den ICP und Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes gewonnen. Beide können auf Störungen der Autoregulation oder Ischämien durch Vasospasmen Hinweise geben [135,136]. In der Konsequenz wurde eventuell auch auf dieser Grundlage die Indikation zur Durchführung einer

CT-Perfusion gestellt, sodass dies eine Störgröße in der Beurteilung des Mehrwertes zusätzlicher serieller CT-Perfusionen in dieser Studie darstellt.

4.5. Ausblick

Einen der limitierenden Faktoren des Einsatzes serieller CT-Perfusionen stellt die Strahlendosis dar. Diese kann durch eine Verminderung des Röhrenstromzeitproduktes (Einheit: mAs) auf Kosten der Strahlenqualität gesenkt werden [137]. Es zeigte sich hierzu, dass eine Reduktion des Röhrenstromzeitproduktes von 180mAs auf 72 mAs bei einer CT-Perfusion die Genauigkeit in der Diagnostik von Perfusionsdefiziten nach einer aSAB nicht verringert [138]. Da dieser Parameter im Rahmen unserer Studie im Mittel bei 102 mAs lag, besteht hiermit noch die Gelegenheit, die Strahlenbelastung zu verringern.

Anhand von Risikofaktoren, die für Vasospasmen prädisponieren, könnten Patienten im Vorhinein selektiert werden, ob ihr Risiko für die Entwicklung zerebraler Vasospasmen so hoch ist, dass man sie der Strahlendosis und dem Kontrastmittel aussetzen möchte. So hat sich gezeigt, dass junges Alter, weibliches Geschlecht, Rauchen sowie weitere leicht zu erfassende Faktoren wie Hypotension, akute Anämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie und eine Leukozytose das Risiko für das Auftreten von Vasospasmen im Verlauf einer aSAB erhöhen [68,139]. Des Weiteren kann auch die radiologische Einteilung der SAB in Fisher Grade zur Einschätzung der Gefahr einer Entwicklung von Vasospasmen genutzt werden, da beispielsweise ein Fisher Grad von 3 ein höheres Risiko trägt, als ein Fisher Grad 4 [37,136]. Eine schwere SAB mit einer Hunt und Hess Klasse von 4 oder 5 stellt auch einen Risikofaktor dar [63]. Eine weitere Überlegung in der Selektion von Patienten für serielle CT-Perfusionen wäre die Perfusionsbildgebung innerhalb der ersten 3 Tage nach der Blutung, da Patienten, die im Verlauf Vasospasmen entwickeln werden, häufig schon in diesem Zeitintervall Veränderungen im Perfusions-CT aufweisen [112]. Auch in der vorliegenden Studie wurden CTP innerhalb dieses frühen Zeitintervalls durchgeführt, eine Auswertung hinsichtlich der Vorhersagekraft für später auftretende Vasospasmen war jedoch nicht Bestandteil der Fragestellung dieser Arbeit. Auch Malinova et al. zeigten, dass frühe Perfusionsdefizite an Tag 3 nach der Blutung stark mit dem Auftreten einer DCI korrelieren, welche bekanntermaßen oft durch Vasospasmen bedingt ist [109].

Es gibt mittlerweile einfach anwendbare Modelle, anhand derer das Outcome nach einer aSAB abgeschätzt und Entscheidungen über Therapieoptionen getroffen werden können. Beispielsweise können anhand der SAFIRE Skala mit den 4 Variablen Alter, WFNS-Klassifikation, Aneurysma-Größe und Fisher Grad Patienten mit einer schlechten Prognose

gefiltert werden [140]. Diese Einschätzung könnte genutzt werden um zu entscheiden, welche Patienten der erhöhten Strahlenbelastung, sprich den seriellen CT-Perfusionen ausgesetzt werden.

Das Vasospasmus-Monitoring könnte zusätzlich durch die Implementierung eines invasiven Neuromonitorings bei Patienten mit einer schweren aSAB verbessert werden. Diese kann das Outcome der Patienten durch eine frühere Detektion der DCI, häufig bedingt durch Vasospasmen, potentiell verbessern [141]. Es wird in vielen Kliniken ohnehin schon routinemäßig bei Patienten mit einer schweren aSAB angewendet und schließt i.d.R. die Messung des intrakraniellen Druckes und der Oxygenierung des Hirngewebes mit ein, anhand dessen Störungen der Autoregulation erkannt werden können [32].

In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2019 werden serielle CT-Perfusionen insbesondere aufgrund der Strahlenbelastung als nicht sinnvoll bezeichnet [142]. Unter Verwendung eines CTP-Protokolls mit möglichst niedriger Strahlenbelastung sowie sorgfältiger individueller Auswahl der Patienten anhand des individuellen Risikoprofils für die Entwicklung zerebraler Vasospasmen und der Verträglichkeit des Kontrastmittels sollte aufgrund des in dieser Arbeit nachgewiesenen Mehrwertes zusätzlicher serieller CT-Perfusionen zum Vasospasmus-Monitoring der Einsatz dieses Schemas im klinischen Alltag dennoch erwogen werden.

Zukünftige Studien sollten prospektiv die Auswirkung serieller CT-Perfusionen auf die Detektion relevanter zerebraler Vasospasmen, Hirninfarkte sowie insbesondere das klinische Outcome der Patienten in einem idealerweise größeren Patientenkollektiv untersuchen und verifizieren. Zudem könnte prospektiv exakter beschrieben werden, ob die CT-Perfusionen allein zur Verlaufskontrolle mit der Frage nach Vasospasmus-verdächtigen Perfusionsdefiziten durchgeführt worden sind oder, ob eine CT-Perfusion ohnehin aufgrund von Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung, dem invasiven Neuromonitoring oder der TCD-Sonographie durchgeführt worden wäre.

5. Zusammenfassung

Zerebrale Vasospasmen bedingen eine hohe Mortalität und Morbidität nach initialem Überleben der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung [3]. Sie treten typischerweise im Zeitraum zwischen Tag 4 und 12 nach dem Blutungsergebnis auf und präsentieren sich in einer Verschlechterung des klinischen Zustandes sowie neu aufgetretenen fokalen Defiziten [60]. Insbesondere bei Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Subarachnoidalblutung intubiert, sediert und beatmet auf der neurochirurgischen Intensivstation liegen, ist die Diagnostik der Vasospasmen durch die fehlende neurologische Examination erschwert. Standard in der Diagnostik sind tägliche transkranielle Doppler-Sonographien [11]. Die Sensitivität dieser Untersuchung ist jedoch gering und stark Untersucher-abhängig [83]. In der Literatur wurde der Computertomographie-Perfusion eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Detektion zerebraler Vasospasmen nachgewiesen [106]. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob zu den täglichen transkraniellen Doppler-Sonographien zusätzlich durchgeführte serielle Computertomographie-Perfusionen im Zeitintervall der maximalen Inzidenz der Vasospasmen das Monitoring zerebraler Vasospasmen bereichern und somit das Outcome der Patienten potentiell verbessern. Des Weiteren war der als robust zu berechnen geltende Perfusionsparameter Tmax noch nicht validiert für die Detektion zerebraler Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung mittels Computertomographie-Perfusion, sodass ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, zu eruieren, welcher Tmax-Schwellenwert die höchste diagnostische Genauigkeit aufweist.

Um dies zu beantworten wurden retrospektiv 36 Patienten eingeschlossen, welche aufgrund einer schweren aneurysmatischen Subarachnoidalblutung intubiert, sediert und beatmet auf der neurochirurgischen Intensivstation lagen. Bei diesen Patienten wurden neben täglichen transkraniellen Doppler-Sonographien an den standardisierten Tagen 1, 5, 7 und 10 nach dem Blutungsergebnis Computertomographie-Perfusionen durchgeführt mit der Frage nach neu aufgetretenen Vasospasmus-verdächtigen Perfusionsdefiziten. Als Diagnosekriterien wurden neue oder residuelle Vasospasmen in der digitalen Subtraktionsangiographie sowie neue Infarkte in den kranialen Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie-Verlaufskontrollen herangezogen.

Sowohl deskriptiv als auch in der ROC-Analyse und im McNemar-Test zeigte sich, dass durch zusätzliche serielle Computertomographie-Perfusionen signifikant mehr zerebrale Vasospasmen detektiert werden können als allein mittels transkranieller Dopplersonographie

($p = 0,008$). 9 von 25 Vasospasmen (36%) bei 21 % der Patienten sind nur durch die zusätzlichen Computertomographie-Perfusionen erkannt worden.

Der Tmax-Schwellenwert mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit ist $T_{max} > 4$ Sekunden (Sensitivität = 0,93, Spezifität = 0,8, AUC = 0,86, Negativ prädiktiver Wert = 0,99). Er ist der Genauigkeit der transkraniellen Doppler-Sonographie deutlich überlegen (Sensitivität = 0,6, Spezifität = 0,63, AUC = 0,62).

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass zusätzliche standardisierte Computertomographie-Perfusionen im Zeitraum der maximalen Inzidenz zerebraler Vasospasmen das Monitoring verbessern und eine frühere prognoseverbessernde Therapie ermöglichen. Dem gegenüberzustellen ist eine vermehrte Belastung mit Kontrastmittel und ionisierender Strahlung sowie erhöhte Kosten und ein vermehrter logistischer Aufwand.

6. Literaturverzeichnis

1. Chugh C, Agarwal H (2019): Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: Review of literature and the management approach. *Neurology India*. 67(1):185.
2. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T (2016): Cerebral vasospasm: a review. *Can J Neurol Sci*. 43(1):15–32.
3. Dorsch NW, King MT (1994): A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1(1):19–26.
4. Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D, López I, Hernández-Curiel B (2012): Endovascular treatment: balloon angioplasty versus nimodipine intra-arterial for medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Endovascular Surg*. 46(6):460–5.
5. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A (2019): Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 76(5):588–97.
6. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE (2007): Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(12):1365–72.
7. Macdonald RL, Schweizer TA (2017): Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 389(10069):655–66.
8. Suarez JI (2015): Diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 21(5):1263.
9. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ (2007): Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 369(9558):306–18.
10. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI (2003): Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 34(6):1375–81.
11. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology (2012): Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke*. 43(6):1711–37.
12. Huang J, van Gelder JM (2002): The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 51(5):1101–7.
13. Huang H, Lai LT (2020): Incidence and case-fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia, 2008–2018. *World Neurosurg*. 144:e438–46.
14. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R (2000): A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 31(5):1054–61.

15. Øie LR, Solheim O, Majewska P, Nordseth T, Müller TB, Carlsen SM, Jensberg H, Salvesen Ø, Gulati S (2020): Incidence and case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage admitted to hospital between 2008 and 2014 in Norway. *Acta Neurochir (Wien)*. 162(9):2251–9.
16. Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, Müller TB, Lindekleiv H, Ingebrigtsen T, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen M-L, Vik A, Romundstad PR (2011): Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology*. 77(20):1833–9.
17. Fischer T, Johnsen SP, Pedersen L, Gaist D, Sørensen HT, Rothman KJ (2005): Seasonal variation in hospitalization and case fatality of subarachnoid hemorrhage – a nationwide danish study on 9,367 patients. *Neuroepidemiology*. 24(1–2):32–7.
18. Gerner ST, Reichl J, Custal C, Brandner S, Eyüpoglu IY, Lücking H, Hölter P, Kallmünzer B, Huttner HB (2020): Long-term complications and influence on outcome in patients surviving spontaneous subarachnoid hemorrhage. *CED*. 49(3):307–15.
19. Rollnik JD, Adner A (2020): Neuropsychologische Langzeitfolgen und Teilhabestörungen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB). *Fortschr Neurol Psychiatr*. 88(1):33–9.
20. Al-Khindi Timour, Macdonald R, Loch, Schweizer Tom A (2010): Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 41(8):e519–36.
21. Passier PECA, Visser-Meily JMA, Zandvoort MJE van, Post MWM, Rinkel GJE, Heugten C van (2010): Prevalence and determinants of cognitive complaints after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CED*. 29(6):557–63.
22. Western E, Sorteberg A, Brunborg C, Nordenmark TH (2020): Prevalence and predictors of fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 162(12):3107–16.
23. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM, Sivilotti MLA (2016): Spontaneous subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis describing the diagnostic accuracy of history, physical examination, imaging, and lumbar puncture with an exploration of test thresholds. *Acad Emerg Med*. 23(9):963–1003.
24. Dubosh Nicole M., Bellolio M. Fernanda, Rabinstein Alejandro A., Edlow Jonathan A (2016): Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 47(3):750–5.
25. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, Sutherland J, Worster A, Hohl C, Lee JS, Eisenhauer MA, Mortensen M, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Wells GA (2011): Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 343:d4277.
26. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger H-J (2017): Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. 114(13):226–36.
27. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, Montanera W, Marotta TR, Bharatha A, Effendi K, Schweizer TA (2014): Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care*. 18(6):557.
28. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, European Stroke Organization (2013): European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 35(2):93–112.

29. Chaudhary SR, Ko N, Dillon WP, Yu MB, Liu S, Criqui GI, Higashida RT, Smith WS, Wintermark M (2008): Prospective evaluation of multidetector-row CT angiography for the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage: a comparison with digital subtraction angiography. *Cerebrovasc Dis.* 25(1–2):144–50.
30. Maher Monica, Schweizer Tom A., Macdonald R. Loch (2020): Treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 51(4):1326–32.
31. Harrington D, Boxt L, Murray P (1982): Digital subtraction angiography: overview of technical principles. *American Journal of Roentgenology.* 139(4):781–6.
32. Francoeur CL, Mayer SA (2016): Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 20(1):277.
33. Marcolini E, Hine J (2019): Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *West J Emerg Med.* 20(2):203–11.
34. Hunt WE, Hess RM (1968): Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 28(1):14–20.
35. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA (2015): Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care.* 19(1):309.
36. Rosen DS, MacDonald RL (2005): Subarachnoid hemorrhage grading scales. *Neurocrit Care.* 2(2):110–8.
37. van der Steen WE, Leemans EL, van den Berg R, Roos YBWEM, Marquering HA, Verbaan D, Majoei CBLM (2019): Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 61(3):247–56.
38. Broderick JP, Adeoye O, Elm J (2017): Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials. *Stroke.* 48(7):2007–12.
39. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, Rinkel GJ (2018): Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD003085.
40. Armoiry X, Turjman F, Hartmann DJ, Sivan-Hoffmann R, Riva R, Labeyrie PE, Aulagner G, Gory B (2016): Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the WEB device: a systematic review of clinical outcomes. *American Journal of Neuroradiology.* 37(5):868–72.
41. Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, Abiko M, Ishii D, Oshita J, Okazaki T, Sakamoto S, Kurogi R, Iihara K, Nishimura K, Morita A, Fushimi K, Yasunaga H, Kurisu K (2020): In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 43(2):655–67.
42. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J (2017): Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2017:8584753.
43. Di Russo P, Di Carlo DT, Lutenberg A, Morganti R, Evins AI, Perrini P (2020): Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* 64(2):181–9.

44. Demircil BT, Tugcu B, Postalci L, Guclu G, Dalgic A, Oral Z (2003) Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg.* 46(6):344–8.

45. Roos YB, de Haan RJ, Beenens LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M (2000): Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68(3):337–41.

46. Olsen MH, Orre M, Leisner ACW, Rasmussen R, Bache S, Welling K-L, Eskesen V, Møller K (2019): Delayed cerebral ischaemia in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Functional outcome and long-term mortality. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 63(9):1191–9.

47. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS (2012): Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth.* 109(3):315–29.

48. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YBWEM (2010): Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 41(10):2391–5.

49. Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijssdijk M, Velthuis BK, Frijns Catharine J.M., Rinkel Gabriel J.E., van der Schaaf Irene C (2010): Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 41(9):1927–32.

50. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, Boogaarts HD, Steiger H-J, Petridis AK, Kamp MA (2018): An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 41(4):917–30.

51. Dankbaar JW, Rijssdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE (2009): Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 51(12):813–9.

52. Vergouwen MDI, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011): Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care.* 15(2):308–11.

53. Foreman B (2016): The pathophysiology of delayed cerebral ischemia. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 33(3):174–82.

54. Geraghty JR, Testai FD (2017): Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 19(12):50.

55. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, Vergouwen MDI (2014): Ct perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 34(2):200–7.

56. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE, van der Schaaf IC (2009): Diagnosing delayed cerebral ischemia with different ct modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*. 40(11):3493–8.

57. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirolos R, Menon DK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ (2014): The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(12):1343–53.

58. Daou BJ, Koduri S, Thompson BG, Chaudhary N, Pandey AS (2019): Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 25(10):1096–112.

59. Biller J, Godersky JC, Adams HP (1988): Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 19(10):1300–5.

60. Heros RC, Zervas NT, Varsos V (1983): Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An update. *Annals of Neurology*. 14(6):599–608.

61. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL (2011): Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke*. 42(4):924–9.

62. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC (1987): Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke*. 18(2):365–72.

63. Mijiti M, Mijiti P, Axier A, Amuti M, Guohua Z, Xiaojiang C, Kadeer K, Xixian W, Geng D, Maimaitili A (2016): Incidence and predictors of angiographic vasospasm, symptomatic vasospasm and cerebral infarction in Chinese patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 11(12):e0168657.

64. Ditz C, Leppert J, Neumann A, Krajewski KL, Gliemroth J, Tronnier VM, Küchler J (2020): Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: angiographic pattern and its impact on the clinical course. *World Neurosurgery*. 138:e913–21.

65. Hou J, Zhang JH (2013): Does prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage improve clinical outcome? *No. Stroke*. 44(6 Suppl 1):S34–36.

66. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL (2011): Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 42(4):919–23.

67. Rao GSU, Muthuchellappan R (2016): Cerebral vasospasm: current understanding. *Current Opinion in Anesthesiology*. 29(5):544–51.

68. Darkwah Oppong M, Iannaccone A, Gembruch O, Pierscianek D, Chihi M, Dammann P, König A, Müller O, Forsting M, Sure U, Jabbarli R (2018): Vasospasm-related complications after subarachnoid hemorrhage: the role of patients' age and sex. *Acta Neurochir (Wien)*. 160(7):1393–400.

69. Reynolds RA, Amin SN, Jonathan SV, Tang AR, Lan M, Wang C, Bastarache JA, Ware LB, Thompson RC (2020): Hyperoxemia and cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 35(1):30–38.

70. Diringer MN, Zazulia AR (2017): Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: strategies for preventing vasospasm in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 38(6):760–7.

71. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL (2011): 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.* 31(6):1443–51.

72. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P (1989): Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 298(6674):636–42.

73. Washington CW, Zipfel GJ, The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011): Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: A review and assessment of the literature. *Neurocrit Care.* 15(2):312.

74. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH (2005): Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.* 56(4):633–54; discussion 633–654.

75. Svirid GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W (2006): Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 59(2):319–25.

76. Wilson CD, Shankar JJS (2014): Diagnosing vasospasm after subarachnoid hemorrhage: cta and ctp. *Can J Neurol Sci.* 41(3):314–9.

77. Robba C, Taccone FS (2019): How I use transcranial Doppler. *Crit Care.* 23(1):420.

78. Hakimi R, Alexandrov AV, Garami Z (2020): Neuro-ultrasonography. *Neurol Clin.* 38(1):215–29.

79. D'Andrea A, Conte M, Scarafio R, Riegler L, Cocchia R, Pezzullo E, Cavallaro M, Carbone A, Natale F, Russo MG, Gregorio G, Calabro R (2016): Transcranial doppler ultrasound: physical principles and principal applications in neurocritical care unit. *J Cardiovasc Echogr.* 26(2):28–41.

80. Bonow RH, Young CC, Bass DI, Moore A, Levitt MR (2019): Transcranial doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care. *Neurosurg Focus.* 47(6):E2.

81. Samagh N, Bhagat H, Jangra K (2019): Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 35(1):12–8.

82. Nicoletto HA, Burkman MH (2009): Transcranial Doppler series part II: performing a transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 49(1):14–27.

83. van der Harst JJ, Luijckx G-JanR, Elting JWJ, Bokkers RPH, van den Bergh WM, Eshghi OS, Metzemaekers JDM, Groen RJM, Mazuri A, van Dijk JMC, Uyttenboogaart M (2019): Transcranial Doppler versus ct-angiography for detection of cerebral vasospasm in relation to delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective single-center cohort study. *Crit Care Explor.* 1(1).

84. Sharma S, Lubrica RJ, Song M, Vandse R, Boling W, Pillai P (2020): The role of transcranial Doppler in cerebral vasospasm: A literature review. *Acta Neurochir Suppl.* 127:201–5.

85. Mastantuono J-M, Combescure C, Elia N, Tramèr MR, Lysakowski C (2018): Transcranial Doppler in the Diagnosis of cerebral vasospasm: an updated meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 46(10):1665–72.
86. Vora Y, Suarez-Almazor M, Steinke D, Martin M, Findlay J (1999): Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 44(6):1237–47.
87. Grosset D G, Straiton J, du Trevou M, Bullock R (1992): Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 23(5):674–9.
88. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD (2008): Cerebral perfusion ct: technique and clinical applications. *J Neuroradiol*. 35(5):253–60.
89. Mazzei MA, Preda L, Cianfoni A, Volterrani L (2015): Ct perfusion: technical developments and current and future applications. *Biomed Res Int*. 2015:397521.
90. Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, Sindel T, Tuncer R (2009): CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology*. 51(2):85–93.
91. Dolatowski K, Malinova V, Frölich AMJ, Schramm R, Haberland U, Klotz E, Mielke D, Knauth M, Schramm P (2014): Volume perfusion ct(vpct) for the differential diagnosis of patients with suspected cerebral vasospasm: qualitative and quantitative analysis of 3D parameter maps. *Eur J Radiol*. 83(10):1881–9.
92. Moftakhar R, Rowley HA, Turk A, Niemann DB, Kienitz BA, Van Gomple J, Başkaya MK (2006): Utility of computed tomography perfusion in detection of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 21(3):E6.
93. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, Glenn TC, Grandin CB, Pedraza S, Soustiel J-F, Nariai T, Zaharchuk G, Caillé J-M, Dousset V, Yonas H (2005): Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*. 36(9):e83-99.
94. Lad SP, Guzman R, Kelly ME, Li G, Lim M, Lovbald K, Steinberg GK (2006): Cerebral perfusion imaging in vasospasm. *Neurosurgical Focus*. 21(3):1–9.
95. Krishnan P, Murphy A, Aviv RI (2017): Ct-based techniques for brain perfusion. *Top Magn Reson Imaging*. 26(3):113–9.
96. Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN (2005): Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery*. 56(2):304–17.
97. Ferreira RM, Lev MH, Goldmakher GV, Kamalian S, Schaefer PW, Furie KL, Gonzalez RG, Sanelli PC (2010): Arterial Input Function Placement for Accurate CT Perfusion Map Construction in Acute Stroke. *AJR Am J Roentgenol*. 194(5):1330–6.
98. Niesten JM, van der Schaaf IC, Riordan AJ, de Jong HWAM, Mali WPTM, Velthuis BK (2013): Optimisation of vascular input and output functions in CT-perfusion imaging using 256(or more)-slice multidetector CT. *Eur Radiol*. 23(5):1242–9.

99. van der Schaaf I, Vonken E-J, Waaijer A, Velthuis B, Quist M, van Osch T (2006): Influence of partial volume on venous output and arterial input function. *AJNR Am J Neuroradiol.* 27(1):46–50.

100. Wing SC, Markus HS. Interpreting CT perfusion in stroke (2019): *Pract Neurol.* 19(2):136–42.

101. Cianfoni A, Colosimo C, Basile M, Wintermark M, Bonomo L (2007): Brain perfusion ct: principles, technique and clinical applications. *Radiol Med.* 112(8):1225–43.

102. Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsioris AJ, Comunale J, Sanelli PC (2011): Role of ct perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging Med.* 3(3):287–97.

103. Wintermark M., Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda Carissa, Serena Joaquin, Schaaf Irene van der, Waaijer Annet, Anderson James, Nesbit Gary, Gabriely Igal, Medina Victoria, Quiles Ana, Pohlman Scott, Quist Marcel, Schnyder Pierre, Bogousslavsky Julien, Dillon William P., Pedraza Salvador (2006): Perfusion-ct assessment of infarct core and penumbra. *Stroke.* 37(4):979–85.

104. Sun H, Zhang H, Ma J, Liu Y, You C (2014): Evaluating the diagnostic accuracy of ct perfusion in patients with cerebral vasospasm after aneurysm rupture: a meta-analysis. *Turk Neurosurg.* 24(5):757–62.

105. Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, Sindel T, Tuncer R (2008): CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology.* 51(2):85.

106. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, Johnson CE, Comunale JP, Sanelli P (2010): Diagnostic accuracy of ct angiography and ct perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31(10):1853–60.

107. Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, Lau BC, Chaudhary S, Liu S, Yu M, Fitch M, Chien JD, Higashida RT, Ko NU (2008): Visual grading system for vasospasm based on perfusion ct imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion ct. *CED.* 26(2):163–70.

108. Killeen RP, Mushlin AI, Johnson CE, Comunale JP, Tsioris AJ, Delaney H, Dunning A, Sanelli PC (2011): Comparison of ct perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia. *Acad Radiol.* 18(9):1094–100.

109. Malinova V, Tsogkas I, Behme D, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D (2020): Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by ct perfusion. *Neurosurg Rev.* 43(2):581–7.

110. Sun H, Zhang H, Ma J, Liu Y, Wang K, You C (2013): Accuracy of computed tomography perfusion in detecting delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology India.* 61(5):507.

111. Othman AE, Afat S, Nikoubashman O, Müller M, Schubert GA, Bier G, Brockmann MA, Wiesmann M, Brockmann C (2016): Volume perfusion ct imaging of cerebral vasospasm: diagnostic performance of different perfusion maps. *Neuroradiology.* 58(8):787–92.

112. Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M, Cayci Z, Ugorec I, Rosengart A (2011): Using ct perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. *Neuroradiology*. 53(6):425–34.

113. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP (2006): Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion ct and ct angiography on diagnosis and management. *American Journal of Neuroradiology*. 27(1):26–34.

114. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A (2010): The physiological significance of the time-to-maximum (tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke*. 41(6):1169–74.

115. Turowski B, Haenggi D, Wittsack J, Beck A, Moedder U (2007): Die zerebrale Perfusions-Computertomografie beim Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung: Diagnostischer Wert der MTT. *Rofo*. 179(8):847–54.

116. Man F, Patrie JT, Xin W, Zhu G, Hou Q, Michel P, Eskandari A, Jovin T, Xian J, Wang Z, Wintermark M (2015): Delay-sensitive and delay-insensitive deconvolution perfusion-ct: similar ischemic core and penumbra volumes if appropriate threshold selected for each. *Neuroradiology*. 57(6):573–81.

117. Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, Thijs V, Lemmens R, Albers GW, Lansberg MG (2017): A comparison of relative time to peak and tmax for mismatch-based patient selection. *Front Neurol*. 8:539.

118. Pennig L, Thiele F, Goertz L, Laukamp KR, Perkuhn M, Kabbasch C, Schlamann M, Fink GR, Borggrefe J (2020): Comparison of accuracy of arrival-time-insensitive and arrival-time-sensitive ctp algorithms for prediction of infarct tissue volumes. *Sci Rep*. 10(1):9252.

119. Cremers CHP, Dankbaar JW, Vergouwen MDI, Vos PC, Bennink E, Rinkel GJE, Velthuis BK, van der Schaaf IC (2015): Different ct perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 57(5):469–74.

120. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW (2009): Optimal tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 40(2):469–75.

121. Athar MK, Levine JM (2009): Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 9(1):37–43.

122. Firlik AD, Kaufmann AM, Jungreis CA, Yonas H (1997): Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 86(5):830–9.

123. Khatri R, Memon MZ, Zacharatos H, Taqui AM, Qureshi MH, Vazquez G, Suri MFK, Rodriguez GJ, Tummala RP, Ezzeddine MA, Qureshi AI (2011): Impact of percutaneous transluminal angioplasty for treatment of cerebral vasospasm on subarachnoid hemorrhage patient outcomes. *Neurocrit Care*. 15(1):28–33.

124. Umeoka K, Kominami S, Mizunari T, Murai Y, Kobayashi S, Teramoto A (2011): Cerebral artery restenosis following transluminal balloon angioplasty for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2:43.

125. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S, Hardas S, Deveikis JP, Harrigan MR, Kumar G (2018): Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 10(4):380–7.

126. Weiss M, Conzen C, Mueller M, Wiesmann M, Clusmann H, Albanna W, Schubert GA (2019): Endovascular rescue treatment for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage is safe and effective. *Front Neurol*. 10:136.

127. Kunze E, Pham M, Raslan F, Stetter C, Lee J-Y, Solymosi L, Ernestus R-I, Vince GH, Westermaier T (2012): Value of perfusion ct, transcranial doppler sonography, and neurological examination to detect delayed vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Radiol Res Pract*. 2012:231206.

128. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, Bajjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA (2008): Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 109(6):1052–9.

129. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, Fernandez L, Claassen J, Seder D, Lee K, Bajjatia N, Connolly ES, Mayer SA (2009): Transcranial doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 65(2):316–24.

130. D’Souza S (2015): Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 27(3):222–40.

131. Ditz C, Hartlieb M, Neumann A, Machner B, Schacht H, Krajewski KL, Leppert J, Tronnier VM, Küchler J (2021): Routine use of perfusion computed tomography for the detection of delayed cerebral ischemia in unconscious patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir*. 163(1):151–60.

132. Lysakowski C., Walder B., Costanza M. C., Tramèr M. R (2001): Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm. *Stroke*. 32(10):2292–8.

133. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE (2009): Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 8(7):635–42.

134. Döring K, Mielke D, Moerer O, Stamm G, Karsch S, Psychogios M-N, Rohde V, Malinova V (2021): Radiation exposure in the acute phase after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the era of ct perfusion. *Clin Neuroradiol*. 32(1):123-132.

135. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL (2016): The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 20:21.

136. Rouanet C, Silva GS (2019): Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 77(11):806–14.

137. Goldman LW (2007): Principles of ct: radiation dose and image quality. *J Nucl Med Technol*. 35(4):213–25.

138. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Müller M, Thierfelder KM, Brockmann MA, Nikolaou K, Wiesmann M, Kim JH, Othman AE (2018): Diagnostic accuracy of simulated low-dose

perfusion ct to detect cerebral perfusion impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis. *Radiology*. 287(2):643–50.

139. Rumalla K, Lin M, Ding L, Gaddis M, Giannotta SL, Attenello FJ, Mack WJ (2021): Risk factors for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study of 8346 patients. *World Neurosurg*. 145:e233–41.

140. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, Veeger Nic J.G.M., Metzemaekers JDM, Molyneux Andrew J., Groen Rob J.M., van Dijk J. Marc C (2019): Prediction of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 50(4):837–44.

141. Veldeman M, Albanna W, Weiss M, Conzen C, Schmidt TP, Schulze-Steinen H (2020): Invasive neuromonitoring with an extended definition of delayed cerebral ischemia is associated with improved outcome after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 1(aop):1–8.

142. Müller D, Müller O (2019): Neurointensivmedizin: aneurysmatische Subarachnoidalblutung – State of the Art. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 87(3):192-204.

Veröffentlichung

56. Jahrestagung der DGNR e.V. 06.10. bis 08.10.2021

Donnerstag, 7. Oktober 2021 Special Focus Vasospasmus

Vorsitz: Karl-Titus Hoffmann (Leipzig); Franziska Dorn (Bonn)

Präsentationszeit/-tag: 07.10.2021 12:25 - 12:30

Präsentationstitel: Serielle CT Perfusion zum Vasospasmus-Monitoring bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Referent: Ole Bettinger

Raum: Rosensaal / Studio 1

Abstract:

[28] Serielle CT Perfusion zum Vasospasmus-Monitoring bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Ole Bettinger¹, Nikolas Hagen², Charlotte Flüh², Friederike Austein¹, Olav Jansen¹, Naomi Larsen¹

¹*Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland*

²*Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland*

Hintergrund: Zerebrale Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Bei beatmeten Patienten stützt sich das Monitoring hauptsächlich auf die transkranielle Dopplersonographie (TCD). Ziel dieser Studie war die Evaluation zusätzlich durchgeföhrter serieller CT Perfusionen hinsichtlich eines diagnostischen Mehrwerts für die Detektion von Vasospasmen.

Methoden: Retrospektiv wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen gemäß der klinikeigenen SOP zusätzlich zur täglichen TCD eine CTP an standardisierten Tagen nach SAB (1, 5, 7, 10) durchgeführt wurde. Die Sensitivität und Spezifität der TCD und des CTP-Parameters Tmax mit 4 Schwellenwerten (4s, 6s, 8s, und 10s) wurden berechnet, und die beiden Monitoringmethoden TCD alleine versus TCD + CTP verglichen. Als Goldstandard diente die DSA und CT- oder MR-Verlaufskontrollen.

Ergebnisse: 29 Patienten mit insgesamt 106 Perfusionszeitpunkten entsprachen den Einschlusskriterien. An 25/106 Messzeitpunkten bei 10/29 Patienten lagen Vasospasmen vor. Durch die seriellen CTPs wurden 9/25 Vasospasmen (36%) bei 6/29 Patienten detektiert, die im TCD-Monitoring nicht erkannt wurden. TCD zeigte eine Sensitivität von 0,6 und Spezifität von 0,63 (AUC 0,615). Tmax >4s wies eine Sensitivität von 0,927 und Spezifität von 0,8 auf (AUC 0,863), Tmax >6s eine Sensitivität von 0,439 und Spezifität von 0,975 (AUC 0,707). Die kombinierte Monitoringmethode TCD + CTP wies eine signifikant bessere Detektion von Vasospasmen auf im Vergleich zu TCD alleine ($P = 0,008$).

Diskussion: TCD zeigt in dieser Studie eine mit vormals publizierten Daten vergleichbare geringe Sensitivität¹. Die Erweiterung des Monitorings um serielle CTPs in der Phase mit der höchsten Vasospasmus-Inzidenz erhöht die diagnostische Genauigkeit signifikant, geht aber mit einer erhöhten Dosis ionisierender Strahlung einher.

Fazit: Das Monitoring mit TCD und serieller CTP detektiert signifikant mehr Vasospasmen als TCD alleine und kann das Outcome schwerbetroffener SAB-Patienten potentiell verbessern. Der Schwellenwert Tmax >4s liefert die höchste diagnostische Genauigkeit.

Quellenangaben:

1 Lysakowski C, Walder B, Costanza MC et al. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001;32:2292-8.

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Olav Jansen (Klinik für Radiologie und Neuroradiologie) für die Ermöglichung dieser Dissertation und Annahme als Doktoranden. Ebenso Dank verpflichtet bin ich Dr. med. Friederike Austein, welche mich zu Beginn der Promotion als Assistenzärztin betreut und bei den ersten Schritten der Ausarbeitung eines Teils der Fragestellung und deren Beantwortung unterstützt hat.

Mein herzlichster Dank gebührt PD Dr. med. Naomi Larsen (Geschäftsführende Oberärztin, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie), welche mich nach dem Wechsel von Dr. Austein ans Universitäts-Klinikum Eppendorf betreut hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand sowie durch persönliche Einsatzbereitschaft und hilfreiche Anregungen das Fortführen und Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht hat. Insbesondere durch die Unterstützung bei der retrospektiven Auswertung der CT-Perfusionen, MRTs, CTs und DSAs hat sie die Beantwortung der Fragestellungen erst ermöglicht.

Vielen Dank an PD Dr. med. Charlotte Flüh (Leitende Oberärztin, Klinik für Neurochirurgie) und Nikolas Hagen (Doktorand, Klinik für Neurochirurgie) für einen produktiven fachlichen Austausch, Anregungen sowie die zur Verfügung Stellung der Daten der TCDs von der neurochirurgischen Intensivstation.

Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie bedanken, die mir zu jeder Zeit einen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt haben.

Schließlich gilt mein Dank insbesondere meiner Familie, die mir von Beginn an immer unterstützend zur Seite stand.