



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktorin: Prof. Dr. med. Naureen Keric

---

**Der Einfluss der Vasopressortherapie auf verzögerte  
zerebrale Ischämien und das Outcome bei Patienten mit  
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– **Aus der Sektion Medizin** –

Vorgelegt von  
**Niclas Hinselmann**  
aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Ditz

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Georg Royl

2. Berichterstatter/-in: Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Meier

Tag der mündlichen Prüfung: Lübeck, den 02.04.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.04.2025

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

# Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
CBF	cerebral blood flow (dt.: zerebraler Blutfluss)
cCT	craniale Computertomographie
CI	confidence interval (dt.: Konfidenzintervall)
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CPP	cerebral perfusion pressure (dt.: zerebraler Perfusionsdruck)
CT-A	CT-Angiographie
CT-P	CT-Perfusion
CVS	cerebral vasospasm (dt.: zerebrale Vasospasmen)
DCI	delayed cerebral ischemia (dt.: verzögerte zerebrale Ischämie)
dl	Deziliter
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
dt.	deutsch
EBI	Early-Brain-Injury (dt.: frühe Hirnschädigung)
engl.	englisch
eVD	externe Ventrikeldrainage
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	hour (dt.: Stunde)
Hb	Hämoglobinwert
i. e. L.	in erster Linie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Health Problems, 10 <sup>th</sup> revision
ICP	intracranial pressure (dt.: intrakranieller Druck)
IH	induzierte Hypertonie
kgKG	Kilogramm-Körpergewicht
lat.	lateinisch
LD	Lumbaldrainage
MAD	mittlere arterielle (Blut-)Druck

min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule, Torr (Druckeinheit)
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NEE	Norepinephrin equivalent
NEES	Norepinephrin equivalent Score
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OR	odds ratio (dt.: Quotenverhältnis)
PaO <sub>2</sub>	arterial partial pressure of oxygen (dt.: arterieller Sauerstoffpartialdruck)
Pl.	Plural
PTA	percutaneous transluminal angioplasty
PtiO <sub>2</sub>	partial pressure of brain tissue oxygen (dt.: Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes)
ROC	receiver-operating-characteristic (dt.: Operationscharakteristik)
SD	standard deviation (dt.: Standardabweichung)
sinng.	sinngemäß
sog.	sogenannt
TCD	Transkranielle-Dopplersonographie
U	Unit (dt.: Einheit)
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
z. B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

*In der vorliegenden Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, im Sinne der besseren Lesbarkeit in der maskulinen Form angeführt („Patienten“ anstelle von „Patientinnen und Patienten“). Die Verwendung der männlichen Form soll als geschlechtsunabhängig verstanden werden.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>7</b>
1.1	HINTERGRUND	7
1.2	ANEURYSMATISCHE SUBARACHNOIDALBLUTUNG	8
1.2.1	<i>Definition und klinisches Bild</i>	8
1.2.2	<i>Klassifikationen</i>	9
1.2.3	<i>Epidemiologie und Risikofaktoren</i>	10
1.2.4	<i>Diagnostik und Behandlung</i>	11
1.3	SEKUNDÄRE KOMPLIKATIONEN	13
1.3.1	<i>Verzögerte zerebrale Ischämie – DCI</i>	14
1.3.2	<i>Zerebrale Vasospasmen – CVS</i>	16
1.4	HÄMODYNAMIK UND VASOPRESSORTHERAPIE	17
1.4.1	<i>Hämodynamische Therapie</i>	17
1.4.2	<i>Vasopressortherapie</i>	17
1.5	FRAGESTELLUNGEN	19
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>20</b>
2.1	STUDIENDESIGN UND DATENERHEBUNG	20
2.2	KLINIKINTERNE STANDARDBEHANDLUNG	21
2.3	STATISTISCHE ANALYSE	22
2.4	NOREPINEPHRIN EQUIVALENT SCORE – NEES	23
2.5	OUTCOME PARAMETER	24
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
3.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	26
3.2	TRENNWERT DES NEES	27
3.3	DCI UND VASOSPASMEN	27
3.4	DCI-ASSOZIIERTE INFARKTE	29
3.5	FUNKTIONELLES OUTCOME	29
3.5.1	<i>Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem ungünstigen funktionellen Outcome (mRS 4–6)</i>	30
3.6	VASOPRESSORTHERAPIE	31
3.6.1	<i>Signifikanter Zusammenhang mit dem NEES</i>	31
3.6.2	<i>Zeitlicher Verlauf des mittleren NEES</i>	34
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>35</b>
4.1	HÄMODYNAMISCHE INSTABILITÄT UND VASOPRESSORTHERAPIE	35
4.2	DIE PATHOPHYSIOLOGISCHEN MECHANISMEN DER SUBAKUTEN PHASE	39
4.3	VASOPRESSOREN ALS POTENZIELLE VERSTÄRKER DER PROISCHÄMISCHEN KASKADEN	41
4.4	DAS OUTCOME NACH ASAB UND DIE ABHÄNGIGKEIT DER VASOPRESSOREN-WAHL	43
4.5	LIMITATIONEN UND AUSBLICK	45

<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>68</b>

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Hintergrund

Das klinische Outcome bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) ist trotz wesentlicher Fortschritte in sowohl der Behandlung der ursächlichen Hirnaneurysmata als auch der intensivmedizinischen Therapie über die letzten Jahrzehnte weiterhin als ungünstig einzustufen [79, 119]. Wird die initiale Blutungssituation überlebt, kann es auch im weiteren Verlauf der Erkrankung zu schweren Komplikationen kommen, die mit hochgradigen Behinderungen als Langzeitfolge einhergehen können [38, 77, 154]. Bei einem mittleren Erkrankungsalter in der sechsten Lebensdekade bedeutet dies einen hohen Verlust an produktiven Lebensjahren [118]. Langzeit-Rehabilitationen, Unterbringungen in Pflegeeinrichtungen mit entsprechend hohem Leidensdruck der Patienten und ihren Angehörigen sowie hohe sozioökonomische Kosten sind die Folge [128, 142, 150]. Zu den prognoserelevantesten Komplikationen der aSAB zählt die verzögerte zerebrale Ischämie (DCI, engl.: delayed cerebral ischemia) [53]. Beschrieben werden damit zerebrale Minderperfusionsereignisse, die sich typischerweise zwischen dem vierten und 14. Tag nach dem initialen Blutungsereignis zeigen und zu plötzlich auftretenden, potenziell reversiblen, neurologischen Defiziten führen können. Ohne eine zügige und wirksame Behandlung können sich irreversible Hirninfarkte mit ggf. bleibenden neurologischen Einschränkungen ausbilden [31]. Neben der prophylaktischen Gabe des Kalziumantagonisten Nimodipin wird in der intensivmedizinischen Therapie die Aufrechterhaltung eines adäquaten mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) empfohlen, um einer zerebralen Minderperfusion vorzubeugen [74]. Bei Vorliegen einer DCI wird zudem eine sog. induzierte Hypertonie (IH) mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 160 und 180 mmHg angestrebt [36, 59, 66]. Hierzu erfolgt die Gabe von kreislaufunterstützenden Medikamenten, welche den Blutdruck auf ein definiertes Ziel-Niveau anheben, um eine ausreichende Hirnperfusion zu erhalten und so der DCI entgegenzuwirken [14, 32]. Insbesondere bei klinisch schwer betroffenen und tief sedierten Patienten sind häufig sehr hohe Vasopressordosen erforderlich, um den erforderlichen Zielblutdruck zu erreichen. Die hochdosierte Vasopressortherapie ist jedoch auch mit relevanten Risiken und schweren Endorganschäden assoziiert [75, 102, 131, 162]. Zudem gibt es Hinweise in der Literatur, dass ein hochdosierter Einsatz von Vasopressoren die zerebrale Mikrozirkulationsstörung nach einer aSAB verschlimmern kann [9]. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Vasopressortherapie auf das Auftreten von DCI-Ereignissen, DCI-assoziierten Hirninfarkten und das funktionelle Outcome von Patienten nach aSAB.

## 1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

### 1.2.1 Definition und klinisches Bild

Die Subarachnoidalblutung bezeichnet eine akute Einblutung in den Subarachnoidalraum, der sich außerhalb des Hirngewebes zwischen den Hirnhäuten der Arachnoidea mater und der Pia mater aufspannt. Entsteht die Blutung durch die Ruptur eines Aneurysmas, einer Aussackung der arteriellen Gefäßwand, so bezeichnet man diese als aneurysmatische Blutung. Intrakranielle Aneurysmata befinden sich häufig an Verzweigungen der Gefäße des Circulus arteriosus Willisii (siehe Abbildung 1), die im Subarachnoidalraum verlaufen. Bei einer aSAB können unterschiedliche Blutungsverteilungen über den Subarachnoidalraum hinaus vorliegen. In Abhängigkeit der Lage des rupturierten Aneurysmas und der Aneurysma-Konfiguration können sich Blutungen in das Hirnparenchym, in das Ventrikelsystem oder in den Subduralraum ausbreiten und somit zu unterschiedlichsten Symptomen führen [5].

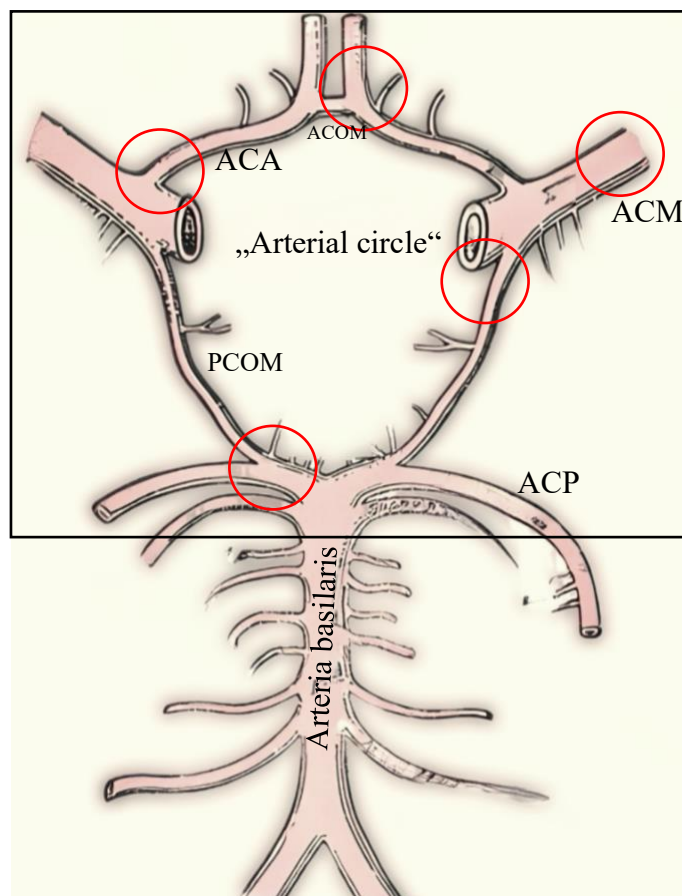


Abbildung 1: Modifizierte Zeichnung des Circulus arteriosus Willisii von Henry Gray 1918, *Anatomy of the Human Body* (<https://www.ars-neurochirurgica.com/lexikon/arteria-communicans-anterior>) Abruf am: 29.04.2024. Die roten Kreise markieren die Prädilektionsstellen. Der schwarze Kasten umrandet den „Arterial circle“. Abkürzungen: ACA (Arteria cerebri anterior), ACM (Arteria cerebri media), ACP (Arteria cerebri posterior), ACOM (Arteria communis anterior), PCOM (Arteria communis posterior).

Betroffene Patienten beschreiben klassischerweise ein in der etwaigen Intensivität noch nie dagewesenes Kopfschmerzereignis, das auch als Donnerschlagkopfschmerz bezeichnet wird. Eine mildere Kopfschmerzsymptomatik, ein sog. Sentinel-Kopfschmerz, kann Stunden oder Tage vorher auftreten [122]. Weiterhin zeigen die Patienten neben einer Nackensteifigkeit (Meningismus) oft Symptome einer intrakranieller Druckerhöhung mit Übelkeit, Erbrechen und einer Vigilanzminderung bis zu einer tiefen, nicht erweckbaren Bewusstseinsstörung (Koma). Bei schweren Blutungen können zudem weitere neurologische Defizite wie Hirnnerven- oder Halbseitenlähmungen oder Sprachstörungen auftreten [52].

*Tabelle 1: Symptome bei nachgewiesener aSAB in einer Studie mit 109 Patienten (vgl. Fontanarosa 1989)*

<b>Symptome</b>	<b>Anteil (%)</b>
Übelkeit, Erbrechen oder beides	77
Kopfschmerzen	74
Kurzzeitige Bewusstlosigkeit	36
Nackensteifigkeit (Meningismus)	35
Hypertonie	32
Verwirrtheit oder Verlangsamung	28
Nackenschmerzen	24
Bewegungsstörung, fokale Schwächen	21
Antwort nur auf Schmerzreiz	20
Koma	16
Sprachstörungen	7

### 1.2.2 Klassifikationen

Den Klassifikationen kommt in der gängigen Praxis auf den neurowissenschaftlichen Intensivstationen weiterhin eine hohe Bedeutung zu, da sie die Schwere der Hirnschädigung und das Risiko für sekundäre Komplikationen widerspiegeln. Die im klinischen Alltag relevanten Einteilungen der aSAB beziehen sich auf den initialen neurologischen Zustand der Betroffenen bei Aufnahme sowie auf die CT-morphologische Blutungsausbreitung (siehe Tabelle 2). Dabei zielen die Einteilungen von Hunt und Hess sowie der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) auf eine prognostische Abschätzung des Outcomes, während die sog. Fisher Graduierung zur Risikoabschätzung für Vasospasmen (engl.: cerebral vasospasm; Pl.: CVS) herangezogen werden kann [51, 78, 149]. Die

Einteilung nach WFNS bedient sich des weit verbreiteten Glasgow Coma Scale (GCS), welcher im Rettungsdienst und in der Notaufnahme standardisiert erhoben wird.

Tabelle 2: Relevante Klassifikationen der aSAB vgl. [31]

Prognose	Klinische Graduierungen		Graduierung durch Bildgebung
	Hunt & Hess	WFNS	Fisher Graduierung
	Outcome	Outcome	Vasospasmen
Grad 1	Asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen	GCS 15	Kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar
Grad 2	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Hirnnervenlähmungen, Meningismus	GCS 13–14 Keine motorischen Defizite	Diffuse oder vertikale Schicht des Blutes mit einer Dicke von < 1mm
Grad 3	Schläfrigkeit oder Verwirrung, milde fokale Defizite	GCS 13–14 Motorische Defizite	Lokaler Blutclot oder eine vertikale Schicht mit einer Dicke von > 1 mm
Grad 4	Stupor, moderate bis schwere Hemiparese, vegetative Störung	GCS 7–12	Vorwiegend intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung
Grad 5	Koma, Dezerebrationsstarre	GCS 3–6	–

### 1.2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die aSAB zählt zu den hämorrhagischen Schlaganfällen und geht in den Industrienationen sowie in ärmeren Ländern mit einer ausgeprägt hohen Fallsterblichkeit innerhalb des ersten Monats von 25–35 % bzw. 40–48 % einher [49]. Bei schwer betroffenen Patienten kann in nur etwa 39 % der Fälle ein günstiges funktionelles Outcome beobachtet werden [168]. Die Inzidenz der aSAB wird mit 6–9 pro 100.000 Personenjahre angegeben, wobei hohe regionale Unterschiede bestehen und Frauen im Durchschnitt 1,24-mal häufiger betroffen sind als Männer [39, 46, 127].

Zu den seit langem bekannten, verhaltensbedingten oder beeinflussbaren Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus sowie der Alkohol- oder Amphetaminmissbrauch [71, 82]. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren bestehen in

einer familiären Disposition sowie in genetischen Syndromen wie den Ehlers-Danlos-Syndromen oder der autosomal dominanten, polyzystischen Nierenerkrankung [20]. Hinsichtlich der Inzidenz wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein langsamer Rückgang der aneurysmatischen Blutungen verzeichnet [89, 118]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Angeführt werden gesamtgesellschaftliche Lifestyle-Veränderung mit einem Rückgang des Rauchens, einer Zunahme des Sportsbewusstseins, Gewichtsabnahme und damit einhergehende Reduktion des metabolischen Syndroms sowie eine bessere Einstellung der arteriellen Hypertonie [46]. Des Weiteren wird eine Zunahme der inzidentellen Diagnose von Aneurysmata durch die häufigere und breitere Anwendung von Schnittbildverfahren, wie der nativen cranialen Computertomographie (cCT) oder cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT), beobachtet. Zudem werden diese zunehmend elektiv vor einer Spontanruptur behandelt [49].

#### 1.2.4 Diagnostik und Behandlung

Die diagnostische Abklärung bei klinischem Verdacht auf eine aSAB ist immer notfallmäßig durchzuführen [61]. Zur Sicherung der Diagnose sowie zur Darstellung der intrakraniellen Raumverhältnisse und der Blutungsausbreitung erfolgt nach Anamneseerhebung bzw. Übergabe durch den Rettungsdienst eine native cCT (siehe Abbildung 2).

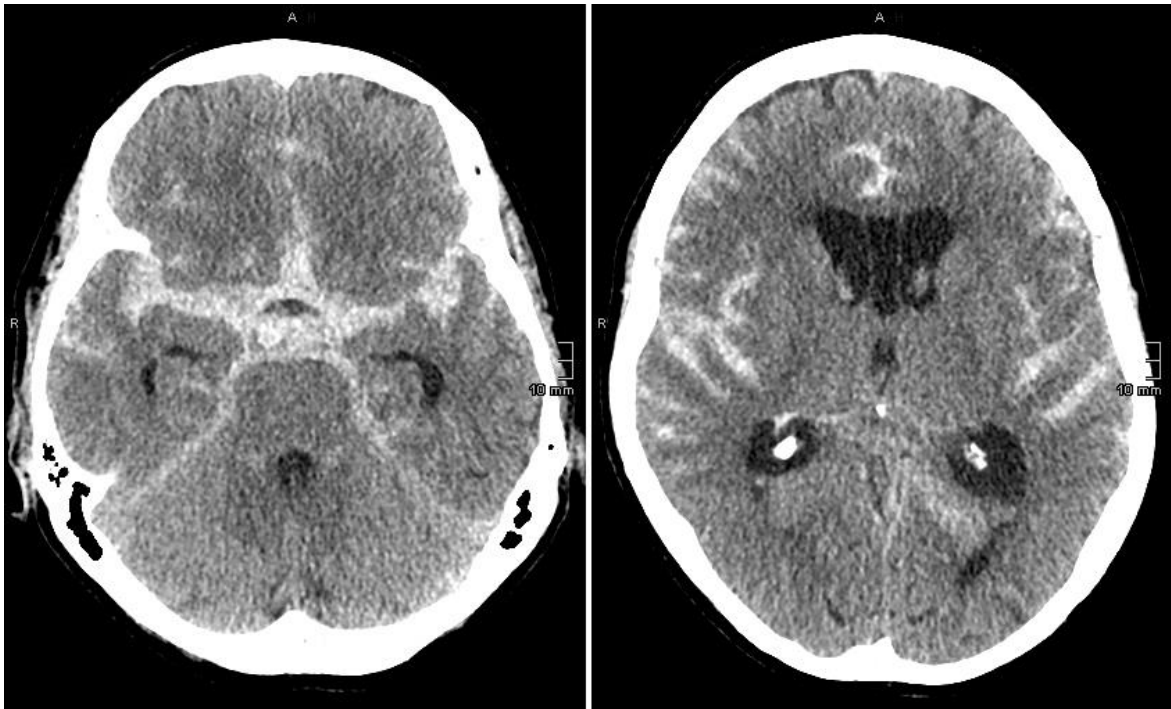
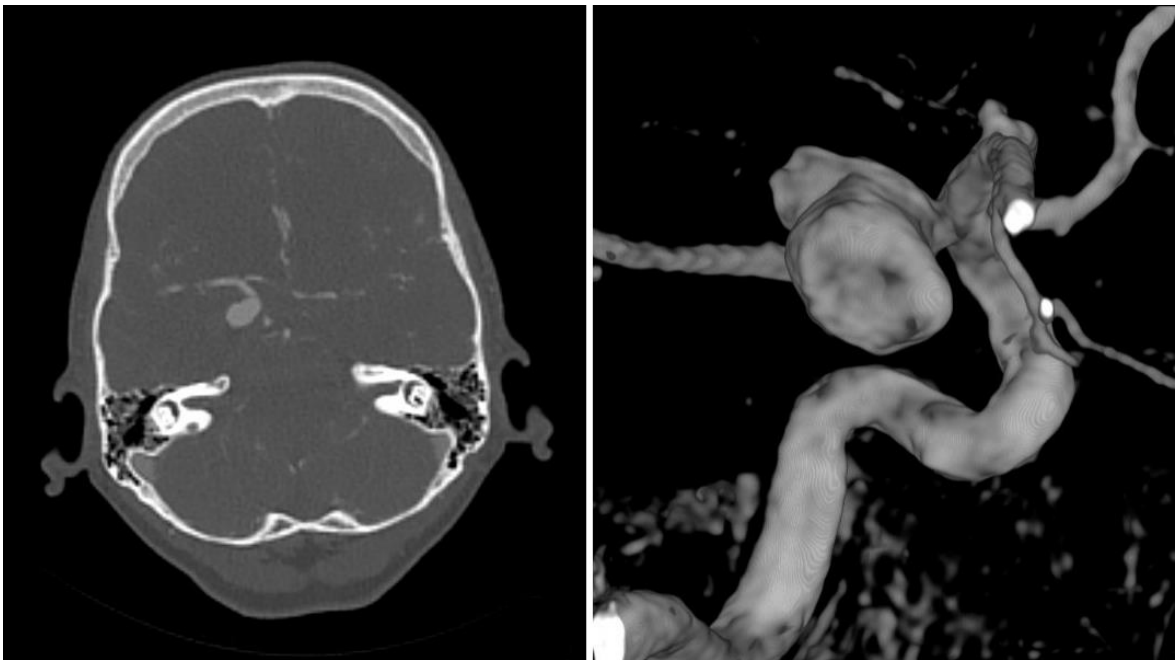


Abbildung 2: Zwei axiale cCT-Aufnahmen einer aSAB. Der Schädelknochen kommt hell-weiß, der Liquor hypodens und die frische Blutung hyperdens im Vergleich zum gräulichen Hirngewebe zur Darstellung. Die linke Abbildung zeigt die ausgeprägte Blutungsausbreitung in die basalen Zisternen, der sog. Pentagon-Zisterne. Die rechte Abbildung zeigt die nach kranial auslaufende Blutung in den sulcalen subarachnoidalen Raum.

Die Darstellung der hirnersorgenden GefäÙe bzw. des mutmaÙlich rupturierten Aneurysmas erfolgt über eine sich direkt anschließende CT-Angiographie (CT-A) sowie über eine invasive, digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der zerebralen GefäÙe (siehe Abbildung 3). Im Rahmen der DSA werden unter Verwendung intraarterieller Katheter, unter Kontrastmittelgabe und unter Röntgenkontrolle, hochauflösende 3D-Datensätze des Aneurysmas erstellt, welche für die weitere Therapieplanung von essenzieller Bedeutung sind.



*Abbildung 3: Blutungssymptomatisches Aneurysma der rechten Arteria communicans posterior. Auf der linken Abbildung ist das Aneurysma in einer axialen Schichtung einer CT-A und auf der rechten Seite als 3D-Rekonstruktion eines Datensatzes einer DSA dargestellt.*

Das primäre Ziel der Behandlung der aSAB besteht in der zeitnahen vollständigen Versorgung des blutungssymptomatischen Aneurysmas, um eine Rezidivblutung zu vermeiden [43, 156]. Begleitend erfolgt in der Akutphase die normotensive Einstellung der Blutdruckwerte zur Vermeidung einer Hyper- oder Hypotonie [12]. Bei der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten sollte zügig ein entsprechendes Antidot verabreicht werden [54].

Der Verschluss eines blutungssymptomatischen Aneurysmas erfolgt mittels endovaskulärem Coiling oder chirurgischem Clipping, nachdem im interdisziplinären Konsens die individuell sinnvollste Behandlungsoption festgelegt worden ist. Hierbei werden neben der Größe, Konfiguration und Lokalisation des Aneurysmas auch der

klinische Zustand und etwaige Vorerkrankungen des Patienten sowie die Expertise der jeweiligen behandelnden Ärzte in die Entscheidung einbezogen. Die Aneurysma-Versorgung sowie die weitere intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit aSAB sollte nur in spezialisierten Zentren mit hohem Patientenaufkommen erfolgen [96, 100]. Die nachfolgende mindestens vierzehntägige Behandlung des Krankheitsbildes zielt in erster Linie auf die Vermeidung sekundärer Komplikationen ab.

### 1.3 Sekundäre Komplikationen

Die potenziellen Komplikationen der aSAB sind mannigfaltig. Zunächst abzugrenzen sind hierbei intensivmedizinische Komplikationen im Rahmen der Sedierungs-, Beatmungs- oder Volumentherapie von den spezifisch-neurologischen und von den systemischen Komplikationen des Krankheitsbildes der aSAB. Die Mehrheit der Komplikationen beeinträchtigt die hämodynamische Stabilität der Patienten, was über verschiedene Mechanismen den Bedarf an Vasopressoren zusätzlich steigert. Schwer betroffene Patienten (WNFS Grad 4–5) werden z. B. zum Schutz vor Hirndruckkrisen tief sediert, sodass es zu einer Vasodilatation und zu Blutdruckabfällen durch die hochdosierte Gabe von Sedativa und Analgetika kommen kann. Daneben können vor allem septische Verläufe in dieser Patientengruppe z. B. durch Ventilator-assoziierte Pneumonien den Bedarf an Vasopressoren deutlich erhöhen [1].

Zu den systemischen Komplikationen, welche insbesondere in der frühen Phase der Erkrankung die Hämodynamik zusätzlich destabilisieren, gehören das neurogene Lungenödem sowie kardiale Komplikationen [22, 88, 134, 158]. Systemische Elektrolytstörungen, z. B. von Natrium, Chlorid und Magnesium, werden ebenfalls häufig bei aSAB-Patienten beobachtet und scheinen bei pathologischen Serumkonzentrationen einen negativen Einfluss auf DCI und auf das Outcome der Patienten zu haben [45, 167, 169]. Zu den spezifisch-neurologischen Komplikationen zählen unter anderem Nachblutungen bei nicht ausreichend versorgtem Aneurysma, ein Aufstau der Nervenwasserkammern (Hydrocephalus) bei Liquor-Zirkulationsstörungen, intrakranielle Drucksteigerungen sowie Krampfanfälle, die mit entsprechenden chirurgischen und medikamentösen Maßnahmen behandelt werden. Letztlich ist es vor allem die DCI, die eine spezialisierte, interdisziplinäre Versorgung auf einer neurowissenschaftlichen Intensivstation unumgänglich macht [28, 92, 116].

### 1.3.1 Verzögerte zerebrale Ischämie – DCI

Der Begriff der DCI wird in der Literatur inkonsistent verwendet [161]. Allgemein anerkannt ist die Definition der Arbeitsgruppe um *Vergouwen* aus dem Jahr 2010. Hier wird die DCI klinisch definiert als „das Auftreten einer fokalen neurologischen Beeinträchtigung (wie Hemiparese, Aphasie, Apraxie, Hemianopsie oder Neglect) oder einer Verschlechterung um mindestens zwei Punkte auf der GCS (entweder auf der Gesamtwertung oder einer ihrer Einzelkomponente [Augenöffnen, verbale Reaktion, motorische Reaktion]). Diese klinische Verschlechterung muss mindestens eine Stunde andauern, nicht unmittelbar nach dem Verschluss des Aneurysmas auftreten und nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sein, was anhand der klinischen Beurteilung, einer CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns und geeigneter Laboruntersuchungen festgestellt werden kann.“ [157]

Das größte Risiko für das Auftreten einer DCI besteht zwischen dem fünften und dem zehnten Tag nach dem Blutungsereignis [139]. Insgesamt sind etwa 30 % der aSAB-Patienten von einer DCI betroffen [157]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von DCI nimmt ab dem 14. Tag statistisch so stark ab, sodass bei unkomplizierten Verläufen eine intensivmedizinische Überwachung nicht mehr angezeigt ist.

Die Pathophysiologie der DCI ist noch immer nicht hinreichend geklärt. Aktuelle Erklärungsansätze fokussieren sich neben der Entwicklung von CVS auch auf multiple proischämische Mechanismen. Hierbei liegt das wissenschaftliche Augenmerk vor allem auf den ersten 72 Stunden nach dem Blutungsereignis. Diese Phase wird als frühe Hirnschädigung (EBI, engl.: Early-Brain-Injury) bezeichnet und umfasst eine Vielzahl von Mechanismen, darunter Verletzungen der Blut-Hirn-Schranke, Mikrothrombosen, Aktivierung von Entzündungswegen, kortikale Streudepolarisierung und Dysfunktion der zerebralen Autoregulation [34, 70, 94, 125]. Diese proischämischen Kaskaden werden bereits in der Phase der EBI angestoßen und könnten im Verlauf die Entwicklung von DCI begünstigen.

#### 1.3.1.1 Monitoring der DCI

Eine frühzeitige Detektion der DCI ist von entscheidender Bedeutung, um eine rechtzeitige Behandlung zu gewährleisten und die Entwicklung manifester Hirninfarkte und damit eine potenzielle Verschlechterung des Outcomes zu vermeiden. Die zur Verfügung stehenden Monitoring-Verfahren werden in Abhängigkeit des Schweregrads der aSAB und der damit

verbundenen Vigilanz der Patienten im klinischen Setting angewandt. Dabei steht bei wachen Patienten die regelmäßige neurologische Untersuchung mit Überprüfungen der Vigilanz, den motorischen Funktionen und der Sprache im Vordergrund, um verzögert auftretende neurologische Defizite zu erfassen (sog. klinische DCI). Bei schwer betroffenen, tief sedierten Patienten ist die klinische Beurteilung deutlich reduziert, sodass zusätzlich apparative bzw. radiologische Untersuchungsmodalitäten hinzugezogen werden, um ein mögliches sog. funktionelles DCI-Ereignis zu detektieren [117, 139, 155].

Im Rahmen der apparativen Diagnostik erfolgt bei allen Patienten mindestens einmal täglich eine transkranielle Dopplersonographie (TCD). Mit dieser Methode können erhöhte intraluminale Flussgeschwindigkeiten der großen intrakraniellen Gefäße detektiert werden, die auf spastische Gefäßverengungen hinweisen können [160]. Neben der TCD werden an festgelegten Tagen, oder bei auffälligen TCD-Befunden, CT-Perfusionsuntersuchungen (CT-P) durchgeführt, welche kritische Minderperfusions des Hirnparenchyms aufzeigen können [107]. Zusätzlich wird bei diesen Patienten ein invasives Neuromonitoring implantiert. Über frontal eingebrachte Hirnsonden können der Hirndruck (ICP, engl.: intracranial pressure), der Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes (PtiO<sub>2</sub>, engl.: partial pressure of brain tissue oxygen) sowie mit Hilfe der zerebralen Mikrodialyse Stoffwechselprodukte (z. B. Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat) gemessen werden [155]. Die Hirnsonden werden in die frontalen Grenzonen des subkortikalen Marklagers implantiert und können dort Hinweise auf lokale Minderperfusions, z. B. durch einen Abfall der Gewebeoxygenierung oder auf einen Anstieg des anaeroben Stoffwechsels liefern. Einige Zentren nutzen zusätzlich die Möglichkeit der kontinuierlichen EEG-Ableitung, um Frühzeichen einer Ischämie zu erkennen [29]. Gleichwohl können die oben aufgeführten Parameter bei sedierten Patienten schwierig zu beurteilen sein, sodass solche funktionellen DCI durchaus übersehen werden können. Funktionelle DCI werden unter anderem definiert als eine zerebrale Oxygenierungskrise mit einem Abfall des PtiO<sub>2</sub>-Wertes unter 15 mmHg oder als eine DCI-bedingte Hypoperfusion in der Time-To-Drain Perfusionskarte in der CT-P [155].

#### 1.3.1.2 Therapieansätze der DCI

Als einzige pharmakologische Maßnahme mit einer in randomisierten Studien belegten prognostischen Wirksamkeit im Sinne einer Verbesserung des klinischen Outcomes wird bei allen aSAB-Patienten die prophylaktische Verabreichung von Nimodipin empfohlen [7, 44]. Durch die Blockade von Kalziumkanälen durch Nimodipin in glatten Muskelzellen wird der

Muskeltonus herabgesetzt, was zu einer Vasodilatation führt. Unabhängig von diesem Wirkmechanismus weisen Studien bei der Gabe von Nimodipin auf zusätzliche neuroprotektive und antiinflammatorische Effekte sowie eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität durch die Gabe von Nimodipin hin [18, 129]. Es sei darauf hingewiesen, dass die vasodilatatorische Wirkung des Nimodipins nicht selektiv an den Hirnarterien wirkt, sondern als relevante Nebenwirkung ein Abfall des systemischen Blutdrucks auftreten kann. Um eine Nimodipin-induzierte, systemische Hypotension und damit eine zerebrale Minderperfusion zu vermeiden, muss der arterielle Blutdruck invasiv überwacht und ggf. durch die Gabe von Vasopressoren stabilisiert werden (siehe Kapitel 1.4, Hämodynamik und Vasopressortherapie). Kann der angestrebte MAD auch durch eine Eskalation der Vasopressortherapie nicht erreicht werden, ist eine Hyperfraktionierung, Reduktion oder Pausierung der Nimodipin-Medikation angezeigt [67, 72, 135].

Besteht der klinische oder funktionelle Verdacht auf eine DCI, erfolgen umgehend therapeutische konservative Maßnahmen sowie eine zeitnahe invasive Diagnostik und Therapie mittels einer DSA (siehe Kapitel 2.2, Klinikinterne Standardbehandlung). Als etablierter Therapieansatz der DCI wird eine IH mit Anhebung des systolischen Blutdrucks auf 160–180 mmHg, und somit auch des MADs, empfohlen [36, 59, 66]. Der physiologische Hintergrund besteht in der Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses (CBF, engl.: cerebral blood flow), wenn der zerebrale Gefäßwiderstand bei CVS ansteigt. Eine IH kann somit nachweislich das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten reduzieren [40].

$$\text{CBF} = \frac{(\text{MAD} - \text{ICP})}{\text{zerebraler Gefäßwiderstand}}$$

### 1.3.2 Zerebrale Vasospasmen – CVS

Unter einem CVS wird eine hämodynamisch relevante Einengung (Stenose) des Gefäßlumens intrakranieller Arterien verstanden. Bis zu 70 % der aSAB-Patienten sind hiervon betroffen [35]. Distal der Engstelle werden nachgeschaltete Hirnareale nicht mehr ausreichend mit oxygeniertem Blut versorgt. In der Konsequenz kommt es zu einer Ischämie. Abhängig von der Lokalisation und Ausprägung der Gefäßeinengung sowie der vorhandenen Kollateralen können sich neurologische Defizite ausbilden. Über diesen Mechanismus spielt die CVS eine zentrale Rolle in der Entstehung der DCI. Dabei ist zu betonen, dass jedoch nicht jede CVS zwangsläufig eine klinische Symptomatik hervorruft oder einer Behandlung bedarf. Schwere, nicht zeitnah behandelte CVS können jedoch zur Ausbildung irreversibler Hirninfarkte führen.

## 1.4 Häodynamik und Vasopressortherapie

### 1.4.1 Häodynamische Therapie

“Vasopressors and fluids are the cornerstone for the treatment of shock” [90]. Dieser einleitende Satz von *Kotani et al.* mag auch als Leitsatz der kreislaufunterstützenden Therapie bei Patienten mit aSAB dienen. Vor allem in der frühen Phase der Erkrankung sind aSAB-Patienten anfällig für diverse Komplikationen, die zur Hypotension und häodynamischen Instabilität führen können (siehe Kapitel 1.3, Sekundäre Komplikationen). Eine invasive häodynamische Überwachung über arterielle Verweilkanülen sowie ein engmaschiges Blutdruckmanagement zur Minimierung von Blutdruckschwankungen ist somit zwingend angezeigt, da diese mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind [32, 108].

Die häodynamische Therapie zur Vermeidung der DCI war in den letzten Dekaden mehreren Paradigmenwechseln unterworfen [40]. Die aktuellen Empfehlungen zielen auf die Vermeidung von hyper- als auch hypotonen Kreislaufsituationen mit einem MAD von 90 bis 110 mmHg ab [74]. Der intravasale Volumenstatus stellt bei intensivmedizinisch betreuten und kritisch kranken Patienten einen wesentlichen Parameter zur Aufrechterhaltung einer stabilen Häodynamik dar. Ein exaktes Volumenmonitoring mit Ein- und Ausfuhrdokumentation gehört zum etablierten Standard jeder medizinischen Intensivstation. Im Rahmen der Behandlung von aSAB-Patienten besteht bei einer Hypovolämie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer DCI, weshalb diese zu vermeiden ist [21, 60]. Zu diesem Zweck werden kristalloide Infusionslösungen sowie bei entsprechender Indikation Erythrozytenkonzentrate und Humanalbumin substituiert, um die empfohlene Euvolämie zu erreichen. Ebenfalls ist eine Hypervolämie mit einem schlechten Outcome assoziiert und wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [74].

### 1.4.2 Vasopressortherapie

Um die etwaigen Blutdruckzielwerte zu erreichen, ist vor allem bei schwer betroffenen und tief sedierten Patienten zum Teil eine aggressive Vasopressortherapie notwendig. Es besteht dabei keine eindeutige Empfehlung für die Wahl des Vasopressors, da vergleichende Studien uneinheitliche Ergebnisse erzielt haben [65, 130, 132]. Das klinisch wichtigste Präparat dieser Gruppe in der Intensivmedizin ist jedoch das Katecholamin Norepinephrin (Synonym: Noradrenalin, Handelsname: Arterenol®). Als körpereigener Botenstoff ist Norepinephrin zum einen ein Neurotransmitter, zum anderen ein ins Blut abgegebenes

Hormon. In der hormonellen Funktion wird eine vasokonstriktorische Wirkung über die Adrenozeptoren der Arteriolen erzielt und führt zu einem Anstieg des Blutdrucks. Norepinephrin wird seit über 75 Jahren in der Behandlung des hämodynamischen Schocks eingesetzt und gilt als Erstlinientherapeutikum bei hypotonen Kreislaufzuständen [47, 62]. Die Halbwertszeit beträgt drei Minuten, weshalb die intravenöse Infusion kontinuierlich über hochpräzise Spritzenpumpen erfolgt. Die Dosis wird individuell bei jedem Patienten an die gewünschte Wirkung herantitriert.

Sollte das angestrebte Blutdruckziel trotz Dosisescalation des ersten Vasopressors nicht erreicht werden, können zusätzlich weitere Vasopressoren mit synergistischen Effekten zusätzlich verabreicht werden. Hierzu zählt als Zweitlinientherapeutikum das Vasopressin (Synonym: ADH, Handelsname: Empressin® 40 I.E./2 ml, AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, Wien, Österreich) welches in hohen intravenösen Dosierungen vasokonstriktorisch wirkt und als sichere Ko-Medikation oder Alternative zu Norepinephrin gilt [47, 113, 148]. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der vasopressorischen Potenz der Medikamente wurden, in Analogie zu den gebräuchlichen Äquivalenzfaktoren der Opiate, Umrechnungsfaktoren aufgestellt. Unter dem Begriff des Norepinephrin equivalent (NEE) wird in aktuellen Forschungsarbeiten ein 2,5-facher Umrechnungsfaktor von Vasopressin auf Norepinephrin beschrieben [64, 84]. Somit lässt sich die Gesamtmenge der verabreichten Vasopressoren quantifizieren.

Neben der erwünschten Wirkung kann es bei hochdosierter Vasopressortherapie zu relevanten Risiken in Sinne von schweren Endorganschäden wie Extremitäten- oder Darmischämien, akutem Nierenversagen oder kardialen Nebenwirkungen wie Tachykardien und Arrhythmien kommen [75, 102, 131, 162]. Des Weiteren kann der hochdosierte Einsatz von Vasopressoren die zerebrale Mikrozirkulation nach einer aSAB beeinträchtigen [9]. Diese Beobachtung wird durch tierexperimentelle Studien gestützt, welche negative Auswirkungen auf die zerebralen Mikrogefäße durch eine Therapie mit Norepinephrin aufzeigen konnten [99, 101, 103].

## 1.5 Fragestellungen

Erste Studien konnten kürzlich nachweisen, dass die Gabe von hohen Vasopressordosen zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes von Patienten mit aSAB führen kann und ein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten besteht. Eine dieser Studien berichtet über zwei Patienten, bei denen unter einer hochdosierten Norepinephrin-Therapie eine zeitlich parallel dazu auftretende Verschlechterung der Neurologie, im Sinne einer klinischen DCI, beobachtet wurde [166]. Eine weitere Studie beschreibt in einer multivariablen Analyse signifikant höhere kumulative Norepinephrin-Dosen während der ersten 14 Tage der Behandlung bei denjenigen Patienten, die einen DCI-assoziierten Infarkt entwickelten [27].

Während der Intensivbehandlung werden bei Auftreten von DCI-Ereignissen häufig Vasopressoren zur gezielten Anhebung des Blutdrucks im Rahmen der IH verwendet. Zusätzlich können septische Verläufe den Vasopressor-Bedarf weiter steigern und sich negativ auf das Outcome der aSAB-Patienten auswirken [63, 152]. Typischerweise kommt es in der subakuten Phase, an den Tagen eins bis vier nach dem Blutungsereignis, nicht zu DCI-Ereignissen. Septische Verläufe treten in der Regel ebenfalls erst im späteren Verlauf des stationären Aufenthalts auf. Insofern können gesteigerte Vasopressordosen im Verlauf der Therapie eher eine Reaktion auf denn eine Ursache für DCI oder intensivmedizinische Komplikationen sein und so etwaige Ergebnisse verzerren. Um diese mögliche Verzerrung durch die eskalierten Vasopressordosen zu vermeiden, wurde das Augenmerk der hier vorgelegten retrospektiven Arbeit auf die subakute Phase der Erkrankung gelegt. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob hohe Vasopressordosen innerhalb der Tage eins bis vier nach dem Blutungsereignis einen Risikofaktor für das spätere Auftreten von DCI, Vasospasmen und DCI-assoziierten Infarkten darstellen und möglicherweise mit einem ungünstigem funktionellen Outcome assoziiert sind. Zusätzlich wird der zeitliche Verlauf der Vasopressortherapie während der vierzehntägigen intensivmedizinischen Behandlung nach einer aSAB untersucht.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Datenerhebung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten, die eine aSAB erlitten und im Zeitraum zwischen Januar 2010 und Dezember 2022 auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation des UKSH (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) Campus Lübeck behandelt wurden. Die Diagnose einer aSAB ist bei allen eingeschlossenen Patienten über eine native cCT oder eine Lumbalpunktion mit anschließender DSA nachgewiesen worden. Anhand des ICD-Codes für Subarachnoidalblutung (I60.0–7) wurde eine Liste mit potenziellen studienrelevanten Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem (ORBIS, Agfa HealthCare Germany GmbH, Bonn, Deutschland) generiert und in ein Tabellenprogramm (Microsoft® EXCEL, Version 16,76, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen. Anschließend erfolgte die Filterung der Patienten anhand der studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Tabellarische Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien*

#### **Einschlusskriterien**

Vorhandensein einer aSAB

Mindestalter 18 Jahre

Mindestens vierzehntägige Therapie auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation

#### **Ausschlusskriterien**

Mykotische Aneurysmata oder arteriovenöse Malformationen als Blutungsursache

Initialer Verzicht auf weiterführende Behandlung bei infauster Prognose

Verzögerte stationäre Aufnahme (nach dem 3. Tag nach Blutungsereignis)

Frühzeitiges Versterben vor dem 14. Tag nach der Blutung

Inkomplette Datenlage, fehlende Akten

Relevante Daten wurden aus den analogen Patientenakten, aus ORBIS sowie dem intensivmedizinischen Patientendatenmanagementsystem (COPRA®, COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) erfasst und anonymisiert über die EXCEL-Tabellen dokumentiert. Hierzu wurden demographische, klinische und radiologische Daten und Befunde erhoben. Die Dosierungen der Vasopressoren wurden ausschließlich während des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation erfasst. Die Verabreichung während einer Operation oder einer endovaskulären Intervention wurde nicht in die Analyse eingebracht.

Der Ethikkommission der medizinischen Fakultät zu Lübeck wurde das Studienvorhaben angezeigt. Unter dem Aktenzeichen 2023–557 liegt dazu ein positiver Bescheid vor.

## 2.2 Klinikinterne Standardbehandlung

Patienten mit klinisch-amnestischem Verdacht auf eine aSAB erhalten nach Anamneseerhebung bzw. nach Übergabe durch den Rettungsdienst eine cCT und eine CT-A. Die CT-Untersuchungen können auch in den primär behandelnden, zuweisenden Kliniken erfolgen. Sollte die Bildgebung unauffällig sein, wird eine Lumbalpunktion mit einer sog. Drei-Gläser-Probe durchgeführt. Abhängig vom klinischen Befund und Grad der Vigilanzminderung erfolgt die Schutzintubation des Patienten. Anschließend und abhängig von den erhobenen klinischen und bildmorphologischen Befunden sowie nach interdisziplinärer individueller Fallbesprechung mit den Kollegen der Neuroradiologie erfolgt die direkte Verbringung in den Operationssaal, den Angiographie-Eingriffsraum oder zunächst zur weiteren Überwachung auf die neurowissenschaftliche Intensivstation. Das blutungssymptomatische Aneurysma wird innerhalb von 24 Stunden versorgt. Zeigt sich in der Bildgebung ein hydrocephaler Aufstau der Nervenwasserkammern, werden ein- oder beidseitige externe Ventrikeldrainagen (eVD) oder eine Lumbaldrainage (LD) angelegt.

Nimodipin wird oral bzw. über die Magensonde mit einer Dosis von 360 mg/Tag aufgeteilt auf sechs Einzelgaben verabreicht. Alternativ wird eine intravenöse Äquivalenzdosis von 2 mg/h über eine Perfusorspritze appliziert, wenn die orale Therapie, z. B. bei intubierten Patienten mit gastrointestinalen Motilitätsstörungen, nicht möglich ist oder zu Nebenwirkungen im Sinne einer Hypotension führt. Treten durch die Nimodipin-Therapie trotz eskalierter Vasopressortherapie relevante hypotensive Nebenwirkungen auf, wird die Dosis entweder hyperfraktioniert verabreicht, reduziert oder vorübergehend pausiert.

Es werden regelmäßige Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt mit einem Ziel-Wert des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO<sub>2</sub>) von über 90 mmHg. Bei einem Hämoglobinwert (Hb) von unter 10 mg/dl mit begleitenden Symptomen werden Erythrozytenkonzentrate substituiert. TCD werden bei allen Patienten mindestens täglich durchgeführt und bei auffälligen Befunden mehrfach täglich wiederholt. Hierbei sind in der Arteria cerebri media (ACM) mittlere Messwerte von über 140 cm/s als kritische Flussgeschwindigkeitserhöhung anzusehen. Eine Messung des hinteren Kreislaufes erfolgt bei Hinweisen auf CVS in diesem Gebiet. Hier werden mittlere Messwerte über 40 cm/s als kritisch angesehen.

Entsprechend unseres klinik-internen Behandlungsprotokolls werden schwer betroffene Patienten (definiert als WFNS Grad 4–5) aufgrund der Schwere der Hirnschädigung und der damit verbundenen Vigilanzminderung zur Vermeidung von Hirndruckkrisen und zur Neuroprotektion über vierzehn Tage sediert und kontrolliert beatmet. Während der Sedierungszeit erfolgt eine zusätzliche apparative Überwachung über ein frontal implantiertes invasives Neuromonitoring (Neurovent-TO®, Neurovent-PTO®, Raumedic AG, Helmbrechts, Deutschland), um den Hirndruck und die partielle Sauerstoffsättigung zu messen. Während der kritischen DCI-Phase werden bei analgosedierten Patienten zusätzlich alle drei bis vier Tage CT-P Untersuchungen durchgeführt, um zerebrale Minderperfusionen zu detektieren, die den verfügbaren Monitoring-Maßnahmen entgehen.

Wird eine DCI detektiert, erfolgen umgehend konservative Maßnahmen zur Vermeidung einer irreversiblen zerebralen Ischämie. Dabei wird zunächst bei spontanatmenden Patienten die Sauerstoffzufuhr entsprechend des O<sub>2</sub>-Flusses pro Minute bzw. bei beatmeten Patienten die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) erhöht, um einen höheren PaO<sub>2</sub> bzw. PtiO<sub>2</sub>-Wert zu erreichen. Weiterhin werden unter der Nutzung von Vasopressoren der mittlere MAD und somit der zerebrale Perfusionsdruck (CPP, engl.: cerebral perfusion pressure) erhöht. In unserer Klinik wird als Erstlinientherapie der Vasopressor Norepinephrin eingesetzt. Ab dem Überschreiten einer Dosis von 100 µg/kgKG/min wird zusätzlich Vasopressin in einer Dosierung von bis zu 0,067 U/min verabreicht. Persistiert die DCI trotz der konservativen Maßnahmen, erfolgt umgehend eine CT-P bzw. DSA zur Verifizierung einer kritischen zerebralen Minderperfusion und zur Detektion eines zugrundeliegenden und behandlungswürdigen CVS. Die interventionellen Maßnahmen sind abhängig vom Ausmaß und der Lokalisation der angiographischen CVS. In den betroffenen Arterien kann superselektiv oder in vorgeschaltete Gefäße nicht-selektiv eine intraarterielle Gabe von Nimodipin über entsprechende Mikrokatheter erfolgen (sog. medikamentöse Spasmolyse). Die Therapie lässt sich in proximalen Gefäßabschnitten um eine Ballondilatation (PTA, sog. mechanische Spasmolyse) erweitern.

### 2.3 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zur weiteren statistischen Auswertung in das Statistikprogramm IBM® SPSS® 28 (IBM, Armonk, NY, USA) überführt. Kontinuierliche Daten werden als Median mit Interquartilsbereich angegeben, während kategorische Daten durch Zählungen (n) und Prozent (%) dargestellt werden. Die kategorischen Variablen wurden mit entweder dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher ausgewertet,

falls zutreffend. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Daten analysiert. Die Standardabweichung (SD, engl.: standard deviation) beschreibt das Ausmaß der erwarteten Abweichung um den Mittelwert. Das Odds-Ratio (OR, dt.: Quotenverhältnis) gibt als Zusammenhangsmaß die Stärke einer Abhängigkeit zweier Variablen wieder. Das Konfidenzintervall (CI, engl.: confidence interval) wird mit 95 % angegeben. Der p-Wert (p für lat. probabilitas, dt.: Wahrscheinlichkeit) wurde in Hypothesentests zur Feststellung von Signifikanz verwendet. In dieser Arbeit wurde ein p-Wert von unter 5 % (<0,05) als statistisch signifikant angesehen. Alle p-Werte sind zweiseitige Werte. Um unabhängige Prädiktoren für verschiedene Ergebnisvariablen zu identifizieren, wurden univariable Analysen mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell mit schrittweiser Rückwärtsselektion wurde verwendet, um Störfaktoren auszuschließen. Die Ergebnisse der multivariablen Regression werden als OR, CI-95 und p-Wert angegeben. Der Box-Whisker-Plot ist eine grafische Darstellung verschiedener stochastischer Kennwerte, um einen schnellen Überblick über Ergebnisse zu ermöglichen. Die Box stellt mit den äußeren Rändern das untere bzw. obere Quartil dar. Das bedeutet, dass 50 % der Datenwerte in dieser Box lokalisiert sind. Mittig zeigt eine Linie den Median an und außerhalb der Box stellen die whisker (dt.: Schnurrhaare, sinng. Antennen) Extremwerte dar. Datenausreißer werden als kleine Punkte oder Kreise außerhalb der Whisker aufgetragen.

## 2.4 Norepinephrin equivalent Score – NEES

In der klinikinternen Standardbehandlung wird ab einer Norepinephrin-Dosis von 100 µg/kgKG/min als Zweitlinientherapie zusätzlich Vasopressin verabreicht. Da verschiedene Vasopressoren unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften und Auswirkungen auf die Hämodynamik haben, wird der Norepinephrin equivalent Score (NEES) verwendet, um die Vasopressor-Exposition zu quantifizieren [90]. Der NEES rechnet die Dosis jedes Vasopressors in Norepinephrin-Äquivalente um. Die Einheit des Äquivalents entfällt anschließend. Für Vasopressin ist ein Umrechnungsverhältnis von 2,5 vorgegeben.

$$\text{NEES} = \text{Norepinephrin } \mu\text{g/kgKG/min} \times (2,5 \times \text{Vasopressin U/ml})$$

Zur Bestimmung eines Trennwertes für einen erhöhten NEES wurde eine receiver-operating-characteristic (ROC)-Kurve berechnet und der Youden-Index verwendet, um den

optimalen Trennwert des mittleren NEES ( $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ ) für das Auftreten eines ungünstigen Outcomes (mRS 4–6) nach drei Monaten zu berechnen.

## 2.5 Outcome Parameter

Das klinische Outcome wird in dieser Arbeit anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) bewertet. Die mRS ist eine Erweiterung, der im Jahr 1957 veröffentlichten Rankin-Skala, die sich auf das funktionellen Outcome bei Schlaganfall-Patienten bezieht (siehe Tabelle 4) [124].

Tabelle 4: Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Wert	Bedeutung
0	Keine Symptome.
1	Keine relevanten Beeinträchtigungen. Der Patient ist in der Lage, seinen Alltag selbstständig zu gestalten.
2	Leichte Beeinträchtigungen. Der Patient hat Einschränkungen im Alltag, ist aber nicht auf Hilfe angewiesen.
3	Mittelgradige Beeinträchtigung. Der Patient ist auf Hilfe angewiesen. Gehen ist ohne fremde Hilfe (ggf. Hilfsmitteln) möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Der Patient ist nicht mehr in der Lage, seinen Körper zu pflegen oder selbstständig zu laufen.
5	Schwere Behinderung. Der Patient ist bettlägerig, inkontinent und auf ständige Pflege angewiesen.
6	Tod infolge des Schlaganfalls.

Als primärer Outcome-Parameter dieser Arbeit wird somit das funktionelle Ergebnis definiert, das anhand der mRS drei Monate nach dem Blutungsereignis bewertet wird. Die Analyse verwendet eine gängige Dichotomisierung in ein günstiges funktionelles Outcome (mRS 0–3) und ein ungünstiges Outcome (mRS 4–6). Als sekundärer Outcome-Parameter wird das Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte festgelegt. Definiert werden diese als neu aufgetretene hypodense Läsionen in einer cCT, die sich nicht auf eine andere Ursache wie z. B. Infarkte im Zusammenhang der primären Hirnschädigung, zerebrale Herniation oder andere iatrogene Eingriffe zurückführen lässt.

### 3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2022 wurden insgesamt 429 Patienten mit einer aSAB identifiziert. Infolge blutungssymptomatischer mykotischer Aneurysmata oder arteriovenöser Malformationen wurden sechs Patienten von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt 33 Patienten wurden aufgrund einer verzögerten Aufnahme nach dem dritten Tag nach dem Blutungsereignis ausgeschlossen. Weitere 56 Patienten wurden aufgrund einer infausten Prognose bei Aufnahme und 27 Patienten aufgrund Versterbens innerhalb der ersten 14 Tage der Intensivbehandlung ausgeschlossen. Weitere 19 Patienten mussten aufgrund inkompletter Daten ausgeschlossen werden.

Letztendlich konnten 288 Patienten mit einer aSAB in die retrospektive Datenanalyse einbezogen werden. Von allen einbezogenen Patienten bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 62,5 % (n = 180) der Patienten ein WFNS Grad 1–3 und bei 37,5 % (n = 108) ein WFNS Grad 4–5.

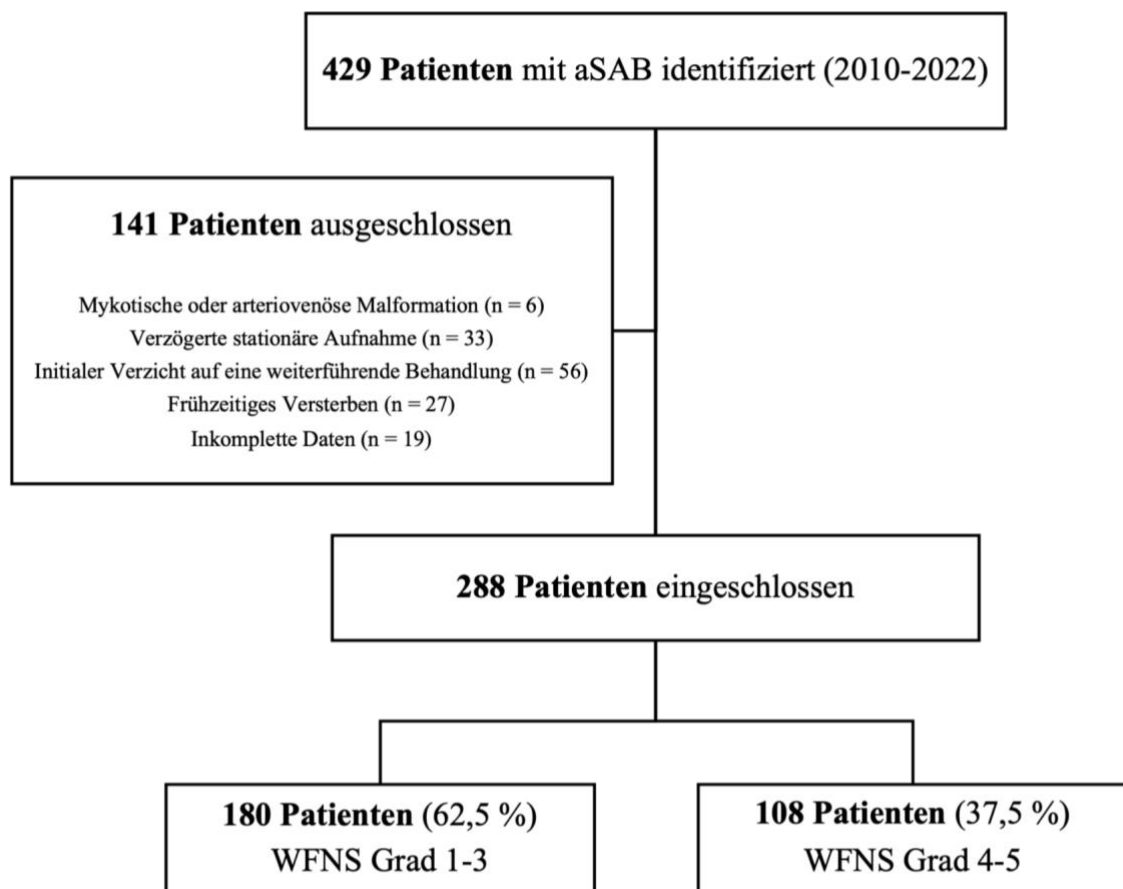


Abbildung 4: Flow-Chart der Datenerhebung.

### 3.1 Patientencharakteristika

Von den Patienten in der Studien-Stichprobe (n = 288) waren 70,8 % (n = 204) weiblich und 29,2 % (n = 84) männlich, welches einem Verhältnis von 2,43:1 entspricht. Das Alter der Patienten reichte von 21 bis 84 Jahren mit einem Mittelwert von 54,8 ( $\pm$  16,3) Jahren. Bei 3,5 % der Patienten (n = 10) bestand ein vorbekannter Diabetes mellitus und bei 37,8 % der Patienten (n = 109) ein arterieller Hypertonus.

*Tabelle 5: Patientencharakteristika*

<b>Biometrisch</b>		
Mittleres Alter in Jahren (SD)	54,8 ( $\pm$ 16,3)	
	Anzahl (n)	Anteil (%)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	288	100
Geschlecht (weiblich)	204	70,8
<b>Vorerkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	10	3,5
Arterieller Hypertonus	109	37,8
<b>Schweregrad</b>		
WFNS 1	86	29,9
WFNS 2	55	19,1
WFNS 3	39	13,5
WFNS 4	48	16,7
WFNS 5	60	20,8
<b>Aneurysma Lokalisation</b>		
Vorderer Kreislauf	242	84,0
Hinterer Kreislauf	46	16,0
<b>Behandlung</b>		
Endovaskulär	197	68,4
Chirurgisch	91	31,6
Externe Ventrikeldrainage	130	45,1
Lumbaldrainage	68	23,6

Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurde bei 62,5 % (n = 180) ein niedriger-mittlerer WFNS (WFNS Grad 1–3) erhoben. Schwer betroffen, mit einem hohen WFNS (WFNS Grad 4–5), waren 37,5 % (n = 108) der eingeschlossenen Patienten. Hinsichtlich der

Lokalisation der rupturierten Aneurysmata war der vordere Kreislauf der hirnersorgenden Arterien mit 84,0 % (n = 197) häufiger betroffen als der hintere Kreislauf mit 16,0 % (n = 46). Die primäre Behandlung der Aneurysmata erfolgten häufiger endovaskulär (68,4 %, n = 197) als chirurgisch (31,7 %, n = 91). Bei einem hydrocephalen Aufstau wurden in 45,1 % (n = 130) der Fälle ein oder beidseitige eVDs und in 23,6 % (n = 68) der Fälle eine LD angelegt.

### 3.2 Trennwert des NEES

Die Berechnungen ergeben einen Youden-Index von 0,55 mit dem Datenpunkt 0,229/0,779 (1–Spezifität/Sensitivität), welcher einen optimalen Trennwert des mittleren NEES der Tage eins bis vier nach dem Blutungsereignis von 5,16  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  darstellt (siehe Abbildung 5).

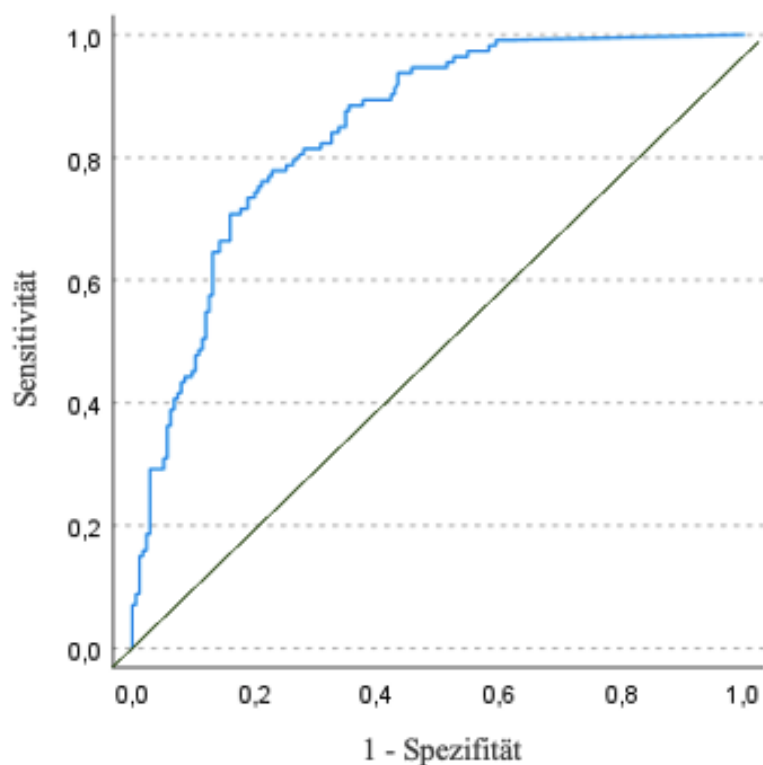


Abbildung 5: Bestimmung des NEES-Trennwerts über die ROC-Kurve.

### 3.3 DCI und Vasospasmen

Im Studienkollektiv wurde bei 40,3 % (n = 116) der Patienten mindestens ein klinisches oder funktionelles DCI-Ereignis festgestellt. Ein klinisches DCI-Ereignis wurde bei 6,9 % (n = 20) nachgewiesen. Funktionelle DCI wurden durch eine zerebrale Hypoxie bei 12,8 %

(n = 37) und durch CT-P-Hypoperfusionen bei 28,8 % (n = 83) nachgewiesen. TCD-Flussgeschwindigkeitserhöhungen über 140 cm/s in der ACM wurden bei 40,6 % (n = 117) festgestellt. Bei 54,9 % (n = 158) der Patienten wurde eine DSA mit der Frage nach CVS durchgeführt. Ein angiographischer Nachweis von CVS konnte bei 39,2 % (n = 113) der Patienten erbracht werden.

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht über DCI und Vasospasmen in der Studienkohorte

	Anzahl (n)	Anteil (%)
DCI-Ereignis gesamt	116	40,3
Klinisches DCI-Ereignis	20	6,9
Zerebrale Hypoxie (PtiO <sub>2</sub> < 15 mmHg)	37	12,8
DCI-assoziierte CT-P-Hypoperfusion	83	28,8
TCD > 140 cm/s in der ACM	117	40,6
DSA bei Frage nach CVS	158	54,9
Angiographische CVS	113	39,2

Die logistische Regressionsanalyse möglicher Prädiktoren von DCI-Ereignissen (siehe Tabelle 7) zeigt eine statistische Signifikanz für einen mittleren NEES an den Tagen eins bis vier von über 5,16 µg/kgKG/h.

Tabelle 7: Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren von DCI-Ereignissen, \*statistisch signifikant

	Univariable Analyse	
	OR (CI-0,95)	p-Wert
Alter (Jahre)	0,98 (0,96–1,00)	0,084
Geschlecht (weiblich)	1,31 (0,78–2,22)	0,312
WFNS Grad 4–5	1,57 (0,98–2,53)	0,062
Fisher Grad 3–4	2,33 (0,63–8,64)	0,208
Akuter Hydrocephalus	1,43 (0,85–2,40)	0,174
Aneurysma Lokalisation (vorderer Kreislauf)	0,68 (0,35–1,32)	0,249
Aneurysma Behandlung (Clipping)	0,89 (0,54–1,49)	0,669
Mittlerer NEES Tag 1–4 > 5,16 µg/kgKG/h	1,06 (1,01–1,11)	0,013*

### 3.4 DCI-assoziierte Infarkte

Bei 23 % (n = 66) der Patienten konnten DCI-assoziierte Infarkte in der Verlaufs-cCT-Bildgebung gesehen werden. Die univariable Analyse der Risikofaktoren für DCI-assoziierte Infarkte (siehe Tabelle 8) zeigt eine statistische Signifikanz bei hohen WFNS Graden (WFNS 4–5), hohen Fisher Graduierungen (Fisher 3–4), einem akuten Hydrocephalus und einem mittleren NEES an den Tagen eins bis vier von über 5,16 µg/kgKG/h. In der multivariablen Analyse besteht eine unabhängige statistische Signifikanz für hohe WFNS-Grade (WFNS 4–5), einem akuten Hydrocephalus und einem mittleren NEES an den Tagen eins bis vier von über 5,16 µg/kgKG/h.

Tabelle 8: Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren für DCI-assoziierte Infarkte, \*statistisch signifikant

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (CI-0,95)	p-Wert	OR (CI-0,95)	p-Wert
Alter (Jahre)	1,02 (1,00–1,05)	0,069	–	–
Geschlecht (weiblich)	0,92 (0,48–1,77)	0,473	–	–
WFNS Grad 4–5	2,52 (1,41–4,51)	0,001*	2,07 (1,09–3,95)	0,021*
Fisher Grad 3–4	1,67 (0,36–7,72)	0,513*	–	–
Akuter Hydrocephalus	2,76 (1,37–5,58)	0,002*	2,61 (1,16–5,90)	0,021*
Aneurysma Lokalisation (vorderer Kreislauf)	0,61 (0,24–1,51)	0,193	–	–
Aneurysma Behandlung (Clipping)	0,56 (0,28–1,12)	0,067	–	–
Mittlerer NEES Tag 1–4 > 5,16 µg/kgKG/h	1,08 (1,02–1,13)	<0,005*	1,04 (0,97–1,12)	0,237

### 3.5 Funktionelles Outcome

Die Tabelle 9 zeigt eine durchschnittliche Verbesserung des Outcomes über drei Monate im Vergleich zur mRS bei Entlassung. Ein günstiges funktionelles Outcome (mRS 0–3) besteht nach drei Monaten bei 61,1 % (n = 176) und ein ungünstiges (mRS 4–6) in 38,9 % (n = 112) der Patienten.

Tabelle 9: Outcome nach mRS bei Entlassung nach 3 Monaten (n = 288)

Outcome	Entlassung Anzahl (%)	3 Monate Anzahl (%)
mRS 0	4 (0,14)	15 (5,2)
mRS 1	36 (12,5)	68 (23,6)
mRS 2	44 (15,3)	45 (15,6)
mRS 3	21 (7,3)	47 (16,3)
mRS 4	32 (11,1)	57 (19,8)
mRS 5	139 (48,3)	37 (12,8)
mRS 6	12 (4,2)	19 (6,6)
<b>Dichotomisiertes funktionelles Outcome</b>		
Günstiges Outcome (mRS 0–3)	105 (36,4)	176 (61,1)
Ungünstiges Outcome (mRS 4–6)	183 (63,5)	112 (38,9)

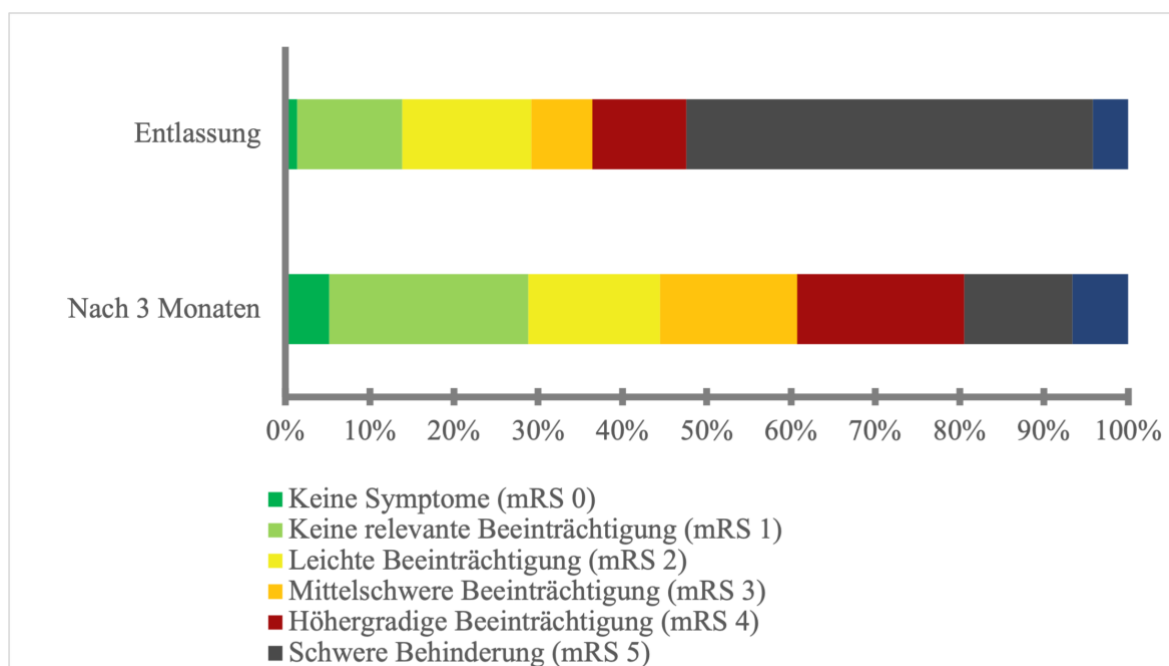


Abbildung 6: Bargraph-Anzeige zum Vergleich des Outcomes nach mRS bei Entlassung und nach 3 Monaten (n = 288)

### 3.5.1 Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem ungünstigen funktionellen Outcome (mRS 4–6)

In der univariablen Analyse besteht eine statistische Signifikanz für das Patientenalter, hohen WFNS Graden (WFNS 4–5), eine hohen Fisher Graduierung (Fisher 3–4), einen akuten Hydrocephalus sowie für einen mittleren NEES an den Tagen eins bis vier von über

5,16 µg/kgKG/h. In der multivariablen Analyse bestätigt sich ein unabhängiger signifikanter statistischer Zusammenhang hinsichtlich des Alters, eines hohen WFNS Grad (WFNS 4–5) und eines mittleren NEES an den Tagen eins bis vier von über 5,16 µg/kgKG/h (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren für ein ungünstiges funktionelles Outcome (mRS 4–6) \*statistisch signifikant

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (CI-0,95)	p-Wert	OR (CI-0,95)	p-Wert
Alter (Jahre)	1,06 (1,04–1,09)	<0,001*	1,08 (1,04–1,11)	<0,001*
Geschlecht (weiblich)	1,15 (0,69–1,94)	0,340	–	–
WFNS Grad 4–5	8,10 (4,64–14,13)	<0,001*	2,23 (1,08–4,59)	0,029*
Fisher Grad 3–4	10,50 (1,37–80,64)	0,003*	6,01 (0,40–92,97)	0,193
Akuter Hydrocephalus	2,43 (1,40–4,21)	<0,001*	1,25 (0,61–2,55)	0,549
Aneurysma Lokalisation (hinterer Kreislauf)	0,89 (0,47–1,71)	0,431	–	–
Aneurysma Behandlung (Clipping)	1,61 (0,98–2,70)	0,069	–	–
Mittlerer NEES Tag 1–4 > 5,16 µg/kgKG/h	1,32 (1,24–1,42)	<0,001*	1,29 (1,18–1,40)	<0,001*

### 3.6 Vasopressortherapie

Von der Studienkohorte haben 72,2 % (n = 208) Vasopressoren während der ersten vierzehn Tage der Behandlung erhalten. Alle Patienten (100 %, n = 208) erhielten Norepinephrin, bei 22,9 % der Patienten (n = 66) wurde zusätzlich Vasopressin verabreicht. Während der Tage eins bis vier nach dem Blutungsereignis erhielten 18,8 % (n = 54) Vasopressin. Der mittlere NEES betrug 3,8 µg/kgKG/h (SD 4,0) während des gesamten Beobachtungszeitraums (Tage 1–14) und 4,9 µg/kgKG/h (SD 5,2) während der Tage eins bis vier nach dem Blutungsereignis.

#### 3.6.1 Signifikanter Zusammenhang mit dem NEES

Der mittlere kumulative NEES während der Tage eins bis vier nach dem Blutungsereignis zeigte sich signifikant höher bei Patienten, die eine DCI entwickelten (p = 0,004, siehe Abbildung 7), einen DCI-assoziierten Infarkt erlitten (p = 0,002, siehe Abbildung 8) und

nach drei Monaten ein ungünstiges funktionelles Outcome (mRS 4–6) aufwiesen ( $p < 0,001$ , siehe Abbildung 9).

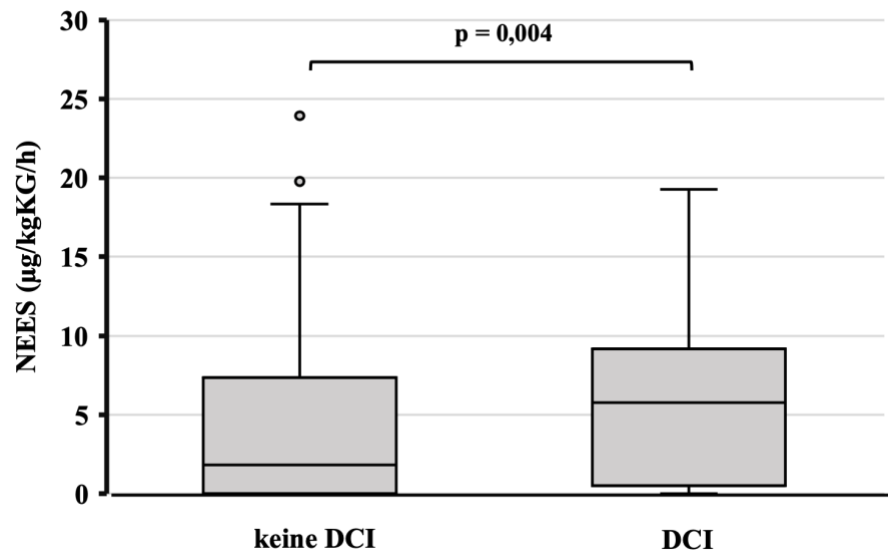


Abbildung 7: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über  $5,16 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  in den ersten vier Tagen nach der Blutung und dem Auftreten von DCI-Ereignissen.

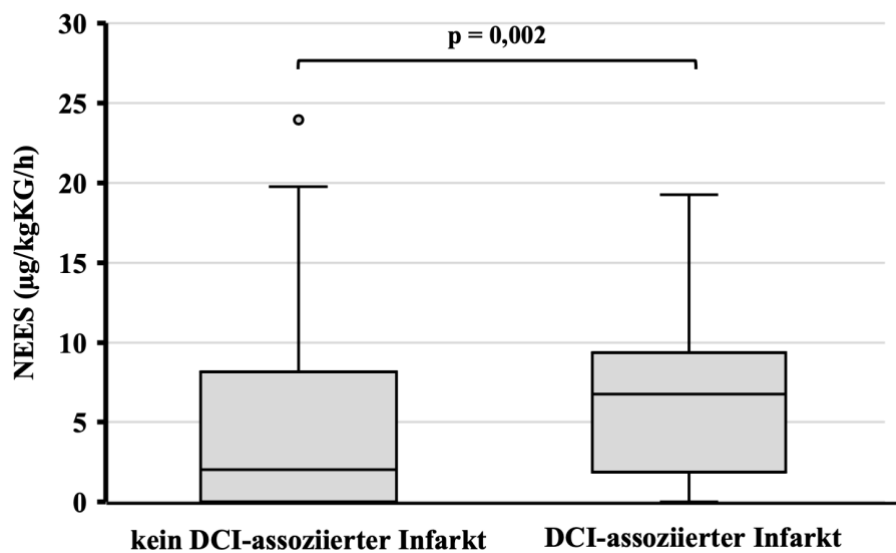


Abbildung 8: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über  $5,16 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  in den ersten vier Tagen nach der Blutung und dem Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten.

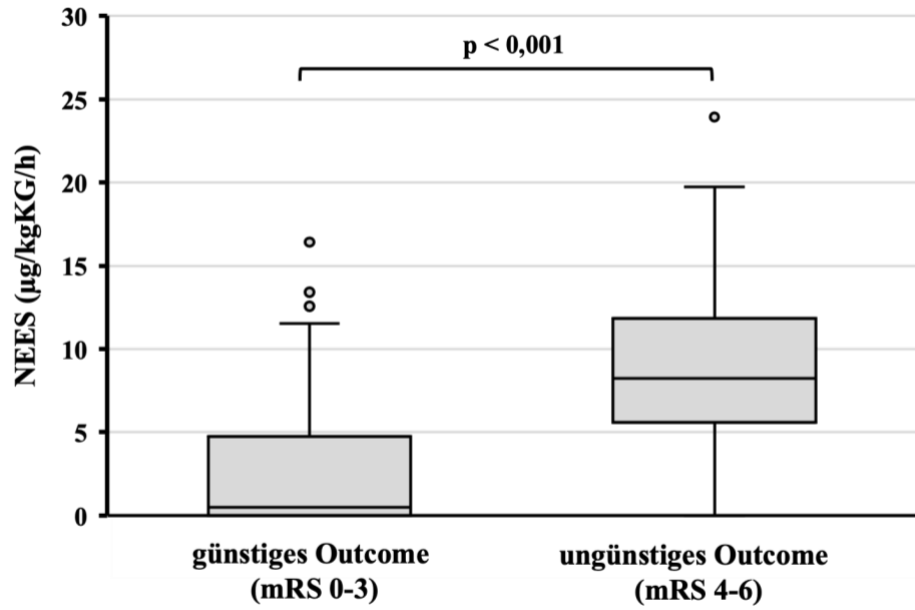


Abbildung 9: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über 5,16 µg/kgKG/h in den ersten vier Tagen nach der Blutung und einem ungünstigen funktionellen Outcome nach drei Monaten (mRS 4–6)

### 3.6.2 Zeitlicher Verlauf des mittleren NEES

Die Abbildung 10A zeigt ein Gipfel des mittleren NEES am dritten Tag und eine abflachende Kurve im Verlauf. Die Abbildung 10B zeigt eine Subgruppenanalyse mit einem Unterschied des mittleren NEES in den beiden untersuchten Gruppen mit einem erhöhten mittleren NEES in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (WFNS 4–5).

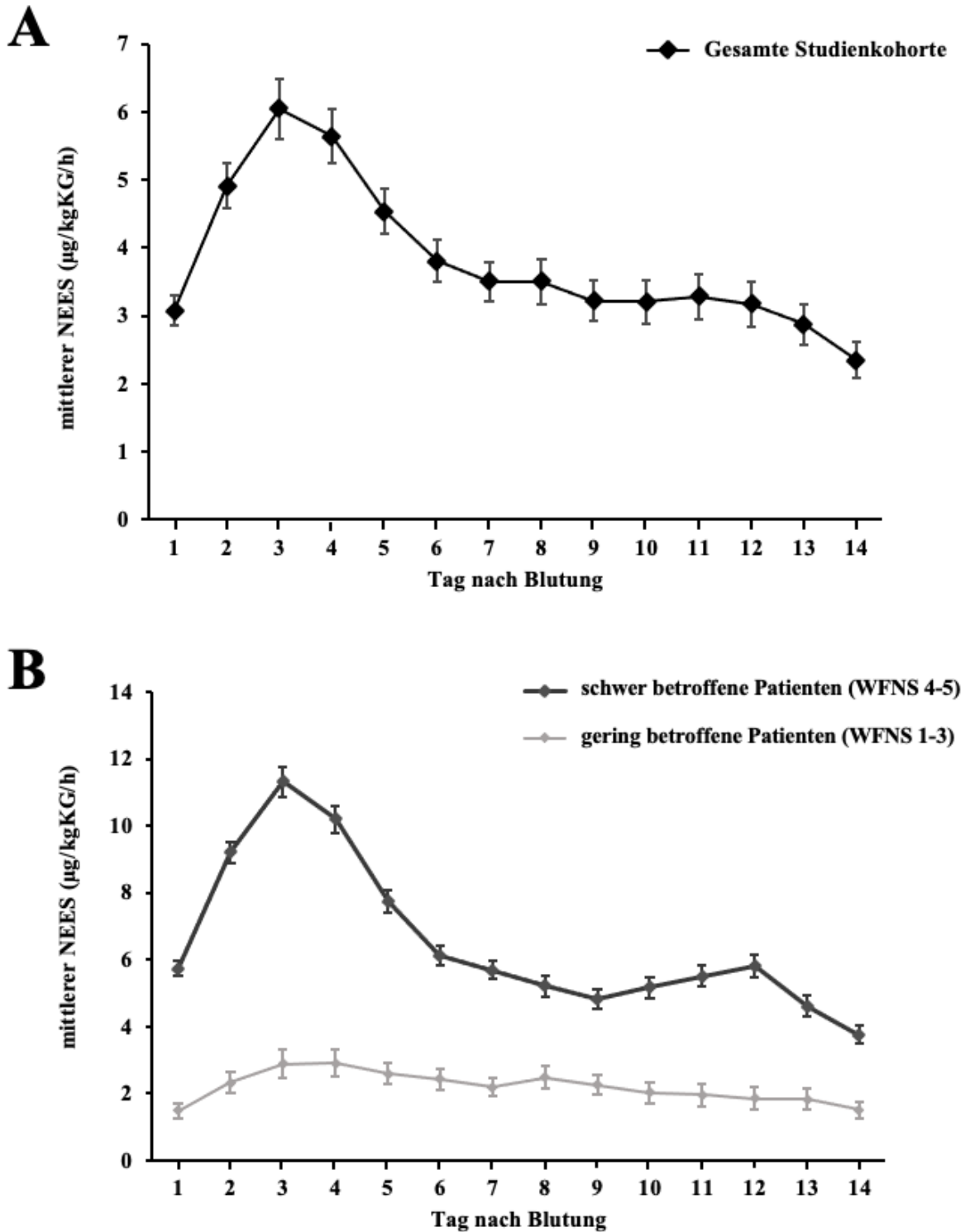


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des mittleren NEES mit Angabe des Standardfehlers während der ersten 14 Tage nach der Blutung. A zeigt die Gesamtkohorte der Studie. In B wurde zwischen schwer und gering betroffene Patienten unterschieden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hämodynamische Instabilität und Vasopressortherapie

Im Mittelpunkt der präventiven und therapeutischen Ansätze zur Vermeidung und Behandlung von DCI-Ereignissen und CVS steht die gezielte Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hirnperfusion durch kreislaufunterstützende Medikamente [74]. Die Ergebnisse der Studie bestätigen die klinische Beobachtung, wonach eine hämodynamische Unterstützung mittels Vasopressoren während des Behandlungszeitraums häufig erfolgt und in dem untersuchten Patientenkollektiv mit über 72 % einen Großteil der Patienten betrifft. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse unserer Studie, dass hohe Dosen von Vasopressoren insbesondere in der akuten und der subakuten Phase nach der Blutung verabreicht werden. Eine hämodynamische Instabilität manifestiert sich vornehmlich in der frühen Phase nach einer aSAB und betrifft insbesondere schwer betroffene Patienten (WFNS Grad 4–5). Das Ausmaß der erforderlichen Vasopressortherapie kann während der intensivmedizinischen Behandlung von aSAB Patienten durch verschiedene Mechanismen und Faktoren beeinflusst werden. Dabei können verschiedene Komponenten der Hämodynamik des Herz-Kreislauf-Systems betroffen sein, zu denen neben der Herzkraft auch der periphere Gefäßwiderstand sowie der intravasale Volumenstatus gezählt werden.

Bei Patienten mit aSAB besteht ein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen, darunter Kardiomyopathie, Arrhythmien und systolische Dysfunktionen. Dies kann eine Einschränkung der Herzkraft zur Folge haben, wodurch wiederum eine hämodynamische Instabilität begünstigt wird [83, 86]. In einer Studie von *Bruder und Rabinstein* wurde eine Erhöhung des Troponin-Wertes im Sinne einer Herzmuskelschädigung sowie Arrhythmien in jeweils einem Drittel der aSAB-Patienten beobachtet [22]. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich Hinweise darauf, dass schwer betroffene aSAB-Patienten besonders von kardialen Funktionsstörungen betroffen sind. Elektrokardiografische Veränderungen manifestieren sich häufig bereits bei leicht betroffenen Patienten, wohingegen echokardiographische Veränderungen wie ventrikuläre Wandbewegungsstörungen und diastolische Dysfunktionen vorwiegend bei schwer betroffenen Patienten auftreten [80-81, 87]. Die beschriebenen kardialen Funktionsstörungen treten häufig in der subakuten Phase der Erkrankung auf, stehen in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad der primären Hirnverletzung und erweisen sich in der Regel innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen als reversibel [13, 88, 134, 151, 158].

Bei schwer betroffenen Patienten können kreislaufdepressive Effekte darüber hinaus durch eine tiefe Sedierung zum Tragen kommen, die durchaus über einen längeren Zeitraum angewendet wird und sich gemäß des klinikinternen Behandlungsprotokolls dieser Klinik über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen erstrecken kann. Der Begriff tiefe Sedierung zur Neuroprotektion beschreibt den Schutz des Gehirns durch Senkung der metabolischen Aktivität, die Kontrolle des ICP sowie die Vermeidung von Krampfanfällen. Eine hochdosierte Analgosedierung bedingt über vasodilatative Effekte eine Kreislaufdepression bzw. eine systemische Hypotension, welche durch die Verabreichung von Vasopressoren kompensiert werden muss. Hinsichtlich der Sedierung von Patienten mit aSAB existieren bisher keine einheitlichen Richtlinien oder evidenzbasierte Empfehlungen, sodass international und auch zwischen verschiedenen Kliniken in Deutschland heterogene Behandlungsregime zu beobachten sind [73]. Die Sedierung der Patienten mit aSAB auf den Intensivstationen erfolgt dabei aktuell in Anlehnung an die bestehenden Leitlinien der Intensivtherapie sowie der Leitlinien traumatischer Hirnschädigungen [26, 110]. Das Vorhandensein eines CVS oder einer DCI kann eine entscheidende Bedeutung bei der Entscheidung haben, ob eine Sedierung fortgesetzt oder sogar vertieft werden soll. Dies kann wiederum Auswirkungen auf die Dosierung der Vasopressoren haben [138].

In der Lehre der Hämodynamik stellt die sog. Vorlast, welche über den venösen Rückstrom bzw. den intravasalen Volumenstatus bestimmt wird, über den Frank-Starling-Mechanismus einen wichtigen Parameter für die Kontraktionskraft des Herzens dar. In den aktuellen Leitlinien wird eine Euvolämie bei aSAB-Patienten empfohlen, um potenzielle hypovolämische Risiken für DCI-Ereignisse zu vermeiden [21, 60, 74]. Eine mögliche Hypovolämie kann sich durch einen starken Blutverlust beim operativen Aneurysma-Clipping oder aufgrund einer Hemikraniektomie zusätzlich verschlimmern.

Neben kristalloiden Flüssigkeiten besteht die Möglichkeit, Erythrozytenkonzentrate und Humanalbumin zu substituieren, um den intravasalen osmotischen Gradienten aufrechtzuerhalten. Die Substitution mit Humanalbumin sollte lediglich bei strenger Indikationsstellung erfolgen, da ein Zusammenhang mit einem erhöhten Infektionsaufkommen besteht und eine Albumin-induzierte intravasale Volumenexpansion weder mit einem besseren Outcome noch mit einem erniedrigten Auftreten von CVS assoziiert ist [6, 159]. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich divergierende Aussagen hinsichtlich der Indikation für eine Substitution mit Erythrozytenkonzentraten ab welchem Hb-Trennwert diese erfolgen sollte. In einer Meta-Analyse mit 14.701 Patienten mit einer aSAB wurde eine Anämie in 40 % (28–82 %) der Patienten mit einem Mittelwert

von 8,5 g/dl festgestellt. Das Outcome wurde bereits bei einem Hb-Wert von 9–10 g/dl als ungünstig beschrieben [133]. Die Frage, ob sich aus diesen Beobachtungen eine Rechtfertigung für eine großzügige Transfusionsstrategie ableiten lässt, wird kontrovers diskutiert. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass ein hoher Ausgangs-Hb-Wert sowie ein hoher Durchschnitts-Hb-Wert mit einem besseren Outcome assoziiert sind [115]. Andere Studien berichten jedoch, dass ein hoher Hb-Wert sogar mit einem erhöhten Risiko für Vasospasmen verbunden sein kann [91, 143].

Zusätzliche kreislaufdepressive Effekte durch Infektionen und Sepsis werden bei Patienten mit aSAB durch die lange intensivmedizinische Therapie ebenfalls beobachtet. Infolge der ausgeprägten Bewusstseinsstörung sowie der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung manifestieren sich bei schwer betroffenen Patienten gehäuft Aspirationspneumonien und septische Verläufe [1]. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen, Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid im Rahmen des Infektgeschehens bedingt eine Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall. Des Weiteren kommt es über eine Kapillarleckage zu einem intravasalen Volumenverlust und auch zur septischen Kardiomyopathie [76, 93]. Insgesamt weisen mehrere Studien darauf hin, dass sich Infektionen und Sepsis sich negativ auf DCI und das Outcome von aSAB-Patienten mit auswirken können [63, 152].

Weitere kreislaufdepressive Effekte können als unerwünschte Nebenwirkung einer vasodilatativen Medikation auftreten. Als leitliniengerechte Therapieempfehlung wird allen aSAB-Patienten der Vasodilatator Nimodipin verabreicht. In circa 30 % der Fälle führt die Gabe zu einer Hypotonie, wobei aktuelle Studien darauf hinweisen, dass schwer betroffene Patienten häufiger von dieser Nebenwirkung betroffen sind [85, 126, 135]. Gerade bei schwer betroffenen Patienten wird die Nimodipindosis daher häufig reduziert oder vorübergehend pausiert, um einen ausreichenden MAD zu gewährleisten [42, 67, 72, 135]. Allerdings deuten die Ergebnisse mehrerer aktueller Studien darauf hin, dass eine Nimodipin-induzierte Hypotonie ggf. nicht durch eine Reduktion der Nimodipin-Dosis, sondern durch eine weitere Eskalation der Vasopressoren behandelt werden sollte, da eine reduzierte Nimodipindosis mit einer höheren Inzidenz von DCI, sekundären Infarkten und einem ungünstigem Outcome assoziiert sein könnte [42, 72, 120, 135]. In Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche auf eine potenziell schädigende Wirkung von eskalierten Vasopressoren hindeuten, ist eine Volldosistherapie mit Nimodipin jedoch ebenfalls als kritisch zu betrachten.

Die genannten Aspekte verdeutlichen, dass eine stabile Hämodynamik durch eine gesteuerte Vasopressortherapie bei aSAB-Patienten eine zentrale Rolle in der Therapie der sekundären Komplikationen einnimmt. Die genannten kreislaufdepressiven Effekte können sich gegenseitig potenzieren, was erhöhte Vasopressordosen vor allem bei den schwer betroffenen Patienten erklären kann. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine erhöhte Vasopressorentherapie, entsprechend eines erhöhten NEES, einen unabhängigen Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome der Patienten darstellt. Dieser Zusammenhang zeigt sich unabhängig vom WFNS Grad.

In dieser Studie wurde das Augenmerk auf die subakute Phase der Erkrankung gelegt, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch eine Eskalation der Vasopressordosen aufgrund von sekundären Komplikationen im späteren Krankheitsverlauf zu vermeiden. In der aktuellen Leitlinie wird beim Vorliegen einer klinischen oder funktionellen DCI eine IH mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 160 und 180 mmHg empfohlen [74]. Das Ziel der Behandlung besteht in der Aufrechterhaltung von CPP und des CBF. Allerdings finden sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der IH auf die zerebrale Perfusion sowie das Outcome. Gleichzeitig werden in der Literatur mitunter schwere systemische und zerebrale Komplikationen als Folge einer IH beschrieben. In einer Studie von *Yousef et al.* konnte ein adäquater Blutdruckanstieg unter IH beobachtet werden, jedoch mit reduzierten PtiO<sub>2</sub>-Werten [164]. Eine klinische Beobachtungsstudie mit 41 Patienten, in der eine IH-therapierte Gruppe mit einer nicht-IH-therapierten Gruppe von aSAB-Patienten verglichen wurde, musste aufgrund mangelnder Auswirkung auf die zerebrale Durchblutung und einer langsamen Rekrutierung frühzeitig beendet werden [57-58]. Die Studie demonstrierte jedoch, dass die Anwendung von IH zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen kann. In einer Studie von *Muhammad et al.* wurde in zehn Fallberichten ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beschrieben, das während einer IH aufgetreten war [114]. In einer weiteren Studie konnte bei fünf von 38 Patienten, die mit IH behandelt wurden, ein PRES nachgewiesen werden [8]. *Heagens et al.* beschreiben in einer retrospektiven Studie mit insgesamt 1.647 Patienten die IH als eine effektive Behandlungsmethode zur Vermeidung von DCI-assoziierten Hirninfarkten sowie zur Reduktion eines ungünstigen Outcomes in der IH-Gruppe [66]. Zusammenfassend lässt sich der Mechanismus der IH als physiologisch plausible, jedoch wissenschaftlich umstritten beschreiben. Eine IH sollte bei DCI nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Der zeitliche Verlauf der Vasopressordosen über die ersten 14

Behandlungstage zeigt keinen Anstieg der Vasopressordosen im späteren Krankheitsverlauf. Potenzielle Effekte einer IH oder von sekundären systemischen, insbesondere septischen Komplikationen spiegeln sich hier nicht wider.

#### 4.2 Die pathophysiologischen Mechanismen der subakuten Phase

Die Ergebnisse des mittleren NEES-Verlaufs stützen die klinische Beobachtung, dass hohe Vasopressordosen bei einer hämodynamischen Instabilität insbesondere in der subakuten Phase erforderlich sind. Die arterielle Hypotonie in dieser Phase, die bei schwer betroffenen Patienten besonders stark ausgeprägt ist, könnte folglich auch von anderen Aspekten, etwa dem Schweregrad der frühen Hirnschädigung, der EBI, abhängig sein und somit in engem Zusammenhang mit den pathophysiologischen Mechanismen der DCI stehen. In Bezug auf die Mechanismen der DCI konnten Studien trotz einer zunehmenden interventionellen Behandlung von angiographisch nachweisbaren CVS der großen Hirnarterien keine Verbesserung des klinischen Outcomes aufzeigen [105-106]. In den vergangenen zwei Dekaden hat sich der wissenschaftliche Fokus daher weg von den alleinigen CVS hin zu einem multifaktoriellen pathophysiologischen Ansatz zur Erklärung des Phänomens DCI verschoben [25]. Die Ergebnisse aktueller Studien legen nahe, dass die frühen pathophysiologischen Mechanismen der EBI mit denen der DCI assoziiert sind und die Schwere der EBI mit den im Verlauf auftretenden DCI und DCI-assoziierten Infarkten korreliert [4, 9]. Um die potenziell schädigenden Auswirkungen einer frühen, hochdosierten Vasopressortherapie auf das spätere Auftreten einer DCI einschätzen zu können, ist eine detaillierte Betrachtung der pathophysiologischen Mechanismen der EBI erforderlich. Eine früh eingeleitete, eskalierte Vasopressortherapie könnte die schädigenden Mechanismen der EBI verstärken und somit das Risiko für das spätere Auftreten einer DCI erhöhen.

Die Schädigungen, die im Rahmen der EBI auftreten, werden durch die Toxizität des in den Subarachnoidalraum ausgetretenen Blutes sowie die Metabolite von Hämoglobin erklärt [10, 56]. Die Entwicklung der EBI setzt unmittelbar mit der Ruptur des Aneurysmas ein, wodurch es zu einem akuten Anstieg des ICP kommt, welcher eine akute Vasokonstriktion sowie die Ausbildung von Mikrothrombosen zur Folge hat [15]. In der Konsequenz kommt es zu einer gestörten Autoregulation des zerebralen Gefäßsystems [23, 98]. Ein konstanter CPP kann demnach nicht länger aufrechterhalten werden. Es kommt zur einer transienten globalen Ischämie. In den vergangenen Jahren konnten Studien über den radiologischen Nachweis eines Hirnödems Rückschlüsse auf das Vorliegen einer globalen

Ischämie im Rahmen der EBI ziehen, wodurch man mittlerweile von einer höheren Prävalenz der EBI nach aSAB ausgeht als ursprünglich angenommen. Neuere Studien zielen darauf ab, den Schweregrad der EBI und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Outcome durch automatische Quantifizierungen von Parametern der globalen Hirnschwellung zu bewerten [30, 165]. In diesem Kontext ist zudem ein enger Zusammenhang zwischen einem zerebralem Ödem und einer gestörten Blut-Hirn-Schranke zu beobachten, welche eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der aSAB einnimmt und durch die Dysfunktion der Endothelzellen, die Zerstörung der Zonula occludens (engl.: tight junctions) sowie den Untergang der Basalmembran charakterisiert ist [69]. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke während der subakuten Phase der aSAB resultiert in einer Leukozyten-Infiltration, der Freisetzung von Toxinen sowie der Stimulation von Entzündungs- und Oxidationskaskaden [104]. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Auflösung der Blut-Hirn-Schranke bereits innerhalb von 30 Minuten nach Auftreten der aSAB einsetzt und nach drei Stunden ihren Höhepunkt erreicht [97]. Eine Autopsie-Studie, die Ratten nach SAB untersuchte, konnte eine beginnende Regeneration der Blut-Hirn-Schranke nach 72 Stunden aufzeigen [140].

Die zuvor erwähnten Entzündungskaskaden werden neben der Freisetzung von Zytokinen ebenfalls durch oxidativen Stress aufrechterhalten. Dieser kann den gesamten Cortex betreffen und letztlich zur Apoptose bzw. zum neuronalen Zelltod führen [68, 163]. Als potenzieller therapeutischer Ansatz kann die vermutete antioxidative und antiinflammatorische Wirkung des Kalziumantagonisten Nimodipin diskutiert werden [136]. Die prophylaktische Gabe von Nimodipin führte in den durchgeführten Studien zu keiner statistisch signifikanten Reduktion des Auftretens von CVS [141]. Die Medikation mit Nimodipin führte jedoch zu einer Reduktion der DCI-assoziierten Infarkte bei gleichzeitiger Verbesserung des funktionellen Outcomes. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die prognoseverbessernde Wirkung nicht durch die Blockade der Kalziumkanäle und der damit verbundenen Vasodilatation vermittelt wird. Vielmehr wird angenommen, dass Nimodipin zusätzlich neuroprotektive, antiinflammatorische und antioxidative Wirkungen besitzt [24, 144]. Außerdem verfügt Nimodipin über fibrinolytische Eigenschaften, welche die oben beschriebenen Mikrothrombosen der zerebralen Gefäße reduzieren und somit der Entwicklung von EBI und DCI entgegenwirken könnten [129]. Die dargestellten Aspekte der Nimodipin-Therapie legen nahe, dass eine konsequente prophylaktische Gabe in der vulnerablen Phase der EBI das Outcome verbessern kann. Ebenso lassen die Ergebnisse dieser Studie den Rückschluss zu, dass eine

eskalierte Vasopressortherapie in der vulnerablen Phase der EBI das funktionelle Outcome über verschiedene Wirkmechanismen verschlechtern kann.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde explizit die Vasopressortherapie in der frühen Phase der Erkrankung, d. h. vom ersten bis zum vierten Tag nach dem Blutungsereignis, untersucht. Diese Phase entspricht im Wesentlichen der Phase, in der sich die EBI manifestiert. Die Ergebnisse legen einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einer hochdosierten Vasopressortherapie in diesen Tagen und dem Auftreten klinischer und funktioneller DCI-Ereignisse im späteren Krankheitsverlauf nahe. Somit weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die pathophysiologischen Kaskaden der EBI, welche mit der DCI-Entwicklung in Zusammenhang stehen, durch Vasopressoren potenziell verschlimmert werden können. Eine hochdosierte Vasopressoren-Therapie könnte somit die schädigenden Effekte der EBI fördern und als potenzieller Verstärker der proischämischen Kaskaden betrachtet werden.

#### 4.3 Vasopressoren als potenzielle Verstärker der proischämischen Kaskaden

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass ca. 40 % der Patienten in der Studienkohorte im Verlauf der Erkrankung ein klinisches oder funktionelles DCI entwickeln. In unserer Studienkohorte manifestiert sich bei ca. 39 % der Patienten ein angiographisch nachgewiesener CVS, wobei in der Literatur Raten von bis zu 70 % angegeben werden [35]. Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass ein hoher NEES in den ersten vier Tagen in der univariablen Testung signifikant mit dem Auftreten von DCI-Ereignissen und einem ungünstigen funktionellen Outcome (mRS 4–6) nach drei Monaten assoziiert ist. In Bezug auf die Inzidenz von DCI-assoziierten Hirninfarkten, konnte der in der univariablen Analyse signifikante Zusammenhang in der multivariablen Analyse nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die pathophysiologischen Kaskaden der DCI-Entwicklung durch hohe Vasopressordosen in der frühen Phase der Erkrankung ausgelöst oder verschlimmert werden könnten, was jedoch nicht zu einem erhöhten Risiko eines DCI-assoziierten Hirninfarkts zu führen scheint.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen hochdosierten Vasopressoren und der Entwicklung unerwünschter zerebrovaskulärer Wirkungen im Sinne von DCI oder Vasospasmen nach aSAB untersuchen. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von DCI und der Therapie mittels Vasopressoren konnte bislang lediglich in einer Studie mit zwei Fallberichten aufgezeigt werden [166]. In

den Berichten von *Zeiler et al.* werden zwei Verläufe von Patienten präsentiert, bei denen es unter einer eskalierten Norepinephrin-Therapie zu einer akuten Verschlechterung des neurologischen Zustandes kam. Nach dem Absetzen der Norepinephrin-Therapie (unter fortgesetzter Milrinon-Gabe) konnte eine umgehende Remission der Symptome beobachtet werden.

In einer aktuellen retrospektiven Studie von *Cattaneo et al.* konnte bei 104 Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hochdosierten Norepinephrin-Therapie und dem Auftreten einer DCI nachgewiesen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie DCI radiologisch als Nachweis eines verzögerten Infarktes in der cCT oder cMRT definiert wurde, jedoch nicht als funktionelles DCI oder klinisch nach *Vergouwen et al.* [27]. Im Gegensatz zu unserem Forschungsansatz untersuchten die Autoren die gesamte verabreichte Norepinephrin-Dosis während der ersten vierzehn Tage der Behandlung. Der hier betrachtete Zeitraum fällt in die kritische Zeitspanne für das Auftreten von DCI und CVS. Daher könnten die Ergebnisse durch eine IH als primäre konservative Behandlungsstrategie bei Auftreten von DCI oder CVS beeinflusst worden sein. In solchen Fällen könnten hohe Vasopressordosen eher eine Reaktion auf ein DCI-Ereignis als dessen Ursache sein.

Weiterhin gibt es Hinweise aus überwiegend tierexperimentellen Studien, dass Vasopressoren dosisabhängig negative Effekte auf die zerebrale Mikrozirkulation und Oxygenierung haben können. Die Gabe von hochdosiertem Norepinephrin kann über eine direkte Vasokonstriktion der zerebralen Mikrogefäße zu einem unmittelbaren Anstieg des CPP führen, bewirkt aber gleichzeitig eine Abnahme der Sauerstoffsättigung im zerebralen Mikrogefäßsystem [101, 111]. In mehreren Studien konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Verabreichung verschiedener Vasopressoren – nicht nur von Norepinephrin – und der zerebralen Sauerstoffversorgung nachgewiesen werden. Obgleich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks während der Infusion von Vasopressoren zu verzeichnen war, wurde gleichzeitig eine Abnahme der zerebralen Sauerstoffsättigung beobachtet, die auf eine mikrozirkulatorische Vasokonstriktion zurückgeführt wird [19, 137, 164]. Eine eskalierte Vasopressortherapie könnte daher das Risiko eines DCI-assoziierten Infarktes erhöhen, insbesondere in der Hochrisikophase für das Auftreten von DCI und CVS an den Tagen fünf bis elf nach dem Blutungsereignis bei gleichzeitigem Auftreten von CVS, was sich in den Ergebnissen von *Cattaneo et al.* widerspiegeln könnte [27].

#### 4.4 Das Outcome nach aSAB und die Abhängigkeit der Vasopressoren-Wahl

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass 39 % der Patienten des Studienkollektivs drei Monate nach Entlassung ein ungünstiges funktionelles Outcome (mRS 4–6) aufweisen. Diese Rate entspricht den hohen Morbiditätsraten, die in der Literatur berichtet werden [3, 154]. In Bezug auf die Wahl des Vasopressors wird weiterhin kontrovers diskutiert, welches kreislaufunterstützende Medikament bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder intrakraniellen Blutungen primär eingesetzt werden sollte. In den aktuellen Leitlinien besteht hierzu noch keine Handlungsempfehlung. Nach Studienlage werden Norepinephrin, Phenylephrin, Dopamin und Vasopressin am häufigsten verwendet [75, 162]. In der vorliegenden Studie wurde den internen Behandlungsrichtlinien folgend, zunächst Norepinephrin im Rahmen der Erstlinientherapie als Vasopressor verabreicht. Zusätzlich wurde bei ca. 19 % der Patienten im untersuchten Zeitraum der ersten vier Tage sowie bei ca. 23 % der Patienten innerhalb der ersten vierzehn Tage der Intensivbehandlung eine Eskalation der Therapie mit Hinzunahme von Vasopressin als zweiten Vasopressor notwendig. Die Mehrheit der Patienten erhielt jedoch Norepinephrin als einziges vasoaktives Medikament zur Aufrechterhaltung des MAD.

In Bezug auf das funktionelle Outcome zeigt die verfügbare Literatur in Hinblick auf den Einsatz verschiedener Vasopressoren bei Patienten mit aSAB ein heterogenes Bild mit zum Teil widersprüchlichen Resultaten. In einer retrospektiven landesweiten Kohorten-Studie aus den Vereinigten Staaten mit 2.634 aSAB-Patienten konnte ein gewisser Vorteil von Phenylephrin gegenüber Norepinephrin und Dopamin hinsichtlich der Mortalität nachgewiesen werden [162]. Abweichend hierzu beschreiben die Ergebnisse der Studie von *Roy et al.* jedoch einen Vorteil von Norepinephrin gegenüber Phenylephrin als initial eingesetztem Vasopressor [130]. Der Einsatz von Dopamin sollte auf neurowissenschaftlichen Intensivstationen aufgrund von beschriebenen Hirndruckkrisen durch die Ausbildung von Hirnödemen mit einer strengen Indikationsstellung einhergehen [121, 123].

Die Medikation mit Vasopressin wird sowohl in der Sepsis-Therapie als auch beim hämorrhagischen Schock als sichere Ergänzung zur hämodynamischen Unterstützung bei hypotonen Kreislaufzuständen beschrieben [47, 148]. In Bezug auf die Therapie mit Vasopressin bei aSAB-Patienten finden sich in der Literatur jedoch nur wenige Studien mit divergierenden Ergebnissen. Die Ergebnisse von *Muehlschlegel et al.* legen nahe, dass eine Schädigung der zerebralen Mikrozirkulation bei aSAB-Patienten unter Vasopressin nicht zu

beobachtet ist [113]. Obgleich ein adäquater Anstieg des systemischen Blutdrucks bei einer Medikation mit Vasopressin bei aSAB-Patienten zu verzeichnen war, konnten *Yousef et al.* in ihrer Studie eine gleichzeitige Verminderung des PtiO<sub>2</sub>-Wertes nachweisen [164]. In mehreren Studien wird jedoch auf ein Risiko für eine Hyponatriämie innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Vasopressin hingewiesen, weshalb engmaschige Kontrollen des Serumnatriums empfohlen werden [109, 147]. Die Studie von *Fernandes et al.* legt nahe, dass eine Hyponatriämie und die Gabe von Vasopressin in Zusammenhang mit einer erhöhten Rate von DCI-Ereignissen stehen könnten [50]. Das Vorhandensein einer Hyponatriämie in den ersten 56 Stunden nach einer aSAB wurde von *Beseoglu et al.* in Zusammenhang mit einem schlechten funktionellen Outcome gebracht [17].

Der Vasopressor Norepinephrin gilt aufgrund seiner breiten Anwendung in der Anästhesie und Intensivmedizin sowie seiner guten Vorhersagbarkeit im Sinne einer konstanten Blutdruckeinstellung als Mittel der ersten Wahl bei Hypotonie [47, 121]. Norepinephrin zeigt jedoch auch eine Vielzahl von Wirkungen im menschlichen Körper, die über den direkten alpha-adrenergen, vasopressorischen Effekt hinausgehen. In diesem Kontext sind insbesondere die Funktion als Neurotransmitter sowie die Wirkungen auf den Stoffwechsel und die Immunmodulation von Bedeutung [95].

In-Vitro-Experimente konnten eine immunsuppressive Wirkung von Norepinephrin nachweisen [145]. Zudem gibt es Hinweise, dass Norepinephrin das Ausmaß und die Dauer einer Immunparalyse verstärkt [146]. Andere Vasopressoren wie Vasopressin, Angiotensin II und Phenylephrin scheinen grundsätzlich einen immunologischen Vorteil gegenüber Norepinephrin zu besitzen [146]. Obgleich In-Vivo-Studien hierzu noch nicht vorliegen, sollte ein potenziell schädigendes immunologisches Potenzial von Norepinephrin, vor allem unter dem Aspekt der Neuroinflammation im Kontext der EBI, bei aSAB-Patienten in Betracht gezogen werden.

In einem experimentellen Tierversuch konnte darüber hinaus eine modulierende Rolle von Norepinephrin auf den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung nachgewiesen werden. Dabei scheint die Norepinephrin-vermittelte Vasokonstriktion die Umverteilung des kortikalen Blutflusses in die aktive Hirnregion zu beschleunigen und so die zeitliche Synchronisation der Blutversorgung zu verbessern [16]. Inwiefern sich dieser Effekt unter pathophysiologischen Verhältnissen nach einer aSAB auswirkt, kann gegenwärtig nicht beurteilt werden.

In mehreren In-Vitro-Studien konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass Norepinephrin Apoptosemechanismen in Kardiomyozyten und Endothelzellen

induziert [33, 55]. Diese Effekte von Norepinephrin könnten sich bei aSAB-Patienten zu einem negativ auf die Herzkraft, der im Rahmen der EBI vorgeschädigten Kardiomyozyten auswirken und so das Outcome beeinflussen. Zum anderen ist eine zusätzliche Beeinträchtigung der Endothelzellen, der bereits geschädigten Blut-Hirn-Schranke denkbar. Über eine zunehmend geschädigte Blut-Hirn-Schranke kann wiederum ein unkontrollierter Eintritt von Norepinephrin in den Liquor begünstigt werden. In der Literatur finden sich entsprechende Hinweise, dass eine erhöhte Konzentration von Norepinephrin im Liquor mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist. Insbesondere bei schwer betroffenen Patienten wird von erhöhten Norepinephrin-Spiegeln im Liquor berichtet und ein Zusammenhang mit einem frühzeitigen Versterben oder einem ungünstigen funktionellen Outcome von Patienten mit aSAB vermutet [41, 112].

Bezüglich der schädigenden kardialen Effekte von Norepinephrin konnte in einer Studie von *van der Bilt et al.* in einer Metaanalyse von 25 Studien mit insgesamt 2.690 Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen kardialen Markern und einem erhöhten Risiko für Mortalität, DCI-Ereignisse sowie einem schlechten Outcome nach aSAB gezeigt werden [153]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie von *Juntilla et al.* wurden 108 Patienten mit intrazerebralen und aneurysmatischen Blutungen über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachbeobachtet [81]. Dabei zeigte sich, dass EKG-Veränderungen im Rahmen dieser Blutungen häufig vorkommen und mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert sind. Gemäß einer Studie von *Salem et al.* manifestiert sich nach einer aSAB eine frühzeitige kardiale Dysfunktion, die mit einer raschen und anhaltenden endogenen Katecholaminfreisetzung einhergeht [134]. Diese ist insbesondere bei schwer betroffenen Patienten zu beobachten und die Rückbildung der kardialen Dysfunktion verläuft parallel zur Normalisierung der Katecholaminkonzentration. Die beschriebenen Aspekte legen nahe, dass die Verabreichung hoher Dosen von Norepinephrin in der akuten postiktalen Phase die schädlichen Auswirkungen des endogenen Katecholaminanstiegs verstärken und sich somit negativ auf das Outcome des Patienten auswirken können.

#### 4.5 Limitationen und Ausblick

Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie besteht im retrospektiven Charakter der Datenerfassung, der zwangsläufig mit einer Auswahlverzerrung und dem Vorhandensein potenziell relevanter Störvariablen einhergeht. Die erreichte Stichprobengröße von 288 Patienten aus einem einzigen Behandlungszentrum ist anderen vergleichbaren Studien zwar

überlegen, jedoch sind multizentrische Stichproben mit deutlich höheren Patientenzahlen geeigneter, um noch validere Ergebnisse zu erzielen.

Entscheidungen auf unserer neurowissenschaftlichen Intensivstation werden anhand der geltenden Leitlinien getroffen, allerdings interindividuell an die jeweiligen klinischen Bedürfnisse der Patienten angepasst und unterliegen der Interpretation der verantwortlichen Ärzte der Station. Zudem werden diese Leitlinien anhand von Studien aus vor allem Industrienationen, sog. „High Resources Countries“, erstellt, sodass nicht alle Ethnien repräsentiert sind und eine Generalisierung der Studien bzw. der Leitlinien nicht immer durchführbar oder sinnvoll ist.

Aktuell existieren in den vorhandenen Leitlinien keine Empfehlung zur Auswahl der Vasopressoren. Deshalb ist die Wahl der Vasopressoren bei Patienten mit aSAB von den klinik-internen Präferenzen und den verantwortlichen Ärzten abhängig. Die Verallgemeinerung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann somit auch hinsichtlich der Wahl der Vasopressoren nur eingeschränkt erfolgen. Die Dauer der alleinigen Behandlung mit Norepinephrin und der Zeitpunkt der Einführung von Vasopressin als zusätzlichen Vasopressor waren in unserer Studienpopulation variabel und reichten von mehreren Stunden bis hin zu mehreren Tagen. Insbesondere begrenzt ist die Evidenz für die Verwendung von Vasopressin als Zweitlinientherapie zur hämodynamischen Unterstützung bei Patienten mit aSAB. Der Bedarf an Norepinephrin wird durch die zusätzliche Verabreichung von Vasopressin beeinflusst, sodass sich in dieser Arbeit für die Verwendung des NEES für eine Vergleichbarkeit der Vasopressordosen entschieden wurde. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus nicht erhobenen Dosierungen der Vasopressoren während Operationen und neuroradiologischen Interventionen in der DSA. Weiterhin wurden in der Studie keine weiteren Parameter der Hämodynamik wie der MAD, CPP oder der zentrale Venendruck erhoben. Sie fehlen so zur Interpretation der Ergebnisse. Ebenso wurde die Auswirkung weiterer potenzieller Einflussfaktoren auf die Hämodynamik z. B. durch eine Quantifizierung der zum Teil hochdosierten Sedativa und Analgetika nicht erfasst. Dasselbe gilt für unerwünschte Ereignisse und mögliche Organschäden wie z. B. Nierenversagen, kardiale Arrhythmien oder Funktionsstörungen durch die Vasopressortherapie, die in der Studie ebenfalls nicht erfasst wurden. Abschließend ist zu nennen, dass funktionelle oder klinische DCI-Ereignisse durch die Monitoring-Maßnahmen unentdeckt oder unterrepräsentiert geblieben sein könnten. Ebenso verhält es sich mit subklinischen CVS.

Die Digitalisierung im Gesundheitswesen und in der Medizin schreitet stetig voran, getrieben nicht zuletzt durch die Corona-Pandemie. Ein Beispiel hierfür ist die Datenerhebung dieser Studie, bei der die Erhebung zunächst über die vorhandenen analogen Akten und nach der Umstellung auf ein vollständig digitales Patientendatenmanagementsystem digital erfolgte. In Zukunft könnten diese Daten sämtlich automatisiert erhoben und mittels künstlicher Intelligenz gefiltert bzw. analysiert werden. Zudem könnte die weltweit fortschreitende Digitalisierung sehr große Studienstichproben über multizentrische, multinationale Studien ermöglichen. Hinsichtlich der Risikoeinschätzung bei Patienten mit aSAB sind Weiterentwicklungen der kombinierten Grading-Scores erwartbar, die bereits zum jetzigen Zeitpunkt Vorteile gegenüber den gängigen Scores zeigen [2, 37, 48]. Über nationale und internationale Gesellschaften und Gremien könnten einheitliche Outcome Definitionen festgelegt werden, um die Vergleichbarkeit klinischer Studien zu erleichtern [11].

Die Vasopressortherapie könnte durch KI-gestützte automatisierte Perfusoren in Abhängigkeit von den Scores verabreicht werden, um mögliche Risiken zu minimieren. KI-gestützte hämodynamische Monitoring-Computer (z. B. der Firma Edwards Lifesciences) befinden sich mit speziellen Sensoren (Acumen IQ-Sensor) bereits in der klinischen Erprobung. Über den sog. Hypotension Prediction Index sind die Monitoring-Computer in der Lage, eine in naher Zukunft auftretende Hypotensionen zu erkennen und den Behandelnden frühzeitig auf erforderliche Maßnahmen hinzuweisen. Dies kann in Zukunft die in der klinischen Praxis applizierten Vasopressordosen beeinflussen und auf das kleinstnotwendige Maß reduzieren.

In Bezug auf die Behandlung von aSAB-Patienten besteht zudem die Notwendigkeit, in kontrollierten, randomisierten Studien zu untersuchen, welche Vasopressoren sich am besten eignen und die zerebrale Mikrozirkulation am wenigsten negativ beeinflussen. Ebenso sind kontrollierte, randomisierte Studien erforderlich, um Dosierungen und Kombinationsmöglichkeiten für eine Vasopressortherapie bei aSAB-Patienten zu erforschen.

## 5 Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist ein hämorrhagischer Schlaganfall, der neben einer hohen Behinderungs- und Sterberate auch mit einem hohen Leidensdruck und hohen sozioökonomischen Kosten verbunden ist. Das funktionelle Outcome der betroffenen Patienten wird nicht nur durch den Schweregrad der Blutung, sondern auch durch die sekundären Komplikationen der Erkrankung bestimmt. Ursächlich hierfür sind vor allem pathophysiologische Kaskaden, die durch Early-Brain-Injury und die verzögerte zerebrale Ischämie verursacht werden und zu Störungen des zerebralen Blutflusses und Hirninfarkten führen können. Aktuelle Leitlinien empfehlen den Einsatz von Vasopressoren zur Verbesserung des zerebralen Blutflusses. Insbesondere bei schwer betroffenen Patienten und bei dem Vorliegen einer verzögerten zerebralen Ischämie können hohe Vasopressordosen erforderlich sein, die mit potenziellen Nebenwirkungen behaftet sind. Aktuelle Studien weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hochdosierten kumulativen Norepinephrin-Dosis in den ersten vierzehn Tagen nach dem Blutungsereignis und der Entwicklung einer verzögerten zerebralen Ischämie, von Vasospasmen und der Verschlechterung des funktionellen Outcomes hin. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine eskalierte Vasopressortherapie aufgrund einer empfohlenen induzierten Hypertonie zur Behandlung der verzögerten zerebralen Ischämie oder auch durch septische Verläufe zu vermeiden, wurden in dieser retrospektiven Studie die Vasopressordosen der subakuten Phase in den Tagen eins bis vier nach dem Blutungsereignis, analysiert. Über den Zeitraum von 2010 bis 2022 konnten 288 Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung identifiziert werden. Der zeitliche Verlauf der Vasopressortherapie konnte darstellen, dass hochdosierte Vasopressordosen vor allem in der akuten und subakuten Phase verabreicht werden. Bei schwer betroffenen Patienten konnten deutlich höhere Mittelwerte der Vasopressordosen gesehen werden. Es konnte ein unabhängiger Zusammenhang zwischen hohen Vasopressordosen an den Tagen eins bis vier und dem Auftreten von verzögerten zerebralen Ischämien sowie einem ungünstigen funktionellen Outcome nach drei Monaten nachgewiesen werden. Hohe Vasopressordosen wiesen in der univariablen Analyse einen Zusammenhang mit DCI-assoziierten Infarkten auf, welcher nach Bereinigung von möglichen Störfaktoren nicht mehr signifikant war. Die Ergebnisse deuten zusammenfassend darauf hin, dass die Verabreichung von hochdosierten Vasopressordosen in der subakuten Phase nach aSAB einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellen und die mit der Erkrankung einhergehenden komplexen Pathomechanismen potenziell verschlimmern kann.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Schiller I, Rachel SP, Dendukuri N, Angle MR, Frenette C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;115:e393-e403.
2. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle MR, Teitelbaum J. Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model. *World Neurosurg.* 2018;112:e799-e811.
3. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(8):e519-36.
4. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B, Damodara N, El-Ghanem M, Singh IP, Dangayach N, Gandhi CD. Emerging Markers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;107:148-59.
5. Aladawi M, Elfil M, Najdawi ZR, Ghaith H, Sayles H, Thorell W, Hawkes MA. Aneurysmal Subdural Hematoma: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2024.
6. Ali A, Rajeswaran AB, Shaikh N, Al-Rumaihi G, Al-Sulaiti G. Role of albumin-induced volume expansion therapy for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(4):582-90.
7. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308(11):619-24.
8. Allen ML, Kulik T, Keyrouz SG, Dhar R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Complication of Induced Hypertension in Subarachnoid Hemorrhage: A Case-Control Study. *Neurosurgery.* 2019;85(2):223-30.
9. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Desai M, Hinduja A, Rubinos CA, Mansueto G, Singh P, Domeniconi GG, Ikram A, Sabbagh SY, Divani AA. Pathophysiology of Early Brain Injury and Its Association with Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current Literature. *J Clin Med.* 2023;12(3).
10. Amodio S, Bouzat P, Robba C, Taccone FS. Rethinking brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2020;24(1):612.
11. Andersen CR, Fitzgerald E, Delaney A, Finfer S. A Systematic Review of Outcome Measures Employed in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Clinical Research. *Neurocrit Care.* 2019;30(3):534-41.
12. Ascanio LC, Enriquez-Marulanda A, Maragkos GA, Salem MM, Alturki AY, Ravindran K, Fehnel CR, Hanafy K, Ogilvy CS, Thomas AJ, Moore JM. Effect of Blood

Pressure Variability During the Acute Period of Subarachnoid Hemorrhage on Functional Outcomes. *Neurosurgery*. 2020;87(4):779-87.

13. Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, Dae M, Foster E, Parmley W, Zaroff J. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2006;105(1):15-20.

14. Barker FG, 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996;84(3):405-14.

15. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke*. 1995;26(6):1086-91; discussion 91-2.

16. Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(12):2135-45.

17. Beseoglu K, Etminan N, Steiger HJ, Hänggi D. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;123:164-8.

18. Boluijt J, Meijers JC, Rinkel GJ, Vergouwen MD. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):724-33.

19. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *Br J Anaesth*. 2009;102(6):800-5.

20. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40(6):1952-7.

21. Brown RJ, Epling BP, Staff I, Fortunato G, Grady JJ, McCullough LD. Polyuria and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*. 2015;15:201.

22. Bruder N, Rabinstein A. Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):257-69.

23. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.

24. Buendia I, Tenti G, Michalska P, Méndez-López I, Luengo E, Satriani M, Padín-Nogueira F, López MG, Ramos MT, García AG, Menéndez JC, León R. ITH14001, a

CGP37157-Nimodipine Hybrid Designed to Regulate Calcium Homeostasis and Oxidative Stress, Exerts Neuroprotection in Cerebral Ischemia. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(1):67-81.

25. Caner B, Hou J, Altay O, Fujii M, Zhang JH. Transition of research focus from vasospasm to early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurochem*. 2012;123 Suppl 2:12-21.

26. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.

27. Cattaneo A, Wipplinger C, Geske C, Semmler F, Wipplinger TM, Griessenauer CJ, Weiland J, Beez A, Ernestus RI, Westermaier T, Kunze E, Stetter C. Investigating the relationship between high-dose norepinephrine administration and the incidence of delayed cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A single-center retrospective evaluation. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283180.

28. Chalet FX, Briasoulis O, Manalastas EJ, Talbot DA, Thompson JC, Macdonald RL. Clinical Burden of Angiographic Vasospasm and Its Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurol Ther*. 2023;12(2):371-90.

29. Chen HY, Elmer J, Zafar SF, Ghanta M, Moura Junior V, Rosenthal ES, Gilmore EJ, Hirsch LJ, Zaveri HP, Sheth KN, Petersen NH, Westover MB, Kim JA. Combining Transcranial Doppler and EEG Data to Predict Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology*. 2022;98(5):e459-e69.

30. Choi HA, Bajgur SS, Jones WH, Savarraj JP, Ko SB, Edwards NJ, Chang TR, Hergenroeder GW, Dannenbaum MJ, Chen PR, Day AL, Kim DH, Lee K, Grotta JC. Quantification of Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;25(1):64-70.

31. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022;400(10355):846-62.

32. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2004;32(3):832-8.

33. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-34.

34. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:628597.

35. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-23.
36. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(1):R23.
37. de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, Marotta TR, Turkel-Parrella D, Schweizer TA, Macdonald RL. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):1826-31.
38. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Silva GS, Germans MR, Jaja BN, Kouzmina E, Marotta TR, Abrahamson S, Schweizer TA, Spears J, Macdonald RL. Functional Outcome After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Study and Systematic Literature Review. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):338-50.
39. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
40. Deem S, Diringer M, Livesay S, Treggiari MM. Hemodynamic Management in the Prevention and Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):81-90.
41. Dilraj A, Botha JH, Rambiritch V, Miller R, van Dellen JR. Levels of catecholamine in plasma and cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1992;31(1):42-50; discussion -1.
42. Ditz C, Matone MV, Schwachenwald B, Kuchler J. Risks of nimodipine dose reduction during the high-risk period for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2024;47(1):37.
43. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke*. 2012;43(8):2126-9.
44. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3):Cd000277.
45. Eagles ME, Tso MK, Macdonald RL. Significance of fluctuations in serum sodium levels following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an exploratory analysis. *J Neurosurg*. 2018;131(2):420-5.

46. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. 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.* 2019;76(5):588-97.
47. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Hylander Møller M, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e143.
48. Fang Y, Lu J, Zheng J, Wu H, Araujo C, Reis C, Lenahan C, Zhu S, Chen S, Zhang J. Comparison of aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scores in patients with aneurysm clipping and coiling. *Sci Rep.* 2020;10(1):9199.
49. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.
50. Fernandez SJ, Barakat I, Ziogas J, Frugier T, Stylli SS, Laidlaw JD, Kaye AH, Adamides AA. Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018;130(5):1446-52.
51. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
52. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.* 1989;18(11):1199-205.
53. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke.* 2009;40(6):1963-8.
54. Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):6-46.
55. Fu YC, Yin SC, Chi CS, Hwang B, Hsu SL. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via a ROS-dependent JNK activation pathway. *Apoptosis.* 2006;11(11):2053-63.

56. Garland P, Morton MJ, Haskins W, Zolnourian A, Durnford A, Gaastra B, Toombs J, Heslegrave AJ, More J, Okemefuna AI, Teeling JL, Graversen JH, Zetterberg H, Moestrup SK, Bulters DO, Galea I. Haemoglobin causes neuronal damage in vivo which is preventable by haptoglobin. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcz053.
57. Gathier CS, Dankbaar JW, van der Jagt M, Verweij BH, Oldenbeuving AW, Rinkel GJ, van den Bergh WM, Slooter AJ. Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2015;46(11):3277-81.
58. Gathier CS, van den Bergh WM, Slooter AJ. HIMALAIA (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal subArachnoid haemorrhage with secondary Ischaemia): a randomized single-blind controlled trial of induced hypertension vs. no induced hypertension in the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(3):375-80.
59. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, Slooter AJC. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2018;49(1):76-83.
60. Gelder CL, Bautista M, Awan SA, Anderson IA. Unaccounted for enteral volume loss linked to delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus.* 2022;52(3):E5.
61. Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Byyny R, Wolf SJ. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):e41-e74.
62. Goldenberg M, Pines KL, Baldwin EF, Greene DG, Roh CE. The hemodynamic response of man to nor-epinephrine and epinephrine and its relation to the problem of hypertension. *Am J Med.* 1948;5(6):792-806.
63. Gonçalves B, Kurtz P, Turon R, Santos T, Prazeres M, Righy C, Bozza FA. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):94.
64. Goradia S, Sardaneh AA, Narayan SW, Penm J, Patanwala AE. Vasopressor dose equivalence: A scoping review and suggested formula. *J Crit Care.* 2021;61:233-40.
65. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;316(5):509-18.
66. Haegens NM, Gathier CS, Horn J, Coert BA, Verbaan D, van den Bergh WM. Induced Hypertension in Preventing Cerebral Infarction in Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(11):2630-6.

67. Hajizadeh Barfejani A, Rabinstein AA, Wijdicks EFM, Clark SL. Poor Utilization of Nimodipine in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2155-8.
68. Han Y, Su J, Liu X, Zhao Y, Wang C, Li X. Naringin alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage by reducing oxidative stress and inhibiting apoptosis. *Brain Res Bull.* 2017;133:42-50.
69. Hayman EG, Wessell A, Gerzanich V, Sheth KN, Simard JM. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):301-10.
70. Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, Dietmann A, Antunes AP, Sohm F, Fischer M, Hackl WO, Rhomberg P, Lackner P, Pfausler B, Thomé C, Humpel C, Schmutzhard E. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care.* 2015;19(1):75.
71. Henry J, Amoo M, Dablouk MO, Corr P, Nolan D, Coffey D, Javadpour M. Risk factor synergism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cross-sectional study. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(12):3665-76.
72. Hernández-Durán S, Mielke D, Rohde V, Malinova V. Does Nimodipine Interruption due to High Catecholamine Doses Lead to a Greater Incidence of Delayed Cerebral Ischemia in the Setting of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *World Neurosurg.* 2019;132:e834-e40.
73. Hernández-Durán S, Salfelder C, Schaeper J, Moerer O, Rohde V, Mielke D, von der Brelie C. Mechanical Ventilation, Sedation and Neuromonitoring of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Germany: Results of a Nationwide Survey. *Neurocrit Care.* 2021;34(1):236-47.
74. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou S-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JJ, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54(7):e314-e70.
75. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):847-55.
76. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):424-34.
77. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997;28(3):660-4.

78. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
79. Ironside N, Buell TJ, Chen CJ, Kumar JS, Paisan GM, Sokolowski JD, Liu KC, Ding D. High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *World Neurosurg.* 2019;125:e723-e8.
80. Jangra K, Grover VK, Bhagat H, Bhardwaj A, Tewari MK, Kumar B, Panda NB, Sahu S. Evaluation of the Effect of Aneurysmal Clipping on Electrocardiography and Echocardiographic Changes in Patients With Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Observational Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(3):335-40.
81. Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikainen P, Alakokko T. Repolarization abnormalities in patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage: predisposing factors and association with outcome. *Anesth Analg.* 2013;116(1):190-7.
82. Karhunen V, Bakker MK, Ruigrok YM, Gill D, Larsson SC. Modifiable Risk Factors for Intracranial Aneurysm and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e022277.
83. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care.* 2017;38:27-34.
84. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, McCurdy MT, Boldt DW, Chock S, Young PJ, Krell K, Wunderink RG, Ostermann M, Murugan R, Gong MN, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson BT, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla LS, Tidmarsh GF, Deane AM. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419-30.
85. Kieninger M, Gruber M, Knott I, Dettmer K, Oefner PJ, Bele S, Wendl C, Tuemmler S, Graf B, Eissnert C. Incidence of Arterial Hypotension in Patients Receiving Peroral or Continuous Intra-arterial Nimodipine After Aneurysmal or Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2019;31(1):32-9.
86. Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, McCullough L, Brown RJ. Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;128:4-9.
87. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Risk factors, incidence, and effect of cardiac failure and myocardial infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurosurgery.* 2013;73(3):450-7; quiz 7.
88. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, Banki N, Tung P, Lawton MT, Ko N, Smith WS, Drew B, Foster E, Zaroff J. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(2):132-8.

89. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*. 2016;87(11):1118-23.
90. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK. An updated "norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care*. 2023;27(1):29.
91. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2070-5.
92. Kuo LT, Huang AP. The Pathogenesis of Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
93. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):35.
94. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, Diwan D, Vellimana AK, Osbun JW, Chatterjee AR, Athiraman U, Dhar R, Zipfel GJ. Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke*. 2023;54(5):1426-40.
95. Leicht M, Briest W, Zimmer HG. Regulation of norepinephrine-induced proliferation in cardiac fibroblasts by interleukin-6 and p42/p44 mitogen activated protein kinase. *Mol Cell Biochem*. 2003;243(1-2):65-72.
96. Leifer D, Fonarow GC, Hellkamp A, Baker D, Hoh BL, Prabhakaran S, Schoeberl M, Suter R, Washington C, Williams S, Xian Y, Schwamm LH. Association Between Hospital Volumes and Clinical Outcomes for Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e018373.
97. Li Y, Wu P, Bihl JC, Shi H. Underlying Mechanisms and Potential Therapeutic Molecular Targets in Blood-Brain Barrier Disruption after Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(12):1168-79.
98. Lidington D, Wan H, Bolz SS. Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2021;12:688362.
99. Lincoln J. Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Pharmacol Ther*. 1995;68(3):473-501.
100. Lindgren A, Burt S, Bragan Turner E, Meretoja A, Lee JM, Hemmen TM, Alberts M, Lemmens R, Vergouwen MD, Rinkel GJ. Hospital case-volume is associated with case-fatality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019;14(3):282-9.
101. Liu Y, Yang X, Gong H, Jiang B, Wang H, Xu G, Deng Y. Assessing the effects of norepinephrine on single cerebral microvessels using optical-resolution photoacoustic microscope. *J Biomed Opt*. 2013;18(7):76007.

102. Livesey M, Jauregui JJ, Hamaker MC, Pency RA, Langhammer CG, Eglseder WA. Management of vasopressor induced ischemia. *J Orthop.* 2020;22:497-502.
103. Lobato RD, Marín J, Salaices M, Rivilla F, Burgos J. Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1980;53(4):480-5.
104. Ma Q, Chen S, Hu Q, Feng H, Zhang JH, Tang J. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2014;75(2):209-19.
105. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* 2011;10(7):618-25.
106. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008;39(11):3015-21.
107. Malinova V, Dolatowski K, Schramm P, Moerer O, Rohde V, Mielke D. Early whole-brain CT perfusion for detection of patients at risk for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016;125(1):128-36.
108. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, Lindley R, Heeley E, Delcourt C, Neal B, Lavados P, Davis SM, Tzourio C, Huang Y, Stapf C, Woodward M, Rothwell PM, Robinson TG, Anderson CS. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):364-73.
109. Marr N, Yu J, Kutsogiannis DJ, Mahmoud SH. Risk of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Exogenous Vasopressin Infusion. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):182-90.
110. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stinglele R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc02.
111. Meybohm P, Renner J, Boening A, Cavus E, Gräsner JT, Grünewald M, Scholz J, Bein B. Impact of norepinephrine and fluid on cerebral oxygenation in experimental hemorrhagic shock. *Pediatr Res.* 2007;62(4):440-4.

112. Moussouttas M, Huynh TT, Khoury J, Lai EW, Dombrowski K, Pello S, Pacak K. Cerebrospinal fluid catecholamine levels as predictors of outcome in subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(2):173-81.
113. Muehlschlegel S, Dunser MW, Gabrielli A, Wenzel V, Layon AJ. Arginine vasopressin as a supplementary vasopressor in refractory hypertensive, hypervolemic, hemodilutional therapy in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2007;6(1):3-10.
114. Muhammad S, Güresir Á, Greschus S, Scorzin J, Vatter H, Güresir E. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as an Overlooked Complication of Induced Hypertension for Cerebral Vasospasm: Systematic Review and Illustrative Case. *Stroke.* 2016;47(2):519-22.
115. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2006;59(4):775-9; discussion 9-80.
116. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res.* 2021;12(3):428-46.
117. Neumann A, Schacht H, Schramm P. Neuroradiological diagnosis and therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Rofo.* 2024.
118. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-42.
119. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(9):50.
120. Pal'a A, Schick J, Klein M, Mayer B, Schmitz B, Wirtz CR, König R, Kapapa T. The influence of nimodipine and vasopressors on outcome in patients with delayed cerebral ischemia after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2019;132(4):1096-104.
121. Pfister D, Strebel SP, Steiner LA. Effects of catecholamines on cerebral blood vessels in patients with traumatic brain injury. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008;42:98-103.
122. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia.* 2003;23(10):935-41.
123. Ract C, Vigué B. Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):101-6.
124. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.

125. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):78.
126. Rass V, Kindl P, Lindner A, Kofler M, Altmann K, Putnina L, Ianosi BA, Schiefecker AJ, Beer R, Pfausler B, Helbok R. Blood Pressure Changes in Association with Nimodipine Therapy in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2023;39(1):104-15.
127. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery.* 2013;73(2):217-22; discussion 2-3.
128. Rivero-Arias O, Gray A, Wolstenholme J. Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc.* 2010;8:6.
129. Roos YB, Levi M, Carroll TA, Beenen LF, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(8):1860-2.
130. Roy B, McCullough LD, Dhar R, Grady J, Wang YB, Brown RJ. Comparison of Initial Vasopressors Used for Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(5-6):266-71.
131. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1503-17.
132. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kisson N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(1):59-77.
133. Said M, Gümüs M, Rodemerk J, Rauschenbach L, Chihi M, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Schmidt B, Ahmadipour Y, Dammann P, Wrede KH, Sure U, Jabbarli R. Systematic review and meta-analysis of outcome-relevant anemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2022;12(1):20738.
134. Salem R, Vallée F, Dépret F, Callebert J, Maurice JP, Marty P, Matéo J, Madadaki C, Houdart E, Bresson D, Froelich S, Stapf C, Payen D, Mebazaa A. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Crit Care.* 2014;18(5):558.
135. Sandow N, Diesing D, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Wolf S. Nimodipine Dose Reductions in the Treatment of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016;25(1):29-39.
136. Sanz JM, Chiozzi P, Colaianna M, Zotti M, Ferrari D, Trabace L, Zuliani G, Di Virgilio F. Nimodipine inhibits IL-1 $\beta$  release stimulated by amyloid  $\beta$  from microglia. *Br J Pharmacol.* 2012;167(8):1702-11.

137. Sato K, Kamii H, Shimizu H, Kato M. [Effects of norepinephrine on brain oxygen saturation]. *Masui*. 2007;56(6):634-8.
138. Schmidbauer ML, Lanz H, Maskos A, Putz T, Kunst S, Dimitriadis K. Sedation protocols in non-traumatic SAH (SPRINT-SAH): A cross-sectional survey among German-speaking neurointensivists. *Front Neurol*. 2023;14:1058804.
139. Schmidt TP, Weiss M, Hoellig A, Nikoubashman O, Schulze-Steinen H, Albanna W, Clusmann H, Schubert GA, Veldeman M. Revisiting the Timeline of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Toward a Temporal Risk Profile. *Neurocrit Care*. 2022;37(3):735-43.
140. Schöller K, Trinkl A, Klopotoski M, Thal SC, Plesnila N, Trabold R, Hamann GF, Schmid-Elsaesser R, Zausinger S. Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res*. 2007;1142:237-46.
141. Scriabine A, van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;522:698-706.
142. Seule M, Oswald D, Muroi C, Brandi G, Keller E. Outcome, Return to Work and Health-Related Costs After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2020;33(1):49-57.
143. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(1):1-7.
144. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E2.
145. Stolk RF, Bruse N, Ter Horst R, Jansen A, Ricaño Ponce I, Gerretsen J, van der Hoeven J, Kumar V, Netea MG, Pickkers P, Kox M. The impact of ADRB2 polymorphisms on immune responses and norepinephrine-induced immunosuppression. *J Leukoc Biol*. 2023;113(1):84-92.
146. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):550-8.
147. Subba H, Riker RR, Dunn S, Gagnon DJ. Vasopressin-Induced Hyponatremia in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Case Series and Literature Review. *J Pharm Pract*. 2023;36(3):689-94.
148. Szeles TF, Almeida JP, Cruz J, Artifon ELA. Vasopressin in vasoplegic shock in surgical patients: systematic review and meta-analysis. *Acta Cir Bras*. 2023;38:e387523.

149. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
150. Thompson JC, Chalet FX, Manalastas EJ, Hawkins N, Sarri G, Talbot DA. Economic and Humanistic Burden of Cerebral Vasospasm and Its Related Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Literature Review. *Neurol Ther*. 2022;11(2):597-620.
151. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, Lawton MT, Smith W, Foster E, Young WL, Zaroff JG. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(7):1567-9.
152. Unda SR, Labagnara K, Birnbaum J, Wong M, de Silva N, Terala H, de la Garza Ramos R, Haranhalli N, Altschul DJ. Impact of hospital-acquired complications in long-term clinical outcomes after subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105945.
153. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, Rinkel GJ. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;72(7):635-42.
154. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
155. Veldeman M, Albanna W, Weiss M, Conzen C, Schmidt TP, Schulze-Steinen H, Wiesmann M, Clusmann H, Schubert GA. Invasive neuromonitoring with an extended definition of delayed cerebral ischemia is associated with improved outcome after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2020;134(5):1527-34.
156. Vergouwen MD, Jong-Tjien-Fa AV, Algra A, Rinkel GJ. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study. *Neurology*. 2016;86(1):59-63.
157. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijndicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. 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*. 2010;41(10):2391-5.
158. Wagner S, Güthe T, Bhogal P, Cimpoca A, Ganslandt O, Bätzner H, Henkes H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a trigger for Takotsubo syndrome: a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1241-51.
159. Wang P, Zhang Y, Wang X, Peng L, Jia L, Li T, Chong W, Hai Y, You C, Fang F. Association Between Serum Albumin and Hospital-Acquired Infections After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2022;37(2):424-34.

160. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, Vince GH, Kunze E. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):406-12.
161. Whittle C, Hollingworth MA, Dulhanty L, Patel HC. What are the predictors of delayed cerebral ischaemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? An up-to-date systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(12):3643-50.
162. Williams G, Maroufy V, Rasmy L, Brown D, Yu D, Zhu H, Talebi Y, Wang X, Thomas E, Zhu G, Yaseen A, Miao H, Leon Novelo L, Zhi D, DeSantis SM, Zhu H, Yamal JM, Aguilar D, Wu H. Vasopressor treatment and mortality following nontraumatic subarachnoid hemorrhage: a nationwide electronic health record analysis. *Neurosurg Focus*. 2020;48(5):E4.
163. Yamada H, Kase Y, Okano Y, Kim D, Goto M, Takahashi S, Okano H, Toda M. Subarachnoid hemorrhage triggers neuroinflammation of the entire cerebral cortex, leading to neuronal cell death. *Inflamm Regen*. 2022;42(1):61.
164. Yousef KM, Crago E, Chang Y, Lagattuta TF, Mahmoud K, Shutter L, Balzer JR, Pinsky MR, Friedlander RM, Hravnak M. Vasopressor Infusion After Subarachnoid Hemorrhage Does Not Increase Regional Cerebral Tissue Oxygenation. *J Neurosci Nurs*. 2018;50(4):225-30.
165. Yuan JY, Chen Y, Kumar A, Zlepper Z, Jayaraman K, Aung WY, Clarke JV, Allen M, Athiraman U, Osburn J, Zipfel GJ, Dhar R. Automated Quantification of Reduced Sulcal Volume Identifies Early Brain Injury After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2021;52(4):1380-9.
166. Zeiler FA, Silvaggio J, Kaufmann AM, Gillman LM, West M. Norepinephrine as a potential aggravator of symptomatic cerebral vasospasm: two cases and argument for milrinone therapy. *Case Rep Crit Care*. 2014;2014:630970.
167. Zhang D, Zhuang Z, Wei Y, Liu X, Li W, Gao Y, Li J, Hang C. Association of Admission Serum Glucose-Phosphate Ratio with Severity and Prognosis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;127:e1145-e51.
168. Zhao B, Rabinstein A, Murad MH, Lanzino G, Panni P, Brinjikji W. Surgical and endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Sci*. 2017;61(4):403-15.
169. Zhou Y, Li R, Wang K, Lin F, Chen Y, Yang J, Han H, Li T, Jia Y, Yuan K, Zhang H, Li R, Li Z, Zhao Y, Hao Q, Chen X, Zhao Y. A retrospective study on the relationship between serum electrolyte disorder and delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(4):107579.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Modifizierte Zeichnung des Circulus arteriosus Willisii von Henry Gray 1918, Anatomy of the Human Body ( <a href="https://www.ars-neurochirurgica.com/lexikon/arteria-communicans-anterior">https://www.ars-neurochirurgica.com/lexikon/arteria-communicans-anterior</a> ) Abruf am: 29.04.2024. Die roten Kreise markieren die Prädilektionsstellen. Der schwarze Kasten umrandet den „Arterial circle“. Abkürzungen: ACA (Arteria cerebri anterior), ACM (Arteria cerebri media), ACP (Arteria cerebri posterior), ACOM (Arteria communis anterior), PCOM (Arteria communis posterior).....	8
Abbildung 2:Zwei axiale cCT-Aufnahmen einer aSAB. Der Schädelknochen kommt hellweiß, der Liquor hypodens und die frische Blutung hyperdens im Vergleich zum gräulichen Hirngewebe zur Darstellung. Die linke Abbildung zeigt die ausgeprägte Blutungsausbreitung in die basalen Zisternen, der sog. Pentagon-Zisterne. Die rechte Abbildung zeigt die nach kranial auslaufende Blutung in den sulcalen subarachnoidalen Raum.....	11
Abbildung 3: Blutungssymptomatisches Aneurysma der rechten Arteria communicans posterior. Auf der linken Abbildung ist das Aneurysma in einer axialen Schichtung einer CT-A und auf der rechten Seite als 3D-Rekonstruktion eines Datensatzes einer DSA dargestellt.....	12
Abbildung 4: Flow-Chart der Datenerhebung. ....	25
Abbildung 5: Bestimmung des NEES-Trennwerts über die ROC-Kurve. ....	27
Abbildung 6: Bargraph-Anzeige zum Vergleich des Outcomes nach mRS bei Entlassung und nach 3 Monaten (n = 288).....	30
Abbildung 7: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über 5,16 µg/kgKG/h in den ersten vier Tagen nach der Blutung und dem Auftreten von DCI-Ereignissen. ....	32
Abbildung 8: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über 5,16 µg/kgKG/h in den ersten vier Tagen nach der Blutung und dem Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten. ....	32
Abbildung 9: Whisker-Boxplot zur Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erhöhten mittleren NEES von über 5,16 µg/kgKG/h in den ersten vier Tagen nach der Blutung und einem ungünstigen funktionellen Outcome nach drei Monaten (mRS 4–6) ..	33
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des mittleren NEES mit Angabe des Standardfehlers während der ersten 14 Tage nach der Blutung. A zeigt die Gesamtkohorte der Studie. In B wurde zwischen schwer und gering betroffene Patienten unterschieden. ....	34

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome bei nachgewiesener aSAB in einer Studie mit 109 Patienten (vgl. Fontanarosa 1989) .....	9
Tabelle 2: Relevante Klassifikationen der aSAB vgl. [31] .....	10
Tabelle 3: Tabellarische Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 4: Modifizierte Rankin Skala (mRS) .....	24
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	26
Tabelle 6: Tabellarische Übersicht über DCI und Vasospasmen in der Studienkohorte ....	28
Tabelle 7: Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren von DCI-Ereignissen, *statistisch signifikant.....	28
Tabelle 8:Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren für DCI-assozierte Infarkte, *statistisch signifikant.....	29
Tabelle 9: Outcome nach mRS bei Entlassung nach 3 Monaten (n = 288).....	30
Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse möglicher klinischer Prädiktoren für ein ungünstiges funktionelles Outcome (mRS 4–6) *statistisch signifikant.....	31

## 9 Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23562 Lübeck

Klinik für Neurochirurgie  
UKSH - Campus Lübeck  
Frau PD. Dr. med. Claudia Ditz  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Deutschland

### Ethik-Kommission

#### Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

#### Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Andreas Moser

#### Geschäftsstelle:

Dr. rer. nat. Inga Kaufhold +49(0)451 3101 1026  
Dr. rer. nat. Christopher Link +49(0)451 3101 1009  
Janine Kurzaj-Erdmann +49(0)451 3101 1008  
Doris Seuthe +49(0)451 3101 1025

E-Mail: [ethikkommission@uni-luebeck.de](mailto:ethikkommission@uni-luebeck.de)

Website: [www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission](http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission)

Aktenzeichen: 2023-557

09.08.2023 / CL

#### Verkürztes Verfahren - Anzeige

Antragsteller: PD. Dr. med. Claudia Ditz

**Titel: Analysen zur Modifikation des Standard Nimodipin-Therapieregimes nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung: Auswirkungen von Dosisreduktion und Therapiepausen auf verzögerte zerebrale Ischämien und das klinische Outcome.**

**Hier: Ihre Einreichung vom 11.07.2023**

Sehr geehrte Frau Ditz,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben. Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das Vorhaben zustimmend zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Alexander Katalinic  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

#### Allgemeine Hinweise:

Ggf. aufgeführte Hinweise sind zu berücksichtigen. Eine Wiedervorlage ist nicht nötig. Bei Bedarf eines Votums ohne Hinweise sind die angepassten Dokumente als Amendment vorzulegen. Änderungen sind hervorzuheben. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

#### Vorgelegte Dokumente

- 1) Einwilligung medizinische Forschung.pdf vom 11.07.2023
- 2) Einwilligung.pdf vom 11.07.2023
- 3) Ethikanzeige.pdf vom 11.07.2023
- 4) Studienprotokoll korrigiert 020823.pdf vom 02.08.2023

## 10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Priv.-Doz. Dr. med. CD für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotion. Ich möchte mich zudem bedanken für Deine Bemühungen als Mentorin, für Deine Geduld bei der Anleitung im Operationssaal sowie auf der Intensivstation. Deine Zielstrebigkeit, Deine Strukturiertheit und Dein Tempo imponieren mir. Ebenfalls möchte ich mich bei Dir, Prof. Dr. med. JK, für Deine Unterstützung bei jeglichen Fragen, Dein Engagement als mein Mentor und Dein Vertrauen im Operationssaal bedanken.

Herzlichen Dank möchte ich auch Dir, Prof. Dr. med. GR, für Deine Gedanken und Beiträge als Ko-Betreuer dieses Promotionsvorhabens aussprechen. Des Weiteren bedanke ich mich für die enge und vertrauensvolle, interdisziplinäre Zusammenarbeit, die seit nunmehr fast sechs Jahren auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation und der Stroke-Unit besteht.

Meinen Eltern danke ich für Euer Vertrauen und die Möglichkeit, meine schulische Ausbildung sowie mein Medizinstudium mit allen erdenklichen Freiheiten absolvieren zu können; meinem großen Bruder für Deine Expertise und Deine sprachliche Finesse bei der Korrekturlese.

Weiterhin danke ich meinem besten Freund und Trauzeugen, dass Du mich auf *Deine* Art immer wieder und jederzeit daran erinnerst hast, doch bitte die Promotion abzuschließen – trotz des Wissens aus Deiner Karriere, dass Titel nicht so wichtig sind.

Bedanken möchte ich mich bei meinen Studienkollegen und engsten Freunden für den beispiellosen Zusammenhalt während und nach unserer Studienzeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Ehefrau für Deinen Rückhalt während der Anfertigung der Dissertation bedanken. Ebenso für Deinen Zuspruch, Deine Liebe und für alles, was Dich ausmacht.