



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Neurochirurgie

der Universität zu Lübeck

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Jan Gliemroth

---

**Risiken einer Nimodipin-Dosisreduktion während der  
Hochrisikophase der verzögerten zerebralen Ischämie nach  
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Maria Vittoria Matone

aus Potenza

Lübeck 2024

1. Berichtstatter/Berichtstatterin:

PD Dr. med. Claudia Ditz

Kobetreuer/Kobetreuerin:

Prof. Dr. med. Björn Machner

2. Berichtstatter/Berichtstatterin:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

# **I. Inhaltsverzeichnis**

I.	Inhaltsverzeichnis .....	2
II.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
III.	Tabellenverzeichnis .....	7
IV.	Abbildungsverzeichnis.....	8
<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung.....</b>	<b>9</b>
1.1.1	Epidemiologie und Risikofaktoren .....	9
1.1.2	Ätiopathogenese und intrakranielle Aneurysmen.....	10
1.1.3	Klinische Manifestation und Graduierung .....	11
1.1.4	Diagnostik.....	12
1.1.5	Aneurysmabehandlung .....	13
<b>1.2</b>	<b>Verzögerte zerebrale Ischämien .....</b>	<b>14</b>
1.2.1	Pathogenese .....	14
1.2.2	Definition und typischer Zeitverlauf .....	15
1.2.3	Prävention der verzögerten zerebralen Ischämie mit Nimodipin .....	16
<b>1.3</b>	<b>Intensivmedizinisches Management.....</b>	<b>17</b>
1.3.1	Therapiegrundsätze.....	17

1.3.2	Methoden zur Detektion der verzögerten zerebralen Ischämie .....	18
1.3.3	Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie .....	19
1.3.3.1	Induzierte Hypertension .....	20
1.3.3.2	Interventionelle endovaskuläre Therapien .....	20
<b>1.4</b>	<b>Nimodipin .....</b>	<b>20</b>
1.4.1	Pharmakokinetik und Wirkweise.....	20
1.4.2	Nebenwirkungen der Nimodipin-Therapie.....	21
1.4.3	Nimodipin-Dosisreduktion in der Intensivmedizin .....	22
<b>1.5</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>Patient:innen und Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>26</b>
2.3.1	Demographische, klinische und Outcome-Daten .....	26
2.3.2	Nimodipindosierung .....	27
<b>2.4</b>	<b>Klinikinterner Algorithmus zur Detektion von verzögerten ischämischen Ereignissen .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5</b>	<b>Verabreichung von Nimodipin und Norepinephrin .....</b>	<b>30</b>
<b>2.6</b>	<b>Definition der analysierten Outcomeparameter .....</b>	<b>31</b>

2.7	Statistische Auswertung .....	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1	Patient:innenkollektiv .....	34
3.2	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	35
3.3	Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte.....	35
3.4	Vergleich der klinischen Charakteristika in den untersuchten Gruppen .....	38
3.5	Ergebnisse zur Nimodipin-Behandlung.....	40
3.5.1	Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von DCI-Ereignissen bzw. angiographischem CVS .....	41
3.5.2	Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten und für ein schlechtes funktionelles Outcome.....	44
3.5.3	Auswirkungen einer reduzierten oralen Äquivalenzdosis von Nimodipin während der Hochrisikophase .....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1	Das Problem der Nimodipin-assoziierten arteriellen Hypotension.....	48
4.2	Auswirkungen der Nimodipin-Reduktion in der Hochrisikophase .....	52
4.3	Neuroprotektion durch Nimodipin .....	54
4.4	Der mögliche Einfluss der Nimodipin Darreichungsform .....	56
4.5	Die Nimodipingabe im Kontext der induzierten Hypertonie.....	57
4.6	Limitationen der Studie.....	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>

<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>7 Anhang .....</b>	<b>75</b>
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>76</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
CI	Konfidenzintervall
CPP	Cerebral perfusion pressure
CSD	Cortical spreading depolarisation
CT	Computertomographie
CVS	Cerebral vasospasm
DCI	Delayed cerebral ischemia
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early brain injury
EKG	Elektrokardiogramm
ERT	Endovaskuläre Rescue Therapie
GCS	Glasgow Coma Scale
H&H	Hunt und Hess
ICP	Intracranial pressure
IH	Induzierte Hypertension
MAD	Mittlerer arterieller Druck
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OED	Oral equivalent dose
OR	Odds ratio
PCT	Perfusions-Computertomographie
PtiO <sub>2</sub>	Partial pressure of brain tissue oxygen
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standard deviation
TCD	Transcranial Doppler
TTD	Time to drain
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

### **III. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilung anhand der Hunt und Hess- bzw. WFNS-Skala. .....	12
Tabelle 2: Charakteristika des Gesamtkollektivs. ....	37
Tabelle 3: Vergleichende univariable Analyse zwischen der Kontroll- und der Studiengruppe. ....	39
Tabelle 4: Uni- und multivariable logistische Regressionsanalyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von DCI-Ereignissen bzw. eines angiographischen CVS. ....	43
Tabelle 5: Uni- und multivariable logistische Regressionsanalyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von DCI-assoziierten Infarkten bzw. für ein schlechtes funktionelles Outcome (mRS 4-6). ....	45

## IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Graphische Darstellung von Aneurysmen im Bereich des Circulus arteriosus Wilissi. Abbildung modifiziert nach <i>Brisman JL, Song JK, Newell DW.</i> <sup>19</sup> . .....	10
Abbildung 1-2: Multifaktorielle Pathophysiologie der verzögerten zerebralen Ischämie nach aSAB. Abbildung modifiziert nach <i>Goursaud S, Martinez de Lizarrondo S et al.</i> <sup>62</sup> . .....	15
Abbildung 2-1: Klinikinternes Behandlungsprotokoll für Patient:innen mit spontaner Subarachnoidalblutung. Flussdiagramm modifiziert nach <i>Weiss M. et al.</i> <sup>143</sup> . .....	29
Abbildung 3-1: Flow Chart zum Rekrutierungsprozess des Studienkollektivs.....	34
Abbildung 3-2: Altersverteilung des Studienkollektivs. ....	35
Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der Gründe für die Nimodipin-Dosisreduktion an Tag 5-10.....	40
Abbildung 3-4: Verteilung der Nimodipin-Darreichungsform im Gesamtkollektiv sowie den Untersuchungs-gruppen.....	41
Abbildung 3-5: Boxplots zur Darstellung der signifikanten Assoziation zwischen einer reduzierten kumulativen oralen Nimodipin-Äquivalenzdosis mit dem Auftreten von DCI-Ereignissen (A), angiographischem CVS (B), DCI-assoziierten Infarkten (C) und einem ungünstigen funktionellen Outcome (D). CVS: cerebral vasospasm; DCI: delayed cerebral ischemia. ....	46

# 1 Einleitung

## 1.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Unter einer Subarachnoidalblutung (SAB) versteht man eine akute Einblutung in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum zwischen Arachnoidea und Pia mater<sup>89</sup>. Tritt diese Blutung spontan und nicht im Zusammenhang mit einem Trauma auf, so findet sich in bis zu 85 % der Fälle ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma als Blutungsursache, welches häufig im Bereich der großen Hirnbasisarterien des Circulus arteriosus Willisii zu finden ist<sup>136</sup>. Die aneurysmatische SAB (aSAB) ist insgesamt mit einem ungünstigen Outcome vergesellschaftet, und die Mortalitätsrate dieser Erkrankung ist mit 33 bis 45 % weiterhin sehr hoch<sup>82</sup>. 20 bis 30 % der Überlebenden tragen bleibende neurologische Beeinträchtigungen davon, die häufig zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Weniger als ein Drittel aller Patient:innen können ihre frühere berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen bzw. komplett in ihr aktives Leben zurückkehren<sup>48</sup>. Dabei sind die Patient:innen nicht nur durch das Blutungsereignis selbst gefährdet. Typischerweise treten im Krankheitsverlauf spezifische neurologische und medizinische Komplikationen auf, die die Prognose signifikant verschlechtern können.

### 1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die weltweite Inzidenz der aSAB wird in aktuellen Studien zwischen 6 und 9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beziffert<sup>34,45</sup>, wobei starke regionale Unterschiede beschrieben werden. In Japan (22,7/100.000) und Finnland (19,7/100.000) werden die weltweit höchsten Inzidenzen verzeichnet, während in Süd- und Zentralamerika nur 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beschrieben sind. Die regionalen Unterschiede scheinen von verschiedenen Faktoren abhängig zu sein. Diskutiert werden u.a. genetische und demographische Faktoren sowie variabel vorkommende Risikofaktoren<sup>34</sup>. Das Hauptmanifestationsalter der aSAB liegt zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr, wobei Frauen insgesamt häufiger betroffen sind als Männer<sup>34,95</sup>. Zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren gehört neben der arteriellen Hypertonie und dem Nikotinabusus auch der Alkoholabusus<sup>47</sup> sowie die Einnahme von sympathomimetisch wirkenden Substanzen wie Kokain<sup>104</sup>. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören neben der familiären Prädisposition genetische Erkrankungen wie die autosomal-dominante

polyzystische Nierenerkrankung, das Ehlers-Danlos Syndrom Typ IV, das Marfan-Syndrom oder die fibromuskuläre Dysplasie <sup>19,127</sup>.

### 1.1.2 Ätiopathogenese und intrakranielle Aneurysmen

Bei intrakraniellen Aneurysmen handelt es sich um lokale sakkuläre oder fusiforme arterielle Läsionen, deren Genese multifaktoriell ist und durch die o.g. Risikofaktoren begünstigt wird <sup>126</sup>. An der Entstehung von Aneurysmen sind Strukturdefekte der arteriellen Wandschichten wie beispielsweise der Verlust der Lamina elastica interna oder die Ausdünnung der Tunica media beteiligt. Durch zusätzlichen hämodynamischen Stress oder chronischen Bluthochdruck dilatieren die ausgedünnten Gefäßabschnitte und führen zur Ausbildung und schließlich auch zur Ruptur von Aneurysmen <sup>19,109,126</sup>.

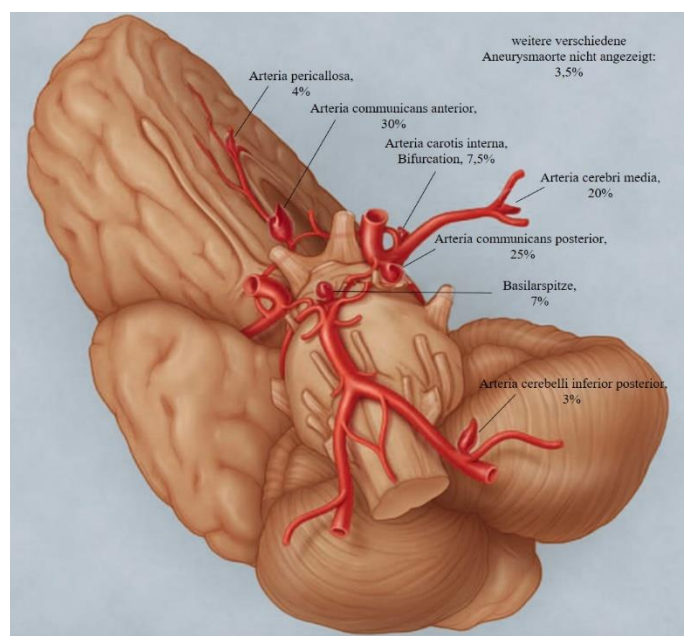


Abbildung 1-1: Graphische Darstellung von Aneurysmen im Bereich des Circulus arteriosus Willisii. Abbildung modifiziert nach *Brisman JL, Song JK, Newell DW*.<sup>19</sup>

Mit ca. 40 % sind Aneurysmen am häufigsten in der A. communicans anterior oder der A. cerebri anterior lokalisiert, gefolgt von der A. communicans posterior mit ca. 25 % und der A. cerebri media mit 20 %. Etwa 5-15 % treten im hinteren (vertebrobasilären) Stromgebiet auf <sup>19</sup>. Autopsiestudien haben gezeigt, dass intrakranielle Aneurysmen in 1 bis 5 % der gesamten Bevölkerung vorliegen <sup>144</sup>. Das Rupturrisiko liegt bei etwa 1 % pro Jahr und wird neben der Größe und der Form vor allem durch die Lokalisation des Aneurysmas beeinflusst

<sup>51,101</sup>. Die Blutung betrifft in fast allen Fällen den subarachnoidalen Raum, dehnt sich aber auch oft in das Ventrikelsystem und ggf. in das Hirnparenchym aus. Sehr selten (1-6 %) kommt es zudem zu einer subduralen Blutung <sup>95</sup>.

### 1.1.3 Klinische Manifestation und Graduierung

Das Leitsymptom einer aSAB ist ein plötzlich einsetzender Kopfschmerz, welcher seine maximale Intensität innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten erreicht <sup>86</sup> und der von den Patient:innen typischerweise als der stärkste bis dahin erlebte Kopfschmerz beschrieben wird <sup>42</sup>. Meningismus und Nackenschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen sind typische Begleitsymptome. Je nach Schwere der initialen Blutung und der damit einhergehenden akuten Erhöhung des intrakraniellen Drucks (engl.: intracranial pressure, ICP) können zudem weitere neurologische Defizite, Verwirrheitszustände oder Bewusstseinsstörungen auftreten, die von einer leichten Benommenheit bis hin zum tiefen Koma reichen <sup>75,98</sup>. Hirnnervenstörungen wie beispielsweise eine Parese des Nervus oculomotorius können durch einen direkten Kompressionseffekt des Aneurysmas <sup>136</sup> oder einen zisternalen Blutclot hervorgerufen werden <sup>2</sup>. Fokal-neurologische Defizite wie eine Hemiparese oder eine Aphasie, treten insbesondere dann auf, wenn es durch die Aneurysmaruptur zu einer (raumfordernden) intrazerebralen Blutung gekommen ist <sup>98</sup>. Auch epileptische Anfälle und intraokuläre Einblutungen werden als Initialsymptome im Rahmen des Akutereignisses beschrieben <sup>75,86</sup>. In etwa 20 % der Fälle kommt es nach dem Blutungsereignis zur Ausbildung eines akuten Hydrocephalus, welcher durch die Anlage einer externen Ventrikeldrainage behandelt werden muss <sup>61</sup>.

Der klinisch-neurologische Zustand der Patient:innen zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses korreliert mit der Schwere der Blutung und damit mit der Schwere der akuten Hirnschädigung. Die hohe prognostische Relevanz des klinischen Zustandes bei Aufnahme hat zur Entwicklung verschiedener Skalen und Graduierungen geführt, die im klinischen Management eine wichtige Rolle spielen. Die bis heute geläufigsten Klassifikationen umfassen die Hunt und Hess (H&H) Skala sowie der Graduierung der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) <sup>72,121</sup> (Tabelle 1). Die höheren Grade 4 und 5 (sog. „poor-grade aSAB“) sind mit einem schlechteren funktionellen Outcome der Patient:innen assoziiert <sup>121</sup>.

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilung anhand der Hunt und Hess- bzw. WFNS-Skala. WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies; GCS: Glasgow coma scale

Grad	Hunt und Hess-Skala	WFNS - Grad	
	Klinischer Befund	GCS	Fokales Defizit: Aphasie, Hemiparese
I	Asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen	15	nein
II	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenausfälle	13-14	nein
III	Somnolenz, Verwirrtheit, geringes neurologisches Defizit	13-14	ja
IV	Sopor,mäßige bis schwere fokale Defizite	7-12	ja/nein
V	Koma, Dezerebrationszeichen, moribund	3-6	ja/nein

### 1.1.4 Diagnostik

Die Computertomographie (CT) ist das wichtigste diagnostische Verfahren bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer aSAB und stellt frisches Blut hyperdens in den basalen Zisternen und subarachnoidalen Sulci dar. Zudem lassen sich eventuelle intraparenchymatöse oder intraventrikuläre Blutungsanteile nachweisen und ein begleitender Hydrocephalus im Rahmen einer akuten Liquorzirkulationstörung diagnostizieren. Die Verteilung des Blutes innerhalb des Subarachnoidalraums lässt zudem ggf. bereits einen Rückschluss auf die Lokalisation des blutungssymptomatischen Aneurysmas zu <sup>136</sup>. Des Weiteren haben die Menge und Verteilung des Blutes in der initialen CT-Bildgebung auch eine prognostische Relevanz. Das bis heute gängige, von *Fisher et al.* 1980 konzipierte und 2005 von *Frontera et al.* modifizierte, radiologische Klassifikationssystem (Fisher-Skala bzw. modifizierte Fisher-Skala) setzt die Blutmenge in den basalen Zisternen und Fissuren sowie das Vorhandensein einer intraventrikulären bzw. intrazerebralen Blutung in der initialen CT-Untersuchung mit dem Risiko zur späteren Entwicklung von zerebralen Vasospasmen (engl.: cerebral vasospasm, CVS) in Relation <sup>50,54</sup>. Die Sensitivität der CT-Diagnostik liegt innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn bei nahezu 100 % und innerhalb von 72 Stunden noch bei 97 % <sup>110</sup>. Im weiteren Verlauf sinkt die Sensitivität jedoch, da sich das Signalverhalten des Blutes ändert und sich mehr und mehr dem des Hirngewebes angleicht. Eine Woche nach dem Blutungsereignis sinkt die Sensitivität der CT-Untersuchung daher auf ca. 50 % <sup>95</sup>. Eine unauffällige CT-Untersuchung schließt also

eine aSAB nicht aus. Bei begründetem klinischem Verdacht muss daher eine Lumbalpunktion mit Liquordiagnostik erfolgen<sup>11</sup>. Beweisend für eine stattgehabte aSAB ist hierbei der Nachweis von Erythrozyten im Liquor oder ein xanthochromer Überstand nach der Zentrifugation, welcher durch Abbauprodukte des Hämoglobins bedingt ist. Nach der Diagnosesicherung muss im nächsten diagnostischen Schritt eine mögliche Blutungsquelle identifiziert werden, um eine zügige Behandlung zu gewährleisten. Den Goldstandard zur Detektion von Aneurysmen stellt nach wie vor die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der vier hirnversorgenden Arterien dar<sup>95</sup>. Die DSA liefert dabei hochauflösende Informationen über die Lage und die Konfiguration des Aneurysmas sowie zu den Lagebeziehungen benachbarter Gefäßäste. Diese Informationen spielen bei der nachfolgenden Therapieplanung eine entscheidende Rolle.

### 1.1.5 Aneurysmabehandlung

Wird in der o.g. Diagnostik ein Aneurysma als Blutungsursache dargestellt, sollte dieses frühzeitig, d.h. möglichst innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Blutungsereignis versorgt werden, da insbesondere in der Frühphase nach der aSAB ein hohes Rezidivblutungsrisiko besteht<sup>70</sup>. Rezidivblutungen sind mit einer Letalität von 50–80 % verbunden und führen zu einer signifikanten Verschlechterung des Langzeitoutcomes<sup>43</sup>. Das grundsätzliche Ziel der Aneurysmabehandlung liegt in der möglichst kompletten Ausschaltung der Blutungsquelle aus dem Gefäßkreislauf unter Schonung der abgehenden und zuführenden hirnversorgenden Gefäße.

Zur Aneurysmaversorgung stehen zwei unterschiedliche Therapieansätze zu Verfügung. Zum einen die offen mikrochirurgische Versorgung, zumeist in Form des Clippings und zum anderen die interventionelle endovaskuläre Versorgung.

Als Clipping bezeichnet man den operativen Verschluss eines rupturierten Aneurysmas mit Hilfe einer kleinen Titanklammer (sog. Clip), welche direkt am Aneurysmahals angelegt wird, um so den Blutfluss innerhalb des Aneurysmas zu unterbinden. In den letzten Jahrzehnten hat sich neben der operativen Versorgung auch die endovaskuläre Aneurysmabehandlung etabliert. Über die Punktion der Femoralarterie wird ein Führungskatheter in Seldinger Technik und unter Röntgendurchleuchtung bis in die hirnversorgenden Arterien vorgeschoben. Mit Hilfe eines flexiblen Mikrokatheters wird schließlich das Aneurysma sondiert und die Platinmikrospiralen (sog. Coils) in das

Aneuysmalumen platziert. Die Ablösung der Coils erfolgt dabei elektrolytisch, thermisch oder auch hydraulisch bis möglichst das gesamte Aneurysma mit Platinspiralen ausgefüllt ist. Hierdurch kommt es zu einer Stagnation des Blutflusses im Aneurysma, die zu einer Thrombosierung und so zu einer Ausschaltung des Aneurysmas aus der Blutzirkulation führt.

Die Entscheidung über die Art der Therapie wird interdisziplinär und abhängig von der Größe, der Lage und der Konfiguration des Aneurysmas sowie der Präsenz von kollateralen Gefäßen getroffen. In die Entscheidungsfindung fließen zusätzlich klinische Faktoren wie der neurologische Zustand, das Alter oder das Vorerkrankungsprofil der Patient:innen mit ein <sup>135</sup>.

### 1.2 Verzögerte zerebrale Ischämien

Die verzögerte zerebrale Ischämie (engl.: delayed cerebral ischemia, DCI) ist eine gefürchtete Komplikation nach aSAB und von wesentlicher prognostischer Bedeutung für die Patient:innen, die das initiale Blutungsereignis überleben <sup>118</sup>. Ca. 30-40 % der aSAB-Patient:innen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine DCI, bei der es zu einer akuten zerebralen Minderperfusion kommt, die zwar passager und reversibel sein kann, jedoch in ca. 10 % der Fälle mit einem sekundären zerebralen Infarkt einhergeht und damit zu einer bleibenden Behinderung der Patient:innen führen kann <sup>118,140</sup>.

#### 1.2.1 Pathogenese

Die Pathophysiologie der DCI ist komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Eine zentrale Rolle in ihrer Entstehung spielt der angiographisch nachweisbare CVS der großen basalen Hirnarterien, welcher in bis zu 70 % der Patient:innen im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden kann <sup>137</sup>. Subarachnoidale Hämatomreste sowie verschiedene vasoaktive und inflammatorische Mediatoren, die aus den zellulären Blutbestandteilen freigesetzt werden, führen zu einer endothelialen Dysfunktion, die für die Genese der Gefäßspasmen verantwortlich gemacht wird <sup>96</sup>. Allerdings sind die angiographischen Gefäßverengungen nur in ca. 30-35 % der Fälle symptomatisch <sup>137</sup>, und infarzierte Hirnareale stimmen nur in 25 bis 81 % mit den von Gefäßspasmen betroffenen Bereichen überein <sup>113,142</sup>. Darüber hinaus können bei ca. 21 % der Patient:innen, die ein DCI bzw.



klassische klinische Definition um eine funktionelle DCI-Definition erweitert, die v.a. bei Patient:innen mit schlechtem WFNS-Grad Anwendung findet, um DCI-Ereignisse nicht zu übersehen. Diese zusätzliche funktionelle Definition erfasst metabolische und hypoxische Alterationen in den Messungen des invasiven Neuromonitorings sowie Anzeichen einer zerebralen Hypoperfusion bei der Perfusions-CT-Bildgebung (PCT)<sup>137</sup>. Auf beide Monitoring-Verfahren wird im Weiteren noch detailliert eingegangen.

Das Auftreten des angiographischen CVS folgt einem typischen Zeitverlauf und beginnt zumeist am 3. bis 4. Tag nach der Aneurysmaruptur. Der CVS erreicht sein Maximum zwischen dem 7. und 10. Tag und löst sich spontan nach dem 14. Tag<sup>81,93</sup>. In einer aktuellen Studie analysierten *Schmidt et al.* den Zeitverlauf des Auftretens einer DCI nach aSAB, wobei das DCI-Ereignis in dieser Studie erstmals klinisch und funktionell definiert und erfasst wurde. Hier zeigte das DCI-Risiko einen sehr ähnlichen zeitlichen Verlauf wie das Auftreten des angiographischen CVS, mit einem maximalen Risiko am 5. Tag nach dem Blutungsereignis, einem zweiten Peak an 9. Tag und einem schnellen Rückgang des DCI-Risikos nach dem 10. Tag<sup>128</sup>. Die vorhandenen Studien weisen also darauf hin, dass die Hochrisikophase zur Entwicklung einer DCI zwischen dem 5. und 10. Tag nach dem Blutungsereignis liegt.

### **1.2.3 Prävention der verzögerten zerebralen Ischämie mit Nimodipin**

Die prophylaktische Gabe des Kalziumantagonisten Nimodipin bietet bis heute den einzigen pharmakologischen Therapieansatz, der das Auftreten von DCI in verschiedenen randomisierten Studien effizient verringern konnte und nachweisbar eine positive Wirkung auf das klinischen Outcome der Patient:innen hat<sup>9,111,112</sup>. Zur Prophylaxe einer DCI empfehlen aktuelle aSAB-Leitlinien die orale Gabe von 60 mg Nimodipin alle 4 Stunden beginnend innerhalb von 96 Stunden nach dem Blutungsereignis für eine Dauer von 21 Tagen<sup>70</sup>. Diese Dosierungsempfehlung ergibt sich aus der Studienmedikation der dominanten randomisierten Studie<sup>112</sup>. Die Wirksamkeit von Nimodipin bei kontinuierlicher intravenöser Verabreichung wurde zwar bisher nicht durch kontrollierte Studien belegt<sup>39</sup>, jedoch wird die parenterale Applikation von der aktuellen europäischen Leitlinie als Alternative und „gute klinische Praxis“ empfohlen, falls eine orale Verabreichung von Nimodipin nicht möglich ist<sup>70,135</sup>. Hierbei wird eine äquivalente intravenöse Dosierung von 2 mg pro Stunde in kontinuierlicher Gabe über eine Perfusorspritze angegeben<sup>77,133</sup>. Die

parenterale Gabe erfolgt insbesondere bei Patient:innen, die aufgrund der Schwere der aSAB eine ausgeprägte Bewusstseinsstörung aufweisen und längerfristig sediert und invasiv beatmet werden müssen. Diese Patient:innen sind häufig von Magenentleerungsstörungen oder anderen gastrointestinalen Dysfunktionen betroffen, die die enterale Aufnahme von Nimodipin beeinträchtigen können <sup>3</sup>.

### 1.3 Intensivmedizinisches Management

#### 1.3.1 Therapiegrundsätze

Die aSAB stellt einen akuten neurologischen Notfall dar. Nach Diagnosesicherung und Versorgung des blutungssymptomatischen Aneurysmas wird die unmittelbare Verlegung auf eine Intensivstation oder Stroke-Unit empfohlen <sup>125</sup>. Ein kontinuierliches elektrokardiographisches (EKG)-Monitoring, eine invasive Blutdruckmessung, die Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie eine mindestens stündliche Kontrolle der Vigilanz und der Pupillenfunktion werden grundsätzlich bei allen aSAB Patient:innen durchgeführt. Darüber hinaus sind regelmäßige neurologische Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung einer klinischen Verschlechterung erforderlich <sup>135</sup>.

Die aktuellen Leitlinien zur intensivmedizinischen Therapie von aSAB-Patient:innen umfassen insbesondere die Vermeidung einer Hypovolämie sowie einer arteriellen Hypotension <sup>28,70,135</sup>, da beide Zustände zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion bzw. zu einer Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks (engl.: cerebral perfusion pressure, CPP) führen können und so das Risiko für sekundäre Hirnschädigungen erhöhen <sup>37</sup>. Auch eine Hypoxie oder Hyperkapnie sollte unbedingt vermieden werden, da das Risiko einer sekundären Hirnschädigung durch Oxygenierungs- und Dekarboxylierungsstörungen steigt <sup>37,146</sup>. Zudem wird im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie eine Normothermie und eine Normoglykämie angestrebt <sup>70,135</sup>.

Die Indikation zur invasiven Beatmung wird häufig durch die Schwere der initialen Blutung und dem damit verbundenen klinischen Zustand der Patient:innen bei Aufnahme beeinflusst. Durch die zu erwartende prolongierte Phase der schweren Bewusstseinsstörung werden Patient:innen mit einem schlechten WFNS-Grad über einen längeren Zeitraum analgosediert und maschinell beatmet. Eine tiefe Narkose dient dabei insbesondere auch der Vermeidung von Hirndruckkrisen und besitzt durch eine Verringerung des zerebralen Metabolismus

neuroprotektive Effekte <sup>106</sup>. Patient:innen mit einem guten initialen klinischen Zustand (WFNS-Grad 1-3), die meist nur aufgrund der Aneurysmaversorgung intubiert werden müssen, sollten dagegen zügig wieder extubiert werden, um eine neurologische Beurteilung zu ermöglichen.

### **1.3.2 Methoden zur Detektion der verzögerten zerebralen Ischämie**

Die Prävention, das frühzeitige Erkennen und die Behandlung von CVS und DCI stellt die wichtigste Säule der intensivmedizinischen Therapie von aSAB-Patient:innen dar, um eine sekundäre Infarzierung von Hirnarealen und damit eine signifikante Verschlechterung des funktionellen Outcomes zu verhindern. Entscheidend ist dabei die frühzeitige Erkennung der kritischen zerebralen Minderperfusion. Bei wachen Patient:innen weisen eine Verschlechterung der Vigilanz oder das akute Auftreten von neuen fokal-neurologischen Defiziten auf eine DCI hin. Ist eine klinische Beurteilbarkeit der Patient:innen, beispielsweise aufgrund einer Analgosedierung, nicht möglich, können geringe, aber oft wegweisende klinische Veränderungen nicht wahrgenommen werden. Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung, stehen daher zusätzlich verschiedene apparative diagnostische Verfahren zur Verfügung.

Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) werden täglich die Flussgeschwindigkeiten der intrakraniellen Arterien des Circulus arteriosus Willisii gemessen <sup>28</sup>. Ein Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeiten über einen bestimmten Referenzwert oder ein deutlicher Anstieg im kurzfristigen Verlauf deutet dabei auf die Entwicklung einer spastischen Lumeneinengung in den proximalen Abschnitten der Hirnbasisarterien hin. Nachteile dieser Methode liegen in der hohen Untersucherabhängigkeit und in der Notwendigkeit eines temporalen Schallfensters. Zudem können die distalen Gefäßabschnitte der Arterien technisch bedingt nicht dargestellt werden, so dass peripher lokalisierte Spasmen im TCD nicht detektiert werden können. Die TCD-Messung ermöglicht zudem nur indirekte Rückschlüsse auf den zerebralen Blutfluss (engl.: cerebral blood flow, CBF) im Gewebe und erlaubt keine Quantifizierung <sup>1</sup>.

Bei analgosedierten Patient:innen wird zusätzlich ein invasives multimodales Neuromonitoring empfohlen <sup>73,83</sup>. Hierzu werden über einen kleinen chirurgischen Eingriff Sonden zur kontinuierlichen Messung des ICP und des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (engl.: partial pressure of brain tissue oxygen, PtiO<sub>2</sub>) frontal im subkortikalen Marklager der

vorderen Grenzzone positioniert.  $PtIO_2$ -Werte  $> 20$  mmHg gelten als normal <sup>105</sup>, Werte  $< 15$  mmHg sind pathologisch <sup>25</sup>. Mithilfe der invasiven Messparameter kann die zerebrale Perfusion und Oxygenierung lokal im Bereich der Sonden abgeschätzt werden. Bei auffälligen Werten wird die Indikation zur Durchführung einer weiterführenden Diagnostik und ggf. Therapie gestellt. Der Nachteil dieser Monitoringmethode liegt neben der Invasivität in der örtlich auf wenige Millimeter begrenzten Messtechnik. Minderperfusionsen und Ischämien außerhalb des Messbereichs der Sonden werden nicht erfasst, so dass distante sekundäre Ischämien ggf. nicht erkannt werden <sup>138</sup>.

Als zusätzliches bildgebendes Verfahren wird in den vergangenen Jahren zunehmend die PCT-Bildgebung zur Detektion einer zerebralen Minderperfusion im Kontext von DCI und CVS eingesetzt <sup>30</sup>. Dabei werden PCTs insbesondere zur Verifizierung einer kritischen zerebralen Minderperfusion durchgeführt, wenn der klinische Verdacht auf ein DCI vorliegt. Darüber hinaus werden bei analogesdierten aSAB-Patient:innen im Rahmen unseres internen Behandlungsprotokolls routinemäßige PCTs in 3-4-tägigen Abständen durchgeführt, um bisher unerkannte DCI-assoziierte Perfusionsminderungen während der Hochrisikophase zu detektieren.

### **1.3.3 Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie**

Die therapeutischen Maßnahmen bei Vorliegen einer DCI zielen grundsätzlich darauf ab, einen konstanten und ausreichenden CBF aufrechtzuerhalten, um das zerebrale Perfusionsdefizit zu verringern und irreversible Infarzierungen zu verhindern. Der CBF ist definiert als das Verhältnis von CPP zu zerebralem vaskulären Widerstand und beträgt im Durchschnitt ca. 60-70 ml/100g/min <sup>116</sup>. Durch den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung führt ein Mehrbedarf des aktivierten Nervengewebes an Sauerstoff und Glukose im gesunden Gehirn automatisch zu einer Steigerung des lokalen CBF <sup>40</sup>. Darüber hinaus hält die zerebrale Autoregulation den CBF trotz Änderungen im Perfusionsdruck, d.h. bei Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) zwischen 50 und 150 mmHg, konstant <sup>79</sup>. Beide Mechanismen sind nach einer aSAB häufig gestört und durch das Vorliegen von DCI und CVS zusätzlich beeinträchtigt, wodurch es zu einem kritischen Abfall des CBF und damit zu einer unzureichenden Sauerstoff- und Substratversorgung des Gehirns kommen kann <sup>20,40,116</sup>.

### 1.3.3.1 Induzierte Hypertension

Im Falle eines klinisch oder funktionell manifesten DCI, wird die Induktion einer arteriellen Hypertonie (sog. induzierte Hypertension, IH) mittels Applikation adrenerger Substanzen wie Noradrenalin empfohlen. Ziel der IH, bei der ein systolischer Blutdruck  $\geq 180$  mmHg angestrebt wird, ist es, eine kritische Reduktion des CPP im Rahmen der Gefäßspasmen zu verhindern und so den CBF zu erhöhen<sup>28,31,70</sup>. Hierbei scheint die IH insbesondere in Hirnarealen mit deutlich gestörter Perfusion zu einer Steigerung des CBF zu führen<sup>58</sup>. Die mutmaßliche Wirksamkeit der IH ist allerdings bisher nicht durch randomisierte Studien belegt und beruht hauptsächlich auf kleineren unkontrollierten Analysen<sup>35,63,102</sup>. Zudem ist die IH mit relevanten systemischen und zerebralen Nebenwirkungen verbunden<sup>103,116</sup>, die den potenziellen Vorteile der IH im Hinblick auf das akut geschädigte Gehirn entgegenwirken könnten.

### 1.3.3.2 Interventionelle endovaskuläre Therapien

Bei konservativ therapierefraktärem CVS stellen interventionelle endovaskuläre Therapien eine Möglichkeit dar, die spastischen Gefäßsegmente direkt lokal zu erweitern und so den CBF zu steigern. Grundsätzlich wird zwischen mechanischen und medikamentösen interventionellen Verfahren unterschieden, die im Rahmen einer DSA durchgeführt werden. Bei der häufiger angewendeten medikamentösen Spasmolyse werden Vasodilatoren wie Nimodipin, Nicardipin oder Papaverin über Mikrokatheter direkt intraarteriell in die basalen Hirngefäße appliziert<sup>15,49,74</sup>. Die mechanische, transluminale Ballonangioplastie wird aufgrund potentiell schwerwiegender Komplikationen wie Gefäßrupturen und -dissektionen nur bei umschriebenen Spasmen in größeren proximalen Gefäßsegmenten angewendet<sup>49</sup>. Die Komplikationsrate der interventionellen Therapien ist aber insgesamt gering und umfasst hauptsächlich Blutungen, Ischämien und lokale Komplikationen im Zusammenhang mit der Punktion der A. femoralis<sup>67</sup>.

## 1.4 Nimodipin

### 1.4.1 Pharmakokinetik und Wirkweise

Nimodipin ist ein Calciumkanalblocker aus der Gruppe der 1,4-Dihydropyridine. Im Gegensatz zu anderen Präparaten dieser Wirkstoffgruppe überwindet Nimodipin aufgrund seiner hohen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke und relaxiert neben dem koronaren und

peripheren Gefäßsystem mit höherer Selektivität die Gefäßwände der zerebralen Blutgefäße. Durch die Blockade der spannungsabhängigen Calciumkanäle vom L-Typ wird der Calciumeinstrom in glatte Muskelzellen gehemmt, was zu einer Herabsetzung des Muskeltonus und damit zu einer Vasodilatation führt.

Trotz dieser gefäßerweiternden Wirkweise, scheinen die positiven Effekte von Nimodipin wahrscheinlich nicht primär über eine Reduktion des angiographischen CVS vermittelt zu werden<sup>9,111,112</sup>. Stattdessen werden in der neueren Literatur pleiotrope neuroprotektive Wirkungen von Nimodipin diskutiert, die das Outcome von aSAB-Patient:innen günstig beeinflussen. Diese neuroprotektiven Wirkungen basieren insbesondere auf Anti-Neuroinflammation<sup>71,88,99,124</sup>. Zudem können Calciumantagonisten gerade im Rahmen einer neuronalen Ischämien die  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung und den oxidativen Stress der Zelle reduzieren<sup>21</sup>.

### 1.4.2 Nebenwirkungen der Nimodipin-Therapie

Als wesentliche Nebenwirkung führt Nimodipin aufgrund seiner vasodilatatorischen Wirkung zu einer systemischen Hypotension. Ein signifikanter Abfall des systolischen Blutdrucks wird bei etwa einem Drittel der aSAB-Patient:innen beobachtet, die eine intravenöse Nimodipin-Behandlung erhalten, während relevante Blutdruckabfälle bei oraler Nimodipin-Therapie bei jeder zehnten Einnahme auftreten<sup>115</sup>. Ein signifikanter Abfall des arteriellen Blutdrucks kann bei aSAB-Patient:innen zu einer kritisch verminderten Hirnperfusion führen, wodurch das Auftreten einer sekundären Hirnschädigung begünstigt wird und sich der Outcome der Patient:innen verschlechtern kann<sup>26,123</sup>. Generell ist eine hämodynamische Instabilität nach aSAB mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert<sup>27</sup>. Die Vermeidung einer arteriellen Hypotonie stellt daher ein grundlegendes Therapieziel in der intensivmedizinischen Behandlung von aSAB-Patient:innen dar<sup>70</sup>. Neben einer ausgeglichenen Volumenbilanz wird die Anwendung von Vasopressoren empfohlen, um jederzeit einen ausreichenden MAD und CPP aufrecht zu erhalten<sup>36</sup>.

Als weitere Nebenwirkung scheinen Calciumkanalblocker einen negativen Einfluss auf den pulmonalen Gasaustausch zu haben, indem sie den arteriellen Sauerstoffpartialdruck sowie den systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstand senken und so den intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt vergrößern<sup>23</sup>. Die Wirkung von Nimodipin auf den pulmonalen Sauerstoffaustausch bei aSAB-Patient:innen ist jedoch bis heute nur unzureichend erforscht.

Die wenigen verfügbaren Studien und Fallberichte weisen allerdings darauf hin, dass Nimodipin zu hypoxischen Episoden und zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann und zwar insbesondere dann, wenn die respiratorische Funktion bereits akut eingeschränkt oder eine Lungenerkrankung vorbekannt ist <sup>12,91</sup>.

### 1.4.3 Nimodipin-Dosisreduktion in der Intensivmedizin

Falls ein adäquater MAD durch eine Dosisescalation der Vasopressor-Therapie nicht aufrechterhalten werden kann oder Nebenwirkungen der Vasopressoren eine weitere Dosisescalation verhindern, wird in den aktuellen Übersichtsartikeln eine Reduktion der Nimodipindosis bzw. ein (vorübergehendes) Absetzen des Nimodipins empfohlen <sup>36,70</sup>. Grundlage für diese Empfehlung ist die Einschätzung, dass eine systemische Hypotension bzw. eine aggressive Vasopressorentherapie den Patient:innen mehr schadet, als eine Verringerung der Nimodipindosis. Gerade bei Vorliegen von DCI und CVS befindet sich die Intensivmediziner:in daher regelmäßig in einem therapeutischen Dilemma, da die hypotensiven Nebenwirkungen der Nimodipin-Therapie dem Therapieziel der IH entgegenwirken.

Obwohl die positive Wirkung der prophylaktischen Nimodipin-Therapie auf die Inzidenz der DCI und das funktionelle Outcome der aSAB-Patient:innen hinreichend belegt ist <sup>13,39,111,112</sup>, wird die Nimodipindosis in der klinischen Praxis bei bis zu 67 % der Patient:innen während der ersten 14 Tage nach dem Blutungsereignis reduziert bzw. die Verabreichung passager gänzlich pausiert <sup>64,69,76,123</sup>.

In den meisten Fällen wird die Dosis aufgrund der Nimodipin-induzierten systemischen Hypotonie reduziert <sup>26,64,69,123</sup>, wenn ein ausreichender MAD nicht gewährleistet werden kann bzw. die Dosierung der Vasopressoren bereits eskaliert wurde und nicht weiter gesteigert werden soll.

Erste Studien haben nun allerdings gezeigt, dass die Reduktion der Nimodipindosis innerhalb der ersten 14 Tage ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung von DCI und CVS darstellt <sup>69</sup> bzw. dass die ununterbrochene Verabreichung der vollen vorgesehenen Dosis das Risiko eines schlechten Outcome verringert <sup>123</sup>. Zudem gibt es aktuelle Hinweise in der Literatur, dass eine höhere Vasopressordosis gegebenenfalls doch toleriert werden sollte, um eine Dosisreduktion von Nimodipin zu vermeiden <sup>108</sup>. Auch bei Patient:innen mit DCI und CVS könnte sich eine Eskalation der Vasopressoren statt einer Dosisreduktion von

Nimodipin vorteilhaft auf das Outcome der Patient:innen auswirken<sup>123</sup>. Eine Dosisreduktion bzw. ein Pausieren der Nimotop-Therapie wird signifikant häufiger bei Patient:innen mit einem hohen WFNS-Grad von 4 bis 5 durchgeführt und erfolgt insbesondere in der Phase der erhöhten Wahrscheinlichkeit von DCI und CVS<sup>76,123</sup>. Patient:innen mit poor-grade aSAB sind häufiger von einer arteriellen Hypotonie bzw. hämodynamischen Instabilität betroffen, was auf die Schwere der initialen Hirnschädigung<sup>32</sup>, die Notwendigkeit einer tiefen Analgosedierung<sup>69</sup> sowie die hohe Prävalenz von nosokomialen Infektionen<sup>5</sup> in diesem Kollektiv zurückzuführen ist. Diese Risikokonstellationen begünstigen einen hohen Bedarf an Vasopressoren und dementsprechend eine geringere Toleranz gegenüber den hypotensiven Nebenwirkungen von Nimodipin bei Patient:innen mit WFNS Grad 4-5. Aktuelle Studien haben außerdem gezeigt, dass eine arterielle Hypotonie als Nebenwirkung nach der Verabreichung von Nimodipin häufiger bei Patient:innen mit schlechten WFNS Grad auftritt<sup>76</sup>.

### 1.5 Fragestellung

Da verlässliche Richtwerte zur Therapieentscheidung wie beispielsweise ein Dosisgrenzwert für eine nutzbringende Nimodipin-Behandlung oder eine maximale Vasopressorendosis bei aSAB-Patient:innen fehlen, müssen in der klinischen Praxis täglich und individuell mögliche schädigende Wirkungen der systemischen Hypotension bzw. einer aggressiven Vasopressor-Therapie gegen den potentiellen Nutzen der prophylaktischen Nimodipin-Therapie abgewogen werden.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse ist es daher, die Häufigkeit und die Auswirkungen einer Nimodipin-Dosisreduktion oder -unterbrechung während der kritischen Hochrisikophase für das Auftreten einer DCI zwischen den Tagen 5 und 10 nach dem aneurysmatischen Blutungsereignis auf das Auftreten von DCI, CVS, DCI-assoziierten sekundären Hirninfarkten und das funktionelle Outcome der Patient:innen zu untersuchen.

Wir stellen die Hypothese auf, dass eine Verringerung der Nimodipindosis in diesem kritischen Zeitintervall das Risiko für sekundäre zerebrale Ischämien erhöht und das Outcome der Patient:innen negativ beeinflusst.

Wir hoffen mit dieser Untersuchung neue Erkenntnisse zur Dosisreduktion von Nimodipin gewinnen zu können, die Neurointensivmediziner:innen als Entscheidungshilfe im täglichen Management der Patient:innen dienen könnten.

## 2 Patient:innen und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden sämtliche konsekutiv in der Klinik für Neurochirurgie behandelten Patient:innen mit einer akuten SAB und nachgewiesenem blutungssymptomatischem Aneurysma hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Der Zeitraum der Rekrutierung umfasste dabei die Jahre 2010 bis 2019. Der Studienzeitraum erstreckte sich dabei explizit auf die Tage 5 bis 10 nach dem Blutungsereignis, da in dieser Phase das Risiko für DCI und CVS am höchsten ist. Die Datenauswertung erfolgte in anonymisierter Form im Einklang mit dem Ethikkodex des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki, 1967). Das Studienvorhaben wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck angezeigt und ein positives Ethikvotum eingeholt (Aktenzeichen 2023-557).

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen mit der Diagnose einer akuten SAB aufgrund eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas. Diese Diagnose wurde anhand des Blutungsmusters in der initialen CT-Diagnostik bzw. aufgrund des Nachweises eines xanthochromen Liquors in der Lumbalpunktion einhergehend mit der Darstellung eines Aneurysmas in der CT-Angiographie und/oder der zerebralen DSA gestellt. Patient:innen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Akute SAB aufgrund von Aneurysmen in Verbindung mit arteriovenösen Malformationen oder mykotischen Pseudoaneurysmen
- Verzögerte stationäre Ausnahme (> 3 Tage nach dem anamnestischen Blutungsereignis)
- Initialer Verzicht auf eine weiterführende Behandlung bei infauster Prognose
- Frühzeitiges Versterben oder Minimierung der Therapie innerhalb der ersten 10 Tage nach dem Blutungsereignis
- Inkomplette Daten bzw. fehlendes Follow-up

Der Grund für die o.g. Ausschlusskriterien war das spezifische Ziel der Studie, die Auswirkungen von Nimodipin-Dosisänderungen im gewählten Studienzeitraum während der Hochrisikophase für sekundäre zerebrale Ereignisse zu untersuchen.

### 2.3 Datenerhebung

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurden retrospektiv aus der klinikeigenen Dokumentation erhoben. Dabei lagen die Daten zum einen schriftlich in der Patient:innenakte und zum anderen digital im Krankenhaus-Informationssystem Orbis (Agfa healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) vor. Die Patient:innenakten und Intensivkurven lagen teilweise als Papierakte, sowie teilweise bereits digitalisiert im krankenhausinternen Archivprogramm (enaio® OPTIMAL SYSTEMS GmbH, Berlin, Deutschland) vor. Der Zugang zum Archivprogramm und zum digitalen Krankenhaus-Informationssystem ist aus datenschutzrechtlichen Gründen personengebunden und passwortgeschützt und wurde vorab beantragt. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Daten anonymisiert in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® EX EL, version 16.76, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen.

#### 2.3.1 Demographische, klinische und Outcome-Daten

Die folgenden demographischen, klinischen und Outcome-Daten wurden im Rahmen der Studie erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum und Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Blutung
- Blutungs-, Aufnahme- und Entlasstag
- Aufenthaltsdauer
- WFNS-Grad bei Aufnahme
- Fisher Graduierung
- Vorliegen einer intraparenchymalen Blutung
- Vorliegen einer intraventrikulären Blutung
- Aneurysmalokalisation
- Art und Zeitpunkt der Aneurysmabehandlung (mikrochirurgisch oder endovaskulär)
- Notwendigkeit einer dekompressiven Kraniektomie
- Vorliegen eines akuten Hydrocephalus
- Vorhandensein und Zeitpunkt einer klinischen DCI
- Vorhandensein und Zeitpunkt einer zerebralen Hypoxie im invasiven Neuromonitoring (PTiO<sub>2</sub>-Messung)

- Vorhandensein und Zeitpunkt einer DCI-assoziierten zerebralen Minderperfusion im PCT
- Vorhandensein und Zeitpunkt von angiographischen Spasmen
- Durchführung und Anzahl von endovaskulären medikamentösen und/oder mechanischen Spasmolysen
- Nachweis von DCI-assoziierten sekundären Hirninfarkten
- Funktionelles Outcome entsprechend der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 3 Monaten
- Krankenhaussterblichkeit

### 2.3.2 Nimodipindosierung

Aus den Intensivkurven wurde der Beginn der Nimodipin-Therapie (Tag nach dem Blutungsereignis), die initiale Verabreichungsform (oral oder intravenös) sowie die Dosierung sowie ein eventueller Wechsel der Verabreichungsform oder eine Modifikation der Nimodipindosis während des intensivmedizinischen Verlaufs erhoben. Soweit aus den Akteneinträgen ersichtlich, wurde der Grund für eine Änderung der Nimodipindosis erfasst. Während der Hochrisikophase (Tage 5 bis 10) wurde die tägliche Nimodipindosis berechnet und als "volle Dosis" oder "reduzierte Dosis" pro Tag gekennzeichnet. Eine volle Tagesdosis von Nimodipin wurde definiert als die Verabreichung von 360 mg/24 h oral (60 mg alle 4 Stunden) oder 48 mg/24 h intravenös (kontinuierliche Infusionsrate von 2 mg/h). Wenn eine einmalige orale Gabe (60 mg) ausgesetzt oder intravenöses Nimodipin im Rahmen der Umstellung der Applikationsart kurzfristig auf die Zieldosis titriert wurde, wurde dies nicht als absichtliche Dosisreduktion gewertet. Bei systemischer Hypotonie oder wiederholtem Abfall des systemischen Blutdrucks nach oraler Verabreichung von 60 mg Nimodipin wurde ein modifiziertes Dosierungsschema mit niedrigeren Dosen bei höherer Frequenz (30 mg Nimodipin alle zwei Stunden) verwendet<sup>36,97</sup>. Da dieses alternative Schema keine Auswirkungen auf die tägliche Gesamtdosis hatte, wurde es in unserer Studie nicht als Dosisreduktion betrachtet.

Zusätzlich wurde die kumulative Nimodipin-Gesamtdosis berechnet, die zwischen Tag 5 und 10 verabreicht wurde. Patient:innen, die zwischen dem 5. und 10. Tag nach dem Blutungsereignis kontinuierlich Nimodipin in voller Dosis erhielten, wurden der "Kontrollgruppe" zugeordnet, während die "Studiengruppe" aus Patient:innen bestand, die

während der Hochrisikophase für mindestens 24 Stunden eine reduzierte Nimodipindosis erhielten. Für den quantitativen Vergleich von oral und intravenös verabreichtem Nimodipin wurde die intravenöse Dosis in eine orale Äquivalentdosis (engl.: oral equivalent dose, OED) umgerechnet, wobei die Dosierung der jeweiligen Verabreichungsart wie vom Hersteller empfohlen berücksichtigt wurde ( $OED [mg] = \text{intravenöse Dosis [mg]} \times 7,5$ ).

### **2.4 Klinikinterner Algorithmus zur Detektion von verzögerten ischämischen Ereignissen**

Die Patient:innen wurden direkt im Anschluss an die Diagnosestellung bzw. nach der Versorgung des blutungssymptomatischen Aneurysmas auf unsere neurowissenschaftliche Intensivstation aufgenommen. Dort wurden alle Patient:innen für mindestens 14 Tage überwacht und nach den aktuellen internationalen Leitlinien behandelt<sup>28,70</sup>. Um verzögerte ischämische Ereignisse frühzeitig zu detektieren und entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten, wurde ein klinikinterner Algorithmus definiert, der sich am klinischen Zustand der Patient:innen bei Aufnahme orientiert (Abbildung 2-1). Danach wurden initial wache Patient:innen (entsprechend WFNS Grad 1-3) frühzeitig nach der Aneurysmabehandlung extubiert und in der Folge engmaschig klinisch-neurologisch überwacht. Hierzu erfolgte eine stündliche Kontrolle der Vigilanz und der Pupillomotorik sowie dreimal täglich dezidierte neurologische Untersuchungen.

Patient:innen mit WFNS Grad 4-5 sowie Patient:innen, bei denen es zu einer Nachblutung oder anderen Komplikationen während der Aneurysmaversorgung gekommen war, wurden für die Dauer von mindestens 14 Tagen analgosediert und invasiv beatmet.

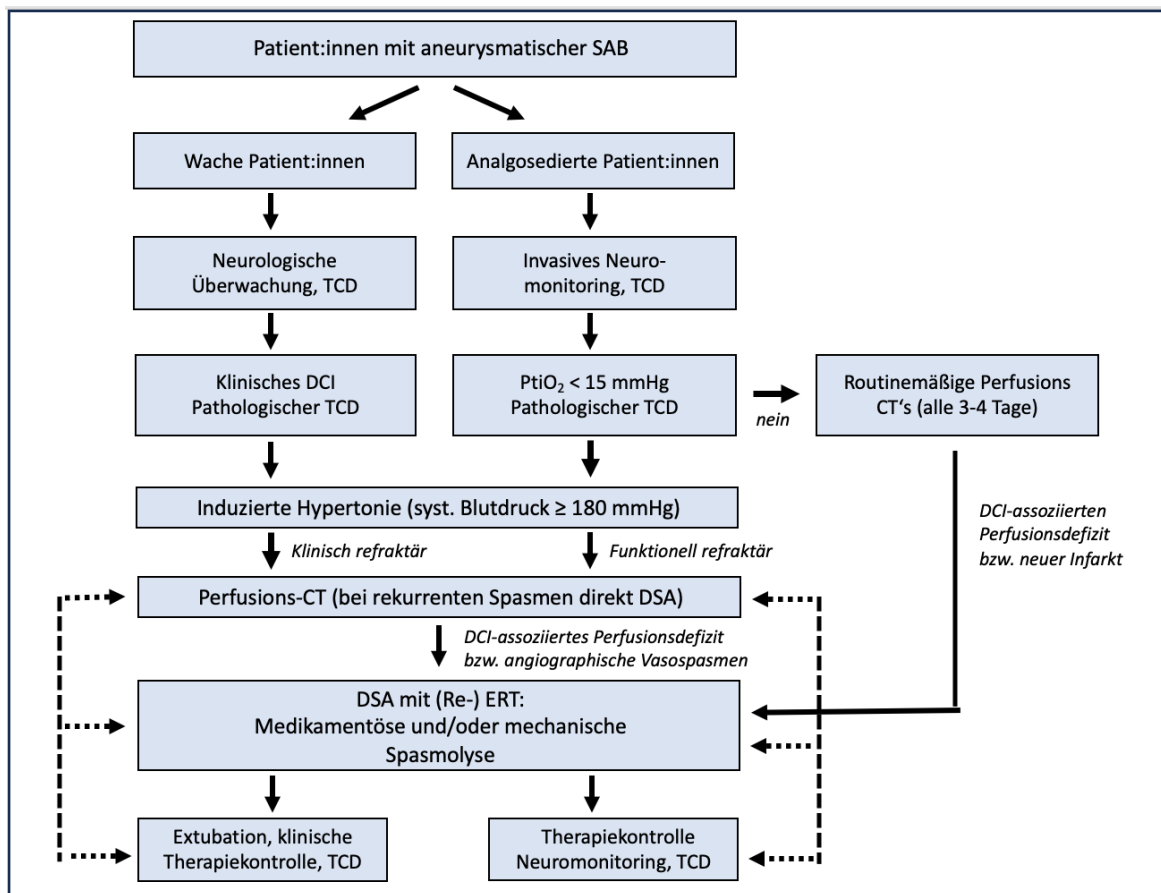


Abbildung 2-1: Klinikinternes Behandlungsprotokoll für Patient:innen mit spontaner Subarachnoidalblutung. Flussdiagramm modifiziert nach Weiss M. et al.<sup>143</sup>. CT: Computertomographie; DCI: delayed cerebral ischemia; DSA: digitale Subtraktionsangiographie; ERT: Endovaskuläre Rescue-Therapie; MAD: mittlerer arterieller Druck; PtiO<sub>2</sub>: partial pressure of brain tissue oxygen; SAB: subarachnoid hemorrhage; TCD: transcranial Doppler.

Da die neurologische Untersuchbarkeit damit eingeschränkt ist, erhielten diese Patient:innen ein invasives multimodales Neuromonitoring mit kontinuierlicher Messung des ICP, des CPP und des PtiO<sub>2</sub>. Sauerstoffpartialdruckwerte im Hirngewebe unter 15 mmHg wurden als pathologisch und potentiell hinweisend auf einen DCI-assoziierten Sauerstoffmangel gewertet. Als weiteres Monitoring-Verfahren erfolgten bei analgesierten Patient:innen routinemäßige PCT-Untersuchungen, welche durchschnittlich alle 3-4 Tage durchgeführt wurden, um hypoperfundierte Hirnregionen und somit indirekt vasospastische Gefäßverengungen ausfindig zu machen.

Bei allen aSAB-Patienten wurden zudem mindestens einmal täglich TCD-Messungen durchgeführt. Eine mittlere Flussgeschwindigkeit von > 140 cm/s bzw. ein Anstieg der

Strömungsgeschwindigkeit um  $>50$  cm/s innerhalb von 24 Stunden gilt als pathologisch und hinweisend auf eine spastische Gefäßverengung.

Bestand der klinische Verdacht auf ein DCI oder lagen pathologische Flussgeschwindigkeiten bzw. PtiO<sub>2</sub>-Messungen vor, wurde primär konservativ mittels IH behandelt. Persistierten die Symptome, wurde der klinische Verdacht mittels radiologischer Diagnostik in Form einer PCT-Untersuchung gesichert. Bestätigte sich hier ein kritisches zerebrales Perfusionsdefizit, wurde umgehend eine DSA und bei Nachweis von Spasmen eine medikamentöse und/oder mechanische Spasmolyse durchgeführt. Bei wiederkehrenden Symptomen wurde dieses Vorgehen ggf. wiederholt, bis die kritische DCI-Phase überstanden war. Bestand nachgewiesenermaßen ein ausgeprägter angiographischer CVS, wurde je nach klinischer Situation auf die PCT verzichtet und direkt eine erneute Spasmolyse durchgeführt.

### **2.5 Verabreichung von Nimodipin und Norepinephrin**

Alle aSAB-Patient:innen erhielten Nimodipin vorzugsweise oral in einer Dosierung von 60 mg alle 4 Stunden (Zieldosis oral 360 mg/d) (Nimodipin HEXAL<sup>®</sup>, 30 mg, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) oder intravenös mit einer kontinuierlichen Verabreichung von 2 mg Nimodipin pro Stunde (Zieldosis intravenös 48 mg/d) über eine Spritzenpumpe (Nimotop<sup>®</sup> S, 10 mg/50 ml, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland). Dabei wurde Nimodipin bereits dann initial intravenös verabreicht, wenn zu erwarten war, dass die Patient:in längerfristig sediert und mechanisch beatmet werden muss und/oder die orale Verabreichung aufgrund von gastrointestinalen Motilitätsstörungen, Erbrechen oder fehlender Ernährungssonde gestört bzw. unmöglich ist. Bei signifikanten und wiederkehrenden akuten Blutdruckeinbrüchen nach Verabreichung der oralen Einzelgaben wurde auf ein modifiziertes orales Dosierungsschema (30 mg Nimodipin alle zwei Stunden) oder ebenfalls auf eine kontinuierliche intravenöse Applikation umgestellt. Bei analgosedierten Patient:innen, die keine Gastroparese oder andere gastrointestinale Motilitätsstörungen aufwiesen, wurden die Nimodipin-Tabletten zerkleinert und über die nasogastrale bzw. nasojejunale Ernährungssonde verabreicht.

Norepinephrin (Noradrenalin Aguettant, 0,08 mg/ml, Laboratoire Aguettant, Lyon, Frankreich) wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion mittels Perfusorspritze über einen zentralvenösen Zugang verabreicht.

Die Nimodipindosis wurde entsprechend unseres Behandlungsstandards reduziert bzw. unterbrochen, wenn die Patient:innen eine schwere Hypotonie entwickeln, so dass der Ziel-MAD nicht aufrechterhalten werden konnte und/oder eine angestrebte IH trotz einer Erhöhung der Norepinephrin- Flussrate auf  $> 10$  ml/h (1 mg/h) nicht erreicht werden konnte. Führte die Nimodipin-Reduktion nicht zu dem erhofften Blutdruckanstieg bzw. zu einer Reduktion des Norepinephrin-Bedarfs, wurde die Nimodipin-Medikation vorübergehend pausiert. Bei einigen Patient:innen mit ausgeprägtem kardiovaskulären Vorerkrankungsprofil wurde die Nimodipindosis im Einzelfall bereits bei niedrigeren Norepinephrin-Flussraten reduziert oder pausiert.

Sobald sich die hämodynamische Situation stabilisierte, wurde die Nimodipindosis wieder gesteigert bzw. die Medikation wieder aufgenommen. Da Nimodipin die Lungenfunktion bei mechanisch beatmeten Patient:innen beeinträchtigen kann <sup>91</sup>, wurde die Nimodipin-Medikation bei schwerem Atemversagen oder Lungenödem ggf. ebenfalls reduziert oder pausiert. In diesem Fall lag die Indikation zur Dosisreduktion im Ermessen der behandelnden Oberärzt:innen.

### 2.6 Definition der analysierten Outcomeparameter

Im Folgenden werden die wichtigsten Outcomeparameter dieser Arbeit definiert:

#### Klinisches DCI:

Ein klinischer DCI wurde nach den Kriterien von *Vergouwen et al.* <sup>140</sup> folgendermaßen definiert: neues fokales neurologisches Defizit oder Abnahme der Glasgow Coma Scale  $\geq 2$  Punkte für eine Dauer von  $\geq 1$  Stunde oder reversibel nach Behandlung und nicht auf andere Gründe (einschließlich Krampfanfälle, intrazerebrale Blutungen, Hydrozephalus, Infektionen oder medizinische Ursachen) zurückzuführen.

#### Funktionelles DCI:

Da vor allem bei analgosedierten Patient:innen eine dezidierte neurologische Untersuchung nicht möglich ist, wurde die klassische klinische Definition der DCI erweitert. Hierzu wurden Ereignisse, die auf eine funktionelle Verschlechterung der Hirnperfusion hinweisen als sog. funktionelles DCI erfasst. Ein funktionelle DCI wurde dabei definiert als eine refraktäre Verminderung des  $Pt_iO_2$  unter 15 mmHg oder als Nachweis einer DCI-assoziierten Hypoperfusion im PCT (Definition siehe unten) <sup>38,141</sup>.

### Angiographischer CVS:

Ein angiografisches CVS wurde definiert als das Auftreten einer neuen arteriellen Gefäßverengung im Rahmen einer DSA-Verlaufskontrolle, welche nicht auf artherosklerotische Veränderungen, katheterbedingte Spasmen oder Gefäßhypoplasien zurückzuführen ist und bei der initialen DSA bei Aufnahme noch nicht nachweisbar war.

### DCI-assoziierter Infarkt:

DCI-assozierte Infarkte wurden definiert als neue hypodense ischämische Läsionen in der kranialen Verlaufs-CT-Bildgebung oder als neue diffusionseingeschränkte Bereiche in der Magnetresonanztomographie (MRT), welche nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sind. Vorbestehende Infarkte, Einklemmungsinfarkte und Infarkte im Zusammenhang mit der primären Hirnschädigung, der Aneurysma-Behandlung oder anderen medizinischen Interventionen wurden ausgeschlossen. Hypodensitäten infolge von intrazerebralen Hämatomen oder chirurgischen Eingriffen wurden nicht als Infarkt gewertet.

### DCI-assozierte Minderperfusion im PCT:

Ein DCI-assoziertes Perfusionsdefizit in der PCT-Untersuchung wurde definiert als ein Hirnareal mit Verlängerung des Parameters „Time to drain“ (TTD), wobei ausgeschlossen wurde, dass sich diese Verlängerung auf andere Ursachen zurückführen lässt. Die TTD-Parameterkarte wurde ausgewählt, da sie die beste Bildqualität und den höchsten Kontrast zur Abgrenzung ischämischer Hirnareale bietet<sup>38</sup>.

### Funktionelles Outcome:

Das funktionelle Outcome der Patient:innen wurde 3 Monate nach Entlassung anhand der mRS bewertet und in ein günstiges (mRS 0-3) und ein ungünstiges Outcome (mRS 4-6) dichotomisiert.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Es erfolgte eine Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten mit einer Mitarbeiter:in des Instituts für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in einer Datenbank (Microsoft® EXCEL, version 16.76, Microsoft Corporation, Redmond, USA) tabellarisch erfasst und danach zur weiteren statistischen Auswertung in das Statistikprogramm IBM® SPSS® 28 (IBM; Armonk, NY, USA) überführt.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) dargestellt, während kategorische Daten durch Anzahl und Prozentsätze dargestellt wurden.

Die Patient:innen wurden anhand der Nimodipin-Therapie während der Hochrisikophase (Tage 5-10) in zwei Gruppen eingeteilt. Die "Studiengruppe" bestand aus Patient:innen, die während der Hochrisikophase an mindestens einem Tag (24 h) nicht die volle Nimodipindosis erhalten hatten, während die Patient:innen der "Kontrollgruppe" kontinuierlich die volle äquivalente Nimodipindosis erhielten.

Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Fisher-Test ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Daten analysiert. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Um unabhängige Prädiktoren für verschiedene Outcome-Variablen zu ermitteln, führten wir univariable Analysen mit dem Chi-Quadrat-Test durch. Um Störfaktoren auszuschließen, verwendeten wir ein multivariablen logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtsselektion. Die Ergebnisse der multivariablen Regression wurden als Odds ratio (OR), 95 % Konfidenzintervall (CI-0,95) und p-Wert angegeben.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls mit der Software IBM® SPSS® 28 (IBM; Armonk, NY, USA). Es wurden Säulendiagramme und Box-Plots (Box-Whisker-Plots) erstellt. Bei den Box-Whisker-Plots stellt die Box den Bereich zwischen dem ersten und dritten Quartil dar. Die jeweiligen Mediane sind durch einen gesonderten Balken in den Boxen dargestellt. Die Antennen (Whiskers) umfassen die Daten, die innerhalb des 1,5-fachen Werts des Interquartilsabstands liegen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patient:innenkollektiv

Der Rekrutierungsprozess der Studienkohorte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Es wurden insgesamt 205 von ursprünglich 309 Patient:innen, die im Zeitraum 2010 bis 2019 mit einer akuten aSAB in der Klinik für Neurochirurgie des UKSH, Campus Lübeck behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der folgenden Kriterien wurden insgesamt 104 Patient:innen ausgeschlossen: (1) Aneurysma assoziiert mit einer arteriovenösen Malformation oder mykotisches Aneurysma (n=5); (2) verzögerte stationäre Aufnahme mindestens drei oder mehr Tage nach dem anamnestischen Blutungsereignis (n=24); (3) initialer Verzicht auf eine weiterführende Behandlung bei infauster Prognose (n=39); (4) frühzeitiges Versterben oder Wechsel des Therapieziels hin zu einer palliativen Therapie innerhalb von 10 Tagen nach der Aneurysmaruptur (n=20); (5) inkomplette Datenlage /fehlendes Follow-up (n=16).

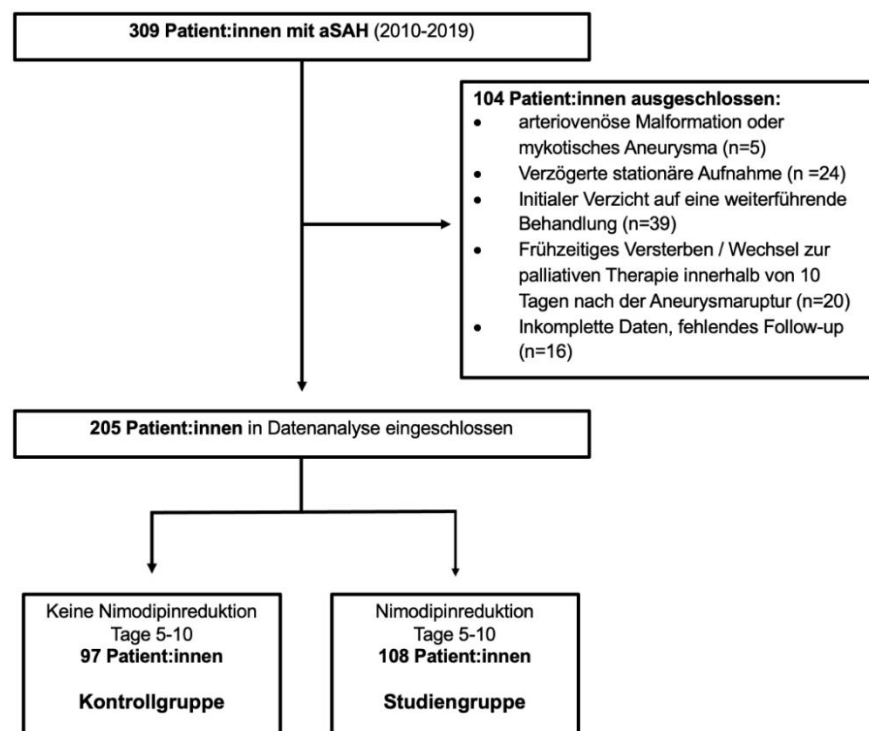


Abbildung 3-1: Flow Chart zum Rekrutierungsprozess des Studienkollektivs. aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung.

Von den 205 Patient:innen des Studienkollektivs wurde die Nimodipindosis an den Tagen 5-10 bei 108 Patient:innen (53 %) für mindesten 24 h reduziert, während 97 Patient:innen (47 %) im Beobachtungszeitraum die volle Nimodipindosis erhielten.

### 3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug das Alter der Patient:innen im Mittel 55 Jahre (SD $\pm$ 12). Die jüngste Patient:in war 22 Jahre, die älteste Patient:in 80 Jahre alt. In den Altersgruppen 46-55 Jahre (n=65) und 56-65 Jahre (n=48) waren die meisten Patient:innen vertreten (Abbildung 3-2).

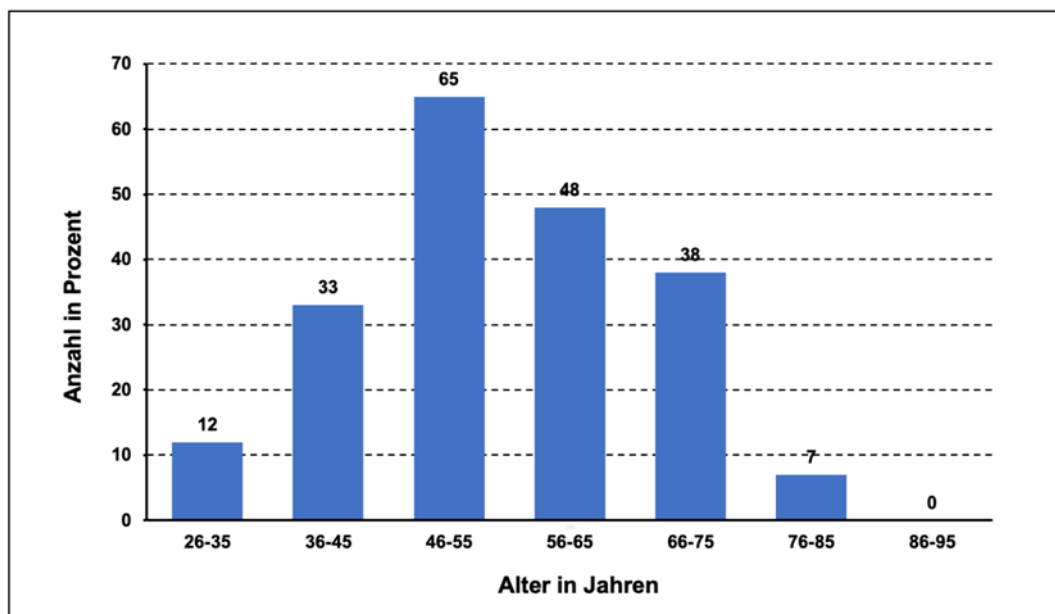


Abbildung 3-2: Altersverteilung des Studienkollektivs.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bestand das Patient:innenkollektiv zu 72 % aus Frauen (n=147) und zu 28 % aus Männern (n=58). Dies entspricht einem Verhältnis von etwa 2,6:1 zugunsten des weiblichen Geschlechts (Tabelle 2).

### 3.3 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte

In Tabelle 2 sind verschiedene demographische und klinische Charakteristika sowie Outcome Parameter des untersuchten Patient:innenkollektivs aufgeführt.

Bei Aufnahme wiesen 62 % der Patient:innen (n=127) einen WFNS-Grad von 1-3 auf, während 78 Patient:innen (38 %) einen schlechten klinischen Zustand entsprechend WFNS

Grad 4-5 boten. Die überwiegende Mehrheit (n=190, 93 %) zeigte einen Fisher-Grad von 3-4 in der initialen Schädel-CT. Die blutungssymptomatischen Aneurysmen befanden sich zumeist in der vorderen Zirkulation (n=172, 84 %) und wurden in 66 % der Fälle endovaskulär versorgt.

Bei insgesamt 76 Patient:innen (37 %) trat im Verlauf der stationären Überwachung ein DCI-Ereignis auf, wobei ein klinisches DCI bei 17 Patient:innen (8 %) beobachtet wurde. Bei 33 Patient:innen (16 %) zeigte sich ein funktionelles DCI mit mindestens einer Episode einer zerebralen Hypoxie ( $P_{tiO_2} < 15$  mmHg), und bei 49 Patient:innen (24 %) wurde in der PCT-Bildgebung eine DCI-assoziierte Hypoperfusion detektiert. Bei insgesamt 43 Patient:innen (21 %) trat ein DCI-assoziiertes sekundärer Hirninfarkt auf. Fünf Patient:innen (2 %) verstarben in der späten Phase der akuten Hospitalisierung. 125 Patient:innen (61 %) zeigten bei der 3-monatigen Nachuntersuchung ein günstiges Outcome (mRS 0-3), während 80 Patient:innen (39 %) ein ungünstiges Outcome aufwiesen (mRS 4-6).

Tabelle 2: Charakteristika des Gesamtkollektivs. DCI: delayed cerebral ischemia; mRS: modified Rankin Scale; PCT: Perfusionscomputertomographie; PtiO<sub>2</sub>: partial pressure of brain tissue oxygen; WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies.

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl der Patient:innen</b>	<b>in %</b>
<b>Patient:innen</b>	205	100
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	147	72
Männlich	58	28
<b>Vorerkrankungen</b>		
Arterielle Hypertonie	86	42
Diabetes mellitus	7	3
<b>WFNS-Grad</b>		
1-3	127	62
4-5	78	38
<b>Fisher-Grad</b>		
1-2	15	7
3-4	190	93
<b>Aneurysmalokalisation</b>		
Vordere Zirkulation	172	84
Hintere Zirkulation	33	16
<b>Aneurysmabehandlung</b>		
Chirurgisch	70	34
Endovaskulär	135	66
<b>DCI-Ereignisse, gesamt</b>	76	37
Klinisch	17	8
Funktionell		
PtiO <sub>2</sub> < 15 mmHg	33	16
PCT-Hypoperfusion	49	24
<b>Angiographischer Vasospasmus, gesamt</b>	73	36
Medikamentöse Spasmolyse	72	35
Mechanische Intervention	22	11
Multiple Interventionen	44	21
<b>DCI-assoziiertes Infarkt</b>	43	21
<b>Krankenhaussterblichkeit</b>	5	2
<b>Funktionelles Outcome nach 3 Monaten</b>		
Günstig (mRS 0-3)	125	61
Ungünstig (mRS 4-6)	80	39

### 3.4 Vergleich der klinischen Charakteristika in den untersuchten Gruppen

Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich der Fragestellung und den o.g. Kriterien in eine Kontroll- und eine Studiengruppe unterteilt.

Die mittlere kumulative OED von Nimodipin zwischen den Tagen 5 und 10 betrug im Gesamtkollektiv 1694,8 mg (SD 530,4 mg). Patient:innen der Kontrollgruppe erhielten eine mittlere kumulative OED von 2123,7 mg (SD 109,4 mg), während Patient:innen der Studiengruppe in der Hochrisikophase im Mittel 1309,6 mg (SD 457,3 mg) Nimodipin erhielten ( $p < 0,001$ ). Die vergleichende statistische Analyse der klinischen Charakteristika zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Die beiden Gruppen wiesen homogene Merkmale in Bezug auf die demografischen Daten Alter und Geschlecht auf. Es fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vorerkrankungen und der potenziellen Risikofaktoren für eine aSAB. Darüber hinaus befanden sich die meisten Aneurysmen in beiden Gruppen in der vorderen Zirkulation und wurden größtenteils mittels endovaskulärer Verfahren behandelt.

Signifikante statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die nachfolgend erörtert werden, fanden sich hinsichtlich des klinischen Zustandes der Patient:innen bei Aufnahme und bei der Schwere der Blutung sowie in Bezug auf das Auftreten von CVS, DCI und den daraus resultierenden sekundären Hirninfarkten. Die Patient:innen der Studiengruppe wiesen zum Zeitpunkt der Krankenhauseinlieferung einen hoch-signifikant schlechteren WFNS- und Fisher-Grad auf ( $p < 0,001$ ), als die Patient:innen der Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurde bei Patient:innen der Studiengruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz von DCI-Ereignissen beobachtet ( $p = 0,003$ ), wobei insbesondere funktionelle DCI-Ereignisse häufiger auftraten. Auch die Inzidenz des angiographischen CVS ( $p < 0,001$ ) und entsprechender endovaskulärer Spasmodysen war in der Studiengruppe signifikant erhöht. Zudem entwickelten Patient:innen der Studiengruppe signifikant häufiger DCI-assoziierte sekundäre Infarkte ( $p = 0,003$ ) und wiesen ein signifikant schlechteres funktionelles Outcome nach 3 Monaten auf ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleichende univariable Analyse zwischen der Kontroll- und der Studiengruppe. DCI: delayed cerebral ischemia; mRS: modified Rankin Scale; PCT: Perfusionscomputertomographie; PtiO<sub>2</sub>: partial pressure of brain tissue oxygen; SD: Standard deviation; WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies.

Charakteristika, n (%)	Kontrollgruppe	Studiengruppe	p-Wert
<b>Patient:innen</b>	97 (47)	108 (53)	
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	67 (69)	80 (74)	0,485
Männlich	30 (31)	28 (26)	
<b>Alter in Jahren, Mittelwert (SD)</b>	53 (13)	56 (11)	0,073
<b>Vorerkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie	43 (44)	43 (40)	0,304
Diabetes mellitus	4 (4)	3 (3)	0,441
<b>WFNS-Grad</b>			
1-3	77 (79)	50 (46)	<b>&lt;0,001</b>
4-5	20 (21)	58 (54)	
<b>Fisher-Grad</b>			
1-2	14 (14)	1 (1)	<b>&lt;0,001</b>
3-4	83 (86)	107 (99)	
<b>Aneurysmalokalisation</b>			
Vordere Zirkulation	80 (82)	92 (85)	0,367
Hintere Zirkulation	17 (18)	16 (15)	
<b>Aneurysmabehandlung</b>			
Chirurgisch	29 (30)	41 (38)	0,143
Endovaskulär	68 (70)	67 (62)	
<b>DCI-Ereignisse, gesamt</b>	50 (46)	26 (27)	<b>0,003</b>
Klinisch	8 (7)	9 (9)	0,399
Funktionell			
PtiO <sub>2</sub> < 15 mmHg	7 (7)	26 (24)	<b>&lt;0,001</b>
PCT-Hypoperfusion	15 (15)	34 (31)	<b>0,005</b>
<b>Angiographischer Vasospasmus, gesamt</b>	23 (24)	50 (46)	<b>&lt;0,001</b>
Medikamentöse Spasmolyse	22 (23)	50 (46)	<b>&lt;0,001</b>
Mechanische Intervention	5 (5)	17 (16)	<b>0,012</b>
Multiple Interventionen	13 (13)	31 (29)	<b>0,008</b>
<b>DCI-assoziierter Infarkt</b>	12 (12)	31 (29)	<b>0,003</b>
<b>Krankenhaussterblichkeit</b>	2 (2)	3 (3)	0,551
<b>Funktionelles Outcome nach 3 Monaten</b>			
Günstig (mRS 0-3)	49 (45)	125 (61)	<b>&lt;0,001</b>
Ungünstig (mRS 4-6)	59 (55)	80 (39)	

### 3.5 Ergebnisse zur Nimodipin-Behandlung

Während der Hochrisikophase zwischen Tag 5 und 10 nach dem Blutungsereignis wurde die Nimodipindosis bei 108 Patient:innen (53 %) für mindestens 24 h reduziert (Studiengruppe). Bei 19 Patient:innen (9 %) dieser Gruppe wurde die Verabreichung von Nimodipin für mindestens 24 Stunden pausiert. Die mediane Dauer der Dosisreduzierung betrug 5 Tage und die der kompletten Pausierung 2 Tage. Die Ursachen für die Nimodipin-Reduktion an Tag 5-10 sind in Abbildung 3-3 dargestellt.

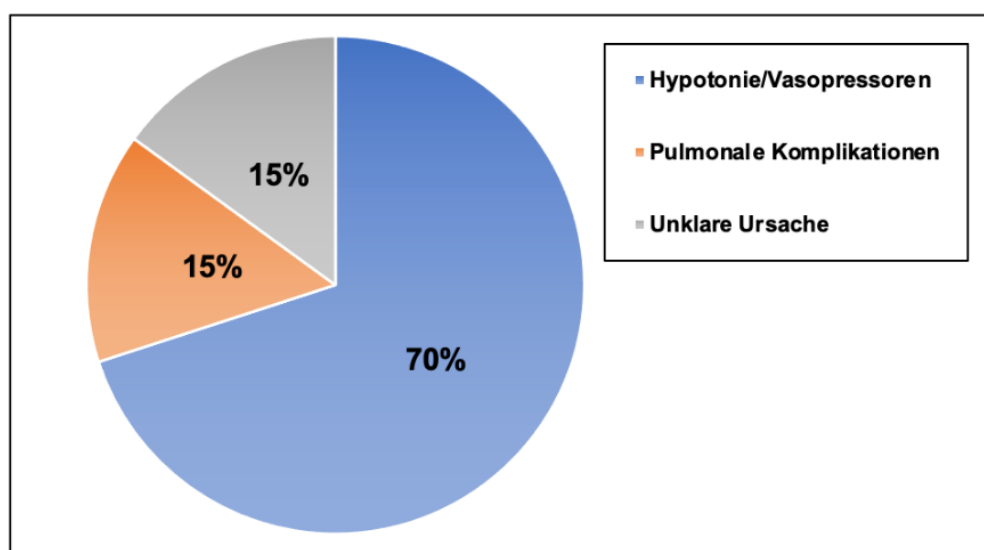


Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der Gründe für die Nimodipin-Dosisreduktion an Tag 5-10.

In den meisten Fällen wurde die Nimodipindosis aufgrund einer arteriellen Hypotonie mit hohem Vasopressoren-Bedarf reduziert oder pausiert (n=76, 70 %). Bei 16 Patient:innen (15 %) wurde Nimodipin aufgrund von pulmonalen Komplikationen reduziert. Bei 16 Patient:innen (15 %) ließ sich retrospektiv aus der Dokumentation der Krankenakte keine konkrete Ursache für die Dosisreduktion mehr nachvollziehen.

Die Applikationsart von Nimodipin zwischen Tag 5 und 10 ist in Abbildung 3-4 dargestellt. 91 Patient:innen (44 %) erhielten Nimodipin im Beobachtungszeitraum kontinuierlich in einer enteralen Darreichungsform entweder direkt oral oder über eine nasogastrale Sonde. Mehrheitlich (n=83, 91 %) handelte es hierbei um Patient:innen aus der Kontrollgruppe. Bei 74 Patient:innen (36 %) wurde Nimodipin kontinuierlich intravenös verabreicht, wobei diese Patient:innen zu 88 % (n=65) der Studiengruppe angehörten. Bei einem Fünftel des

Patientenkollektivs (n=40, 20 %) wurde die Darreichungsform in der Hochrisikophase gewechselt und Nimodipin anteilig sowohl enteral als auch parenteral verabreicht (Studiengruppe: n=35, 88 % vs. Kontrollgruppe: n=5, 12 %).

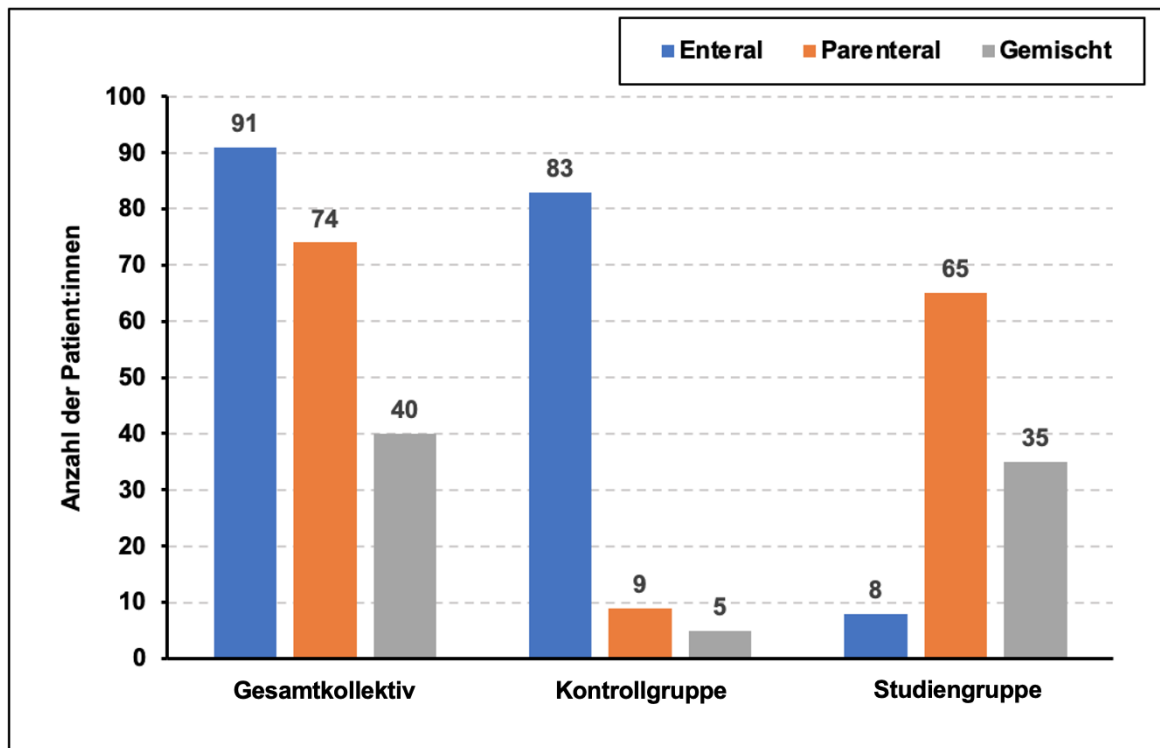


Abbildung 3-4: Verteilung der Nimodipin-Darreichungsform im Gesamtkollektiv sowie den Untersuchungsgruppen.

### 3.5.1 Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von DCI-Ereignissen bzw. angiographischem CVS

In einer univariablen Regressionsanalyse wurden Faktoren untersucht, die potenziell einen Risikofaktor für das Auftreten von DCI-Ereignissen bzw. angiographischen Spasmen darstellen können. Hierzu wurden bekannte prognostische Variablen, wie das Geschlecht, das Alter, der WFNS- und Fischer-Grad sowie die Lokalisation des Aneurysmas und die reduzierte Nimodipindosis in der Hochrisikophase gewählt. Im Hinblick auf den Endpunkt „DCI-Ereignisse“ wurden in der univariablen Analyse mehrere signifikante Risikofaktoren identifiziert. Dabei war ein hoher WFNS-Grad ( $p=0,026$ ), ein hoher Fischer-Grad ( $p=0,034$ ) und eine reduzierte Nimodipindosis zwischen den Tagen 5 und 10 nach der Blutung ( $p=0,030$ ) signifikant mit dem Auftreten von DCI-Ereignissen assoziiert. In der

multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich, dass lediglich die Reduktion der Nimodipindosis (OR 2,35, 95 % CI: 1,31-4,24,  $p=0,004$ ) einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von DCI-Ereignissen im Studienkollektiv darstellt.

Vergleichbare Resultate zeigten sich im Hinblick auf den Endpunkt „angiographischer CVS“. Hier wurden in der univariablen Analyse ebenfalls ein hoher WFNS- ( $p=0,027$ ) und Fischer-Grad ( $p=0,031$ ) sowie eine reduzierte Nimodipindosis ( $p=0,001$ ) zwischen Tag 5 und 10 nach dem Blutungsereignis als signifikante Risikofaktoren identifiziert. In der anschließenden multivariablen Regressionsanalyse erwies sich ebenfalls ausschließlich die reduzierte Nimodipindosis als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von angiographischen Spasmen (OR 2,77, 95% CI: 1,52-5,06,  $p=0,001$ ) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Uni- und multivariable logistische Regressionsanalyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von DCI-Ereignissen bzw. eines angiographischen CVS. CI: Konfidenzintervall; CVS: cerebral vasospasm; DCI: delayed cerebral ischemia; OD: Odds ratio; WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies.

Parameter	Univariable Analyse (DCI)			Multivariable Analyse (DCI)		Univariable Analyse (CVS)			Multivariable Analyse (CVS)	
	Kein DCI (n=129)	DCI (n=76)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert	Kein CVS (n=132)	CVS (n=73)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert
<b>Geschlecht, n (%)</b>										
Weiblich	91 (71)	56 (74)	0,376	-	-	94 (71)	53 (73)	0,483	-	-
Männlich	38 (29)	20 (26)				38 (29)	20 (27)			
<b>Alter, Mittelwert (SD)</b>										
	55 (13)	54 (11)	0,825	-	-	55 (13)	54 (11)	0,404	-	-
<b>WFNS-Grad, n (%)</b>										
1	39 (30)	13 (17)				41 (31)	11 (15)			
2	28 (22)	17 (22)	<b>0,026</b>	1,08 (0,85-1,39)	0,511	28 (21)	17 (23)	<b>0,027</b>	1,12 (0,91-1,38)	0,296
3	20 (15)	10 (13)				19 (14)	11 (15)			
4	17 (13)	15 (20)				17 (13)	15 (21)			
5	25 (19)	21 (28)				27 (21)	19 (26)			
<b>Fisher-Grad, n (%)</b>										
1	4 (3)	0 (0)				4 (3)	0 (0)			
2	12 (9)	0 (0)	<b>0,034</b>	1,35 (0,86-2,12)	0,200	11 (8)	1 (1)	<b>0,031</b>	1,15 (0,66-1,98)	0,626
3	53 (41)	38 (50)				56 (42)	35 (48)			
4	60 (47)	38 (50)				61 (46)	37 (51)			
<b>Aneurysmalokalisation, n (%)</b>										
Vordere Zirkulation	105 (81)	67 (88)	0,141	-	-	109(83)	63 (86)	0,314	-	-
Hintere Zirkulation	24 (19)	9 (12)				23 (17)	10 (14)			
<b>Reduzierte Nimodipindosis (Tag 5-10), n (%)</b>										
	58 (45)	50 (66)	<b>0,030</b>	2,35 (1,31-4,24)	<b>0,004</b>	58 (44)	50 (68)	<b>0,001</b>	2,77 (1,52-5,06)	<b>0,001</b>

### **3.5.2 Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von DCI-assozierten Infarkten und für ein schlechtes funktionelles Outcome**

In einem nächsten Schritt wurden ebenfalls mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse Risikofaktoren für die Entwicklung von DCI-assozierten Hirninfarkten und für ein schlechtes funktionelles Outcome (mRS 4-6) nach 3 Monaten identifiziert (Tabelle 5). Hierzu wurden die gleichen prognostischen Faktoren zunächst in einer univariablen Analyse untersucht. In dieser Analyse wurden ein hoher WFNS-Grad ( $p < 0,001$ ) und eine reduzierte Nimodipindosis zwischen Tag 5 und 10 ( $p = 0,037$ ) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten DCI-assoziierter Infarkte identifiziert. In der multivariablen Analyse wurden sowohl der WFNS-Grad (OR 2,24, 95 % CI: 1,08-4,63,  $p = 0,030$ ) als auch die reduzierte Nimodipindosis (OR 2,20, 95 % CI: 1,01-4,78,  $p = 0,046$ ) als unabhängige Risikofaktoren für DCI-assozierte Infarkte bestätigt.

Hinsichtlich des Endpunktes "Funktionelles Outcome nach 3 Monaten" zeigte sich in der univariablen Analyse ein hochsignifikanter statistischer Zusammenhang mit dem Alter der Patient:innen ( $p < 0,001$ ), dem WFNS-Grad bei Aufnahme ( $p < 0,001$ ), dem Fisher-Grad ( $p < 0,001$ ) und einer reduzierten Nimodipindosis zwischen Tag 5 und 10 nach der Blutung ( $p < 0,001$ ). In der multivariablen Analyse wurden das Alter (OR 1,07, 95 % CI: 1,03-1,11,  $p < 0,001$ ), der WFNS-Grad (OR 1,91, 95 % CI: 1,42-2,56,  $p < 0,001$ ) und die reduzierte Nimodipindosis zwischen Tag 5 und 10 (OR 2,63, 95 % CI: 1,23-5,47,  $p = 0,010$ ) als unabhängige prädiktive Faktoren für ein ungünstiges funktionelles Outcome (mRS 4-6) bestätigt.

Tabelle 5: Uni- und multivariable logistische Regressionsanalyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von DCI-assoziierten Infarkten bzw. für ein schlechtes funktionelles Outcome (mRS 4-6). CI: Konfidenzintervall; DCI: delayed cerebral ischemia; mRS: modified Rankin Scale; OD: Odds ratio; WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies.

Parameter	Univariable Analyse (DCI-Infarkt)			Multivariable Analyse (DCI-Infarkt)		Univariable Analyse (mRS 4-6)			Multivariable Analyse (mRS 4-6)	
	Kein DCI Infarkt (n=162)	DCI Infarkt (n=43)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert	mRS 0-3 (n=124)	mRS 4-6 (n=79)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert
<b>Geschlecht, n (%)</b>										
Weiblich	114 (70)	33 (77)	0,266	-	-	88 (71)	58 (73)	0,416	-	-
Männlich	48 (30)	10 (23)				36 (29)	21 (27)			
<b>Alter, Mittelwert (SD)</b>	54 (12)	57 (12)	0,088	-	-	52 (12)	59 (12)	<0,001	1,07(1,03-1,11)	<0,001
<b>WFNS-Grad, n (%)</b>										
1	49 (30)	3 (7)				45 (36)	7 (9)			
2	38 (24)	7 (16)				37 (30)	8 (10)			
3	22 (14)	8 (19)	<0,001	2,24(1,08-4,63)	0,030	18 (14)	12 (15)	<0,001	1,91 (1,4-2,56)	<0,001
4	24 (15)	8 (19)				15 (12)	17 (21)			
5	29 (18)	17 (40)				10 (8)	36 (45)			
<b>Fisher-Grad, n (%)</b>										
1	4 (3)	0 (0)				3 (2)	1 (1)			
2	12 (7)	0 (0)	0,136	-	-	12 (10)	0 (0)	<0,001	1,84 (0,94-3,62)	0,075
3	73 (45)	18 (42)				70 (56)	21 (26)			
4	73 (45)	25 (58)				40 (32)	58 (73)			
<b>Aneurysmalokalisation, n (%)</b>										
Vordere Zirkulation	133 (82)	39 (91)	0,127	-	-	100 (81)	70 (89)	0,095	-	-
Hintere Zirkulation	29 (12)	4 (9)				24 (19)	9 (11)			
<b>Reduzierte Nimodipindosis (Tag 5-10), n (%)</b>	77 (48)	31 (72)	0,037	2,20 (1,01-4,78)	0,046	49 (40)	59 (75)	<0,001	2,63 (1,23-5,47)	0,010

### 3.5.3 Auswirkungen einer reduzierten oralen Äquivalenzdosis von Nimodipin während der Hochrisikophase

Patient:innen der Studiengruppe erhielten zwischen dem 5. und 10. Tag eine signifikant niedrigere mittlere kumulative OED an Nimodipin als Patient:innen der Kontrollgruppe (1309,6 mg (+/-457,3) vs. 2123,7 mg (+/-109,4),  $p < 0,001$ ).

Eine niedrigere kumulative Nimodipin-OED während der Hochrisikophase zeigte einen signifikanten statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten von DCI-Ereignissen ( $p = 0,017$ ), angiographischen Spasmen ( $p = 0,005$ ) und DCI-assoziierten Infarkten ( $p = 0,002$ ).

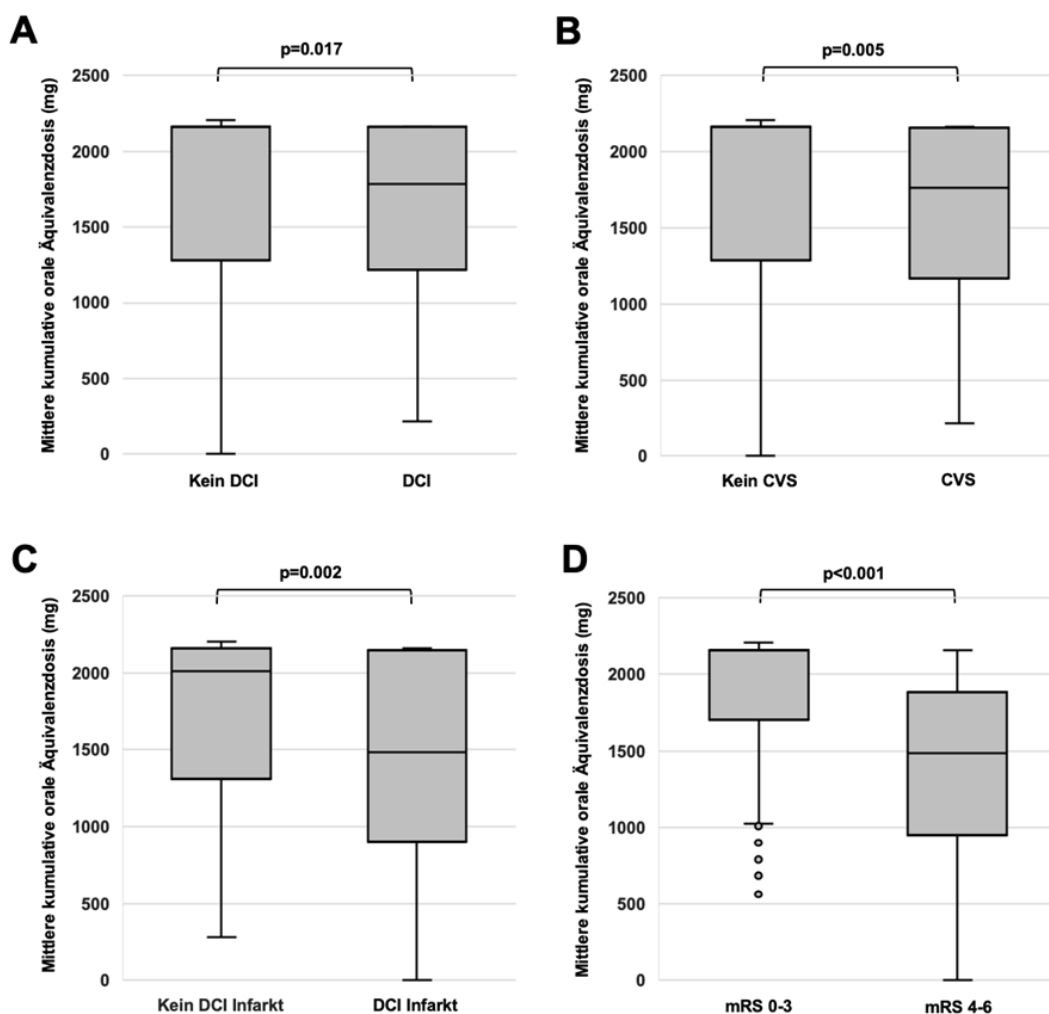


Abbildung 3-5: Boxplots zur Darstellung der signifikanten Assoziation zwischen einer reduzierten kumulativen oralen Nimodipin-Äquivalenzdosis mit dem Auftreten von DCI-Ereignissen (A), angiographischem CVS (B), DCI-assoziierten Infarkten (C) und einem ungünstigen funktionellen Outcome (D). CVS: cerebral vasospasm; DCI: delayed cerebral ischemia.

Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigeren kumulativen OED und einem ungünstigen funktionellen Outcome nach 3 Monaten ( $p < 0,001$ ). Die o.g. Ergebnisse sind in Abbildung 3-5 graphisch dargestellt.

### 4 Diskussion

#### 4.1 Das Problem der Nimodipin-assoziierten arteriellen Hypotension

Die Prognose von Patient:innen mit einer aSAB ist in etwa 70 % der Fälle als ungünstig zu bewerten<sup>6,85,130</sup>. Von denjenigen, die das akute Blutungsereignis überleben, entwickeln etwa 30 bis 66 % eine DCI, die nach wie vor die wichtigste Ursache für Mortalität und Behinderung bei diesen Patient:innen darstellt<sup>4,46,53</sup>. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, präventive und therapeutische Strategien zu verfolgen, die darauf abzielen, diese Komplikation so weit wie möglich zu verhindern oder im Falle ihres Auftretens zu behandeln. Die aktuelle Strategie basiert im Rahmen von klinischen Empfehlungen zum einen auf der Aufrechterhaltung eines ausreichenden CBF, um ein Perfusionsdefizit zu verhindern, und zum anderen auf der prophylaktischen und therapeutischen Verabreichung von Nimodipin<sup>70</sup>.

Bislang ist Nimodipin die einzige pharmakologische Substanz, die in randomisierten Studien DCI-Ereignisse und sekundäre Infarkte signifikant reduzieren und das funktionelle Outcome der Patient:innen verbessern konnte<sup>9,111,112</sup>. In der klinischen Routine ist man jedoch regelmäßig mit der häufigsten Nebenwirkung von Nimodipin, nämlich der arteriellen Hypotonie, konfrontiert, die bei bis zu 30 % der behandelten Patient:innen auftritt<sup>115</sup>.

Um hämodynamische Schwankungen und letztlich eine zerebrale Hypoperfusion zu vermeiden, wird in diesen Situationen der Einsatz von Vasopressoren empfohlen<sup>28,36</sup>. Führt die Erhöhung der Vasopressordosis nicht zu einer ausreichenden und konstanten Aufrechterhaltung des MAD, so wird eine Dosisreduktion bis hin zu einem vorübergehenden Absetzen des Nimodipins empfohlen, um Vasopressor-bedingte Nebenwirkungen zu vermeiden oder zumindest zu begrenzen<sup>36,70</sup>. Entgegen dieser Empfehlungen deuten allerdings aktuelle Studien darauf hin, dass eine höhere Vasopressordosis vielleicht doch toleriert werden sollte, um eine Dosisreduktion des Nimodipins zu vermeiden<sup>108</sup>. Gerade bei Patient:innen mit DCI und CVS scheint eine Volldosistherapie aufgrund ihrer positiven Wirkung auf das Outcome vorteilhaft zu sein - selbst angesichts einer häufig notwendigen Dosiserhöhung der Vasopressoren<sup>123</sup>.

Da es bei aSAB-Patient:innen keinen Grenzwert oder allgemeine Empfehlungen zur Dosierung von Vasopressoren gibt, obliegt es den behandelnden Ärzt:innen, zu entscheiden, inwieweit die Dosierung der Vasopressoren erhöht und ab welchem Punkt die Nimodipindosis reduziert werden soll. Die Ärzt:in steht daher häufig vor einem

therapeutischen Dilemma, nämlich entweder die Dosis der Vasopressoren zu eskalieren, selbst wenn dies mit möglichen Nebenwirkungen verbunden ist, oder die Dosis von Nimodipin zu reduzieren, um einen ausreichenden MAD aufrechtzuerhalten. Dabei ist aber letztlich unklar, ob die prognostisch günstige Wirkung von Nimodipin auch bei geringeren Dosierungen bestehen bleibt.

Vor diesem Hintergrund bestand das Ziel unserer Studie darin, zum einen die Inzidenz der Nimodipin-Dosisreduktion im Kollektiv zu erheben und zu anderen die Auswirkungen einer Nimodipin-Dosisreduktion auf das Auftreten von angiographischem CVS, DCI, DCI-assoziierten Infarkten und das funktionelle Outcome nach 3 Monaten zu analysieren. Da das Risiko für die Entwicklung von CVS und DCI zwischen dem 5. und 10. Tag nach dem akuten Blutungsereignis am höchsten ist, haben wir unsere Analyse auf dieses Zeitfenster beschränkt <sup>128</sup>.

Die wenigen bisher vorliegenden retrospektiven Studien konnten aufzeigen, dass im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung die empfohlene Volldosis Nimodipin-Therapie nur bei 20 bis 44 % der aSAB-Patient:innen umgesetzt wird <sup>64,69,123</sup>. Eine Dosisreduktion erfolgt in ca. einem Drittel der Patient:innen und ein (vorübergehender) Abbruch der Behandlung in 27,7 % bis 51,5 % der Fälle <sup>69,76,123</sup>. Kumulativ liegt somit die Reduktions- bzw. Abbruchrate der zitierten Studien zwischen 56 und 67 %. Diese Reduktion erfolgt dabei häufig während der Hochrisikophase der DCI <sup>123</sup>.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den o. g. Studien überein und zeigen eine Dosisreduktion bei 53 % der Patient:innen, während nur 47 % des Studienkollektivs die volle Nimodipindosis erhielten.

Als Hauptursache für die Dosisreduktionen wird in den vorausgegangenen Studien eine systemische Hypotonie genannt <sup>26,64,69,76,123</sup>. Auch in unserer Studie war eine arterielle Hypotonie bzw. ein damit verbundener hoher Vasopressoren-Bedarf in etwa 70 % der Fälle ursächlich für die Nimodipin-Reduktion.

In 15 % der Fälle kam es zu einer Reduktion bzw. Unterbrechung der Therapie aufgrund von Nimodipin-bedingten pulmonalen Nebenwirkungen. Es ist bekannt, dass Calciumantagonisten, ebenso wie andere vasodilatierende Substanzen, eine Hypoxie induzieren können, indem sie den systemischen und pulmonalen Widerstand verringern, den Sauerstoffpartialdruck senken und somit letztendlich intrapulmonale Shunts begünstigen <sup>12,23</sup>. Studien zeigen, dass sich die Verabreichung von Nimodipin insbesondere

bei einer vorbestehenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion, beispielsweise im Rahmen von Pneumonien, negativ auf die Lungenfunktion auswirken kann<sup>12,91</sup>.

In den übrigen 15 % der Fälle konnten wir den spezifischen Grund für die Nimodipin-Reduktion aufgrund fehlender Dokumentation retrospektiv nicht ermitteln.

In unserem Studienkollektiv waren die Patient:innen der Studiengruppe, bei denen die Nimodipindosis während der Hochrisikophase reduziert wurde, durch einen signifikant schlechteren WFNS- und Fisher-Grad und eine höhere Inzidenz von DCI-Ereignissen, angiographischem CVS und endovaskulären Rescue-Therapien gekennzeichnet. Dieses Ungleichgewicht der Gruppen könnte dadurch erklärt sein, dass poor-grade Patient:innen einen höheren Vasopressorenbedarf haben und die Patient:innen, die im klinischen Verlauf Spasmen oder ein DCI entwickeln, im Rahmen des konservativen Managements mit einer IH behandelt werden und somit ebenfalls Vasopressoren, teils in höherer Dosierung, erhalten, um einen ausreichenden CPP zu gewährleisten.

In unserer Klinik wird die IH bei erstmaligem Auftreten einer klinischen oder funktionellen DCI sowie bei signifikant erhöhten TCD-Werten in der Doppler-Untersuchung als Hinweis auf einen CVS und/oder bei angiografisch bestätigtem CVS initiiert.

Hierdurch ergibt sich ein Selektions- und Indikationsbias, der für den signifikant erhöhten Anteil von Patient:innen mit DCI-assoziierten Infarkt und ungünstigem funktionellen Outcome in der Studiengruppe verantwortlich sein kann. Da sich die Studiengruppen bezüglich dieser wichtigen Variablen signifikant unterschieden, wurden im Weiteren multivariable Analysen durchgeführt, um statistisch unabhängige Risikofaktoren für die Studienendpunkte zu identifizieren.

Im Einklang mit früheren Arbeiten, könnten wir in unserer Studie nachweisen, dass Patient:innen mit einem hohen WFNS-Grad besonders häufig von einer Reduktion der Nimodipindosis betroffen sind<sup>69,76,123</sup>. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb von großer Relevanz, da diese Patient:innen gleichzeitig ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung von DCI und sekundären Hirnschädigungen aufweisen<sup>52</sup>.

Die Einstufung von Patient:innen in die Kategorie "poor-grade (WFNS-Grad 4-5)" erfolgt anhand des Bewusstseinszustandes zum Zeitpunkt der Aufnahme, wobei diese Patient:innen definitionsgemäß eine deutlich verminderte Vigilanz (Glasgow coma scale 3-12) aufweisen. Die Vigilanzminderung ist dabei Ausdruck der Schwere der initialen Blutung und stellt den wichtigsten frühen prognostischen Prädiktor in Bezug auf Mortalität und Morbidität dar<sup>32,33,72</sup>. Durch den Austritt des arteriellen Blutes in den Subarachnoidalraum kommt es

zu einem akuten Anstieg des ICP und damit zu einer globalen transienten Ischämie mit konsekutiver Abnahme des CPP und CBF. Diese vorübergehende Ischämie löst eine komplexe pathophysiologische Kaskade aus, die in den ersten 72 h nach der Blutung zusammenfassend als „early brain injury (EBI)“ bezeichnet wird<sup>114</sup>. Zu den schädigenden zerebralen Ereignissen gehören u. a. die endotheliale und neuronale Apoptose, neuroinflammatorische Prozesse, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und die Bildung von Mikrothromben<sup>68</sup>. Studien legen nahe, dass die Schwere der EBI mit dem späteren Auftreten von DCI und sekundären Infarkten assoziiert ist<sup>10,22</sup>. Systemisch kann die initiale transiente Ischämie eine Aktivierung des Sympathikus zur Folge haben. Der überschließende Katecholaminanstieg kann zu einem neurogenen Lungenödem, EKG-Veränderungen oder zu kardialen Funktionsstörungen führen<sup>32,57</sup>.

Bei poor-grade Patient:innen ist die primäre Hirnschädigung schwerwiegender, wodurch zum einen DCI-Ereignisse<sup>94</sup>, aber auch eine hämodynamische Instabilität begünstigt wird<sup>32,147</sup>. In einer prospektiven multizentrischen Studie wurde nachgewiesen, dass der Herzindex bei dieser Subgruppe in den ersten zwei Tagen nach der Blutung erniedrigt ist und die Patient:innen zu einer hämodynamischen Dysbalance ähnlich einer Herzinsuffizienz neigen<sup>147</sup>.

Poor-grade Patient:innen haben zudem durch die lange invasive Beatmungszeit ein erhöhtes Risiko für pulmonale und andere intensivmedizinische Komplikationen<sup>32,145</sup>. Nosokomiale Infektionen treten bei diesen Patient:innen ebenfalls gehäuft auf<sup>5</sup>. Auch durch die zum Teil lang andauernde und tiefe Sedierung sind die Patient:innen häufiger von hämodynamischer Instabilität und Hypotonie betroffen, die den Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht, um eine angemessene zerebralen Perfusion zu gewährleisten<sup>69</sup>.

Diese Risikokonstellationen begünstigen einen hohen Bedarf an Vasopressoren und dementsprechend eine geringere Toleranz gegenüber den hypotensiven Nebenwirkungen von Nimodipin bei WFNS-Grad 4-5 Patient:innen. Aktuelle Studien haben zudem gezeigt, dass eine arterielle Hypotonie nach Nimodipin-Verabreichung insgesamt häufiger bei poor-grade Patient:innen auftritt<sup>76,123</sup>.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass die o.g. Risikokonstellationen im klinischen Alltag dazu führen, dass die Nimodipindosis bei einem signifikanten Anteil der poor-grade aSAB-Patient:innen reduziert oder passager pausiert wird. Die weiteren Analysen unserer Arbeit deuten darauf hin, dass diese Maßnahmen das DCI-Risiko in dieser schwer betroffenen Subgruppe weiter erhöhen kann.

### 4.2 Auswirkungen der Nimodipin-Reduktion in der Hochrisikophase

In der vorliegenden Studie wurde ein potentieller Zusammenhang zwischen demographischen und klinischen Risikofaktoren sowie verschiedenen Outcomeparametern untersucht. Signifikante Ergebnisse in den univariablen Tests wurden mittels multivariabler Analysen auf ihre Unabhängigkeit von potentiell beeinflussenden Kofaktoren getestet. Im Hinblick auf die Endpunkte „DCI-Ereignis“ und „angiographischer CVS“ zeigten die univariablen Testungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Endpunkten und den bekannten Risikofaktoren WFNS- und Fisher-Grad <sup>52</sup>. Darüber hinaus war eine Reduktion der Nimodipindosis in der Hochrisikophase signifikant mit dem Auftreten von DCI und CVS im Krankheitsverlauf assoziiert. Interessanterweise bestätigte die multivariable Analyse ausschließlich die Nimodipin-Reduktion als unabhängigen Risikofaktor. Diese Variable stellt also unabhängig von der Ausprägung der Blutung und der Schwere der klinischen Präsentation ein signifikantes Risiko dar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit aktuellen Untersuchungen, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Nimodipindosis und dem Auftreten von DCI nachgewiesen haben <sup>69,123</sup>.

*Hernández-Durán et al.* zeigten in ihrer retrospektiven Studie an 170 aSAB-Patient:innen, dass das Pausieren von Nimodipin einen signifikanten unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von DCI darstellt <sup>69</sup>. Die Autor:innen schlussfolgerten, dass die dauerhafte Verabreichung der vollen Nimodipindosis während der ersten 14 postiktalen Tage wichtig sein könnte, damit Nimodipin seine pleiotropen neuroprotektiven Wirkungen entfalten kann. In einer ähnlichen Studie untersuchten *Sandow et al.* 270 Patient:innen im Hinblick auf die Auswirkungen einer Dosisreduktion und/oder des Pausierens von Nimodipin in den ersten 14 Tagen nach einer aSAB <sup>123</sup>. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde die DCI nach den Kriterien von *Frontera et al.* definiert, d. h. als "symptomatischer CVS" oder als Auftreten eines neuen CVS-assoziierten Hirninfarktes in der CT oder MRT <sup>55</sup>. Die Reduktion der Nimodipin-Therapie war bei Patient:innen mit H&H Grad I-III signifikant mit einem erhöhten Risiko für angiographische Spasmen assoziiert, während bei Patient:innen mit H&H Grad IV-V zwar ein ähnlicher Trend zu beobachten war, jedoch keine statistische Signifikanz erreicht wurde <sup>123</sup>.

In unserer Kohorte entwickelte fast die Hälfte der Patient:innen der Studiengruppe einen angiographischen CVS, was sich in der univariablen vergleichenden Analyse der Gruppen in einer signifikanten Häufung angiographischer Spasmen in der Studiengruppe widerspiegelte. Entsprechend war auch der Anteil der intraarteriellen medikamentösen und

mechanischen Spasmodysen in der Studiengruppe signifikant erhöht. In der multivariablen Analyse war eine Dosisreduktion des Nimodipins als einziger Risikofaktor signifikant mit dem vermehrten Auftreten von angiografischem CVS verbunden.

Die vorliegende Literatur im Hinblick auf die Auswirkungen der Nimodipin-Therapie auf den angiographischen bzw. dopplersonographischen CVS ist uneinheitlich und aufgrund der inkongruenten Nomenklatur zum Teil verwirrend. Insbesondere in älteren Studien wird CVS oft uneinheitlich definiert oder synonym mit DCI verwendet. Das Auftreten und die Häufigkeit von CVS wurde zudem nicht in allen randomisierten Studien zur Wirksamkeit einer prophylaktischen Nimodipingabe bei aSAB-Patient:innen erfasst<sup>112</sup>. Trotz einer Verbesserung der Prognose und einer Verringerung der Sekundärfarkte, konnten einige Studien keine Korrelation zwischen der Verabreichung von Nimodipin und einer Reduzierung des angiographischen CVS nachweisen<sup>9,78,111,112</sup>.

Obwohl Nimodipin also die Häufigkeit von angiographischen Spasmen generell nicht zu verringern scheint, beschreiben aktuelle Metaanalysen eine signifikante Verringerung des klinisch symptomatischen CVS<sup>65,87</sup>. Die Ergebnisse unserer Studie sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Tatsächlich sieht das interne Behandlungsprotokoll, das in unserer Klinik verwendet wird, eine genaue klinische Überwachung des CVS vor, unabhängig davon, ob dieser symptomatisch ist oder nicht und ob er schwerwiegend ist oder nicht, sodass selbst minimale Spasmen diagnostiziert werden. Dies könnte den signifikanten Zusammenhang zwischen der Senkung der Nimodipindosis und dem vermehrten Auftreten von CVS sowie die größere Anzahl endovaskulärer Eingriffe zu deren Bekämpfung erklären. Wir können daher einen Selektionsfehler aufgrund der Überdiagnose eines CVS, der möglicherweise nie symptomatisch war, nicht ausschließen.

In unserer Studie haben wir als weiteren Schritt potentielle demographische und klinische Risikofaktoren hinsichtlich eines signifikanten Zusammenhangs mit den Endpunkten DCI-assoziiertes Infarkt und funktionelles Outcome nach 3 Monaten untersucht.

Wir konnten in der multivariablen Analyse nachweisen, dass ein schlechter WFNS-Grad sowie eine Nimodipin-Reduktion in der Hochrisikophase signifikante und unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten darstellen.

Hinsichtlich des funktionellen Outcomes bestätigten die univariablen Analysen unserer Studie bekannte prognostische Risikofaktoren<sup>100,120</sup>. Sowohl das Alter, der WFNS- und Fisher-Grad, als auch die Nimodipin-Reduktion zeigten einen hochsignifikanten Zusammenhang mit einem ungünstigen funktionellen Outcome. Mit Ausnahme des Fisher-

Grades wurden die genannten Faktoren in der multivariablen Analyse als unabhängige Risikofaktoren bestätigt.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit vorausgegangenen Studien und zeigen, dass die Reduktion der Nimodipindosis einen unmittelbaren Einfluss auf das funktionelle Outcome der Patient:innen haben kann. Unserer Studie unterstreicht zudem das besondere Risiko einer Dosisreduktion während der Hochrisikophase <sup>123</sup>.

Besonders interessant ist, dass die dargestellten Zusammenhänge möglicherweise auch einem dosisabhängigen Effekt unterworfen sind. In unserer Analyse der medianen kumulativen Nimodipin-OED zeigte sich, dass die Patient:innen, die im akuten Krankheitsverlauf ein DCI-Ereignis, einen angiographischen CVS und einen DCI-assoziierten Infarkt entwickelten, eine signifikant niedrigere kumulative Nimodipin-OED erhielten. Auch die Patient:innen, die nach 3 Monaten ein ungünstiges funktionelles Outcome aufwiesen, hatten während der Hochrisikophase eine signifikant niedrigere kumulative Nimodipin-OED erhalten, als Patient:innen mit einem günstigen Outcome.

Weiterführende Studien sollten die wichtige Fragestellung adressieren, ob es sich bei den prognoseverbessernden Effekten des Nimodipins um dosisabhängige Effekte handelt und, ob ggf. eine untere Grenzdosis definiert werden kann, ab der das Risiko für DCI-assoziierte Infarkte und ein ungünstiges Outcome signifikant ansteigt.

Obwohl in unserer, wie auch in den vorausgegangenen Studien zur Nimodipin-Reduktion, kein kausaler, sondern nur ein statistischer Zusammenhang festgestellt wurde, unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung einer Volldosistherapie mit Nimodipin, gerade in der Hochrisikophase <sup>69,123</sup>.

### **4.3 Neuroprotektion durch Nimodipin**

Die ursprüngliche Rationale für die Einführung von Nimodipin zur Behandlung der aSAB, beruhte auf präklinischen Daten, die eine direkte vasodilatatorische Wirkung von Nimodipin insbesondere auf zerebrale Arterien durch Blockierung von Calciumkanälen aufzeigten <sup>8,131</sup>.

Da in den randomisierten klinischen Studien trotz einer signifikanten Verringerung sekundärer Hirninfarkte und einer Verbesserung der Prognose durch die prophylaktische Nimodipingabe, kein Effekt auf das Auftreten von CVS nachgewiesen werden konnte, wurde der primär vermutete vasodilatative Wirkmechanismus von Nimodipin in Frage gestellt <sup>9,14,78,111,112</sup>.

Mittlerweile hat sich durch aktuelle Forschungsergebnisse ein Paradigmenwechsel im Verständnis der DCI vollzogen, bei dem der CVS nur einen Teilaspekt in einer komplexen multifaktoriellen Pathogenese darstellt<sup>84,92,134,139</sup>. In diesem Zusammenhang geht man mittlerweile davon aus, dass die positiven prognostischen Wirkungen von Nimodipin über eine rein gefäßerweiternde Wirkung und die Aufrechterhaltung des CBF hinausgehen und stattdessen pleiotrope neuroprotektive Wirkungen umfassen<sup>14,129</sup>. Auch in der Studie von *Sadow et al.* fand sich kein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Nimodipindosis und der Reduktion von CVS, wohl aber mit einer Reduktion von sekundären Infarkten<sup>123</sup>. Diese Ergebnisse untermauern die Theorie, dass die neuroprotektiven Effekte von Nimodipin unabhängig von der gefäßerweiternden Wirkung vermittelt werden.

Calciumantagonisten besitzen antineuroinflammatorische Eigenschaften<sup>71,88,99,124</sup> und können gerade im Rahmen von neuronalen Ischämien, bei denen es zu einem verstärkten Einstrom von zellschädigenden  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen über die Zellmembran kommt, die  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung und den oxidativen Stress der Zelle reduzieren und so vor neuronalen Schäden schützen<sup>21</sup>. Die neuroprotektiven Eigenschaften von Nimodipin wirken aber auch direkt auf pathophysiologische Mechanismen ein, die an der Entstehung der DCI beteiligt sind. Hierbei stehen zwei Pathomechanismen im Vordergrund: die Bildung von Mikrothromben<sup>17,56,139</sup> und die CSD, ein pathologisches Phänomen, das durch eine langsame, wellenartig fortlaufende Depolarisation neuronaler und glialer Zellen gekennzeichnet ist und mit der Entstehung der DCI in Verbindung gebracht wurde<sup>40,80</sup>.

Nimodipin fördert die fibrinolytische Aktivität, indem es die Konzentration des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 senkt<sup>119</sup>. Da die Pathogenese der DCI mit der Bildung von Mikrothromben in Verbindung gebracht wird, könnte die durch Nimodipin induzierte erhöhte fibrinolytische Aktivität zum Abbau von Fibringerinnseln und Mikrothromben beitragen.

Zudem wurde festgestellt, dass Nimodipin die Häufigkeit der CSD durch die direkte Hemmung von Calciumkanälen verringert und die Dauer der elektrographischen Depression durch einen noch unbekanntem Mechanismus verkürzt<sup>41,122,132</sup>.

Darüber hinaus scheint Nimodipin im Tiermodell die Aktivierung der glialen Neurotoxizität zu reduzieren, indem es die Produktion von Interferon-induzierbaren T-Zell-alpha-Chemoattractant durch Astrozyten hemmt, einem Schlüsselmolekül für die entzündliche Komponente der aSAB<sup>66,90</sup>. Außerdem gibt es Hinweise, dass Nimodipin den NMDA-induzierten Zelltod verringert und somit ein breites neuroprotektives Wirkprofil aufweist<sup>44</sup>.

Diese pleiotropen neuroprotektiven Eigenschaften von Nimodipin könnten dosisabhängig sein, so dass eine Verringerung oder Unterbrechung der Nimodipin-Gabe zu einer Abschwächung oder Aufhebung der vorteilhaften Wirkungen im Hinblick auf die DCI-Prävention führen könnte.

#### **4.4 Der mögliche Einfluss der Nimodipin Darreichungsform**

Die vorliegenden randomisierten Studien über die positive Wirkung von Nimodipin bei der Behandlung der aSAB wurden in oraler Darreichungsform durchgeführt. Einige kleine Studien haben jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit bei intravenöser Verabreichung gezeigt, die zwar stärkere hypotone Nebenwirkungen verursacht, teurer ist und einen zentralen Venenkatheter erfordert, aber hypothetisch eine konstante Plasmakonzentration und damit eine bessere Bioverfügbarkeit als die orale Verabreichung ermöglicht<sup>77,133</sup>. Tatsächlich wurden nach oraler Gabe von Nimodipin erhebliche Schwankungen der Plasmakonzentration beobachtet, die größtenteils auf den First-Pass-Mechanismus zurückzuführen sind und zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führen können<sup>7</sup>. Aus diesem Grund wird in vielen Zentren die intravenöse Darreichungsform bevorzugt und insbesondere bei Patient:innen mit gestörter gastrointestinaler Resorption und gastralem Reflux primär eingesetzt<sup>77</sup>.

In unserer Studie war die Art der Verabreichung von Nimodipin heterogen, da einige Patient:innen Nimodipin im Beobachtungszeitraum oral und andere intravenös bzw. gemischt erhielten. Beide Darreichungsformen von Nimodipin sind aus o. g. Gründen in der täglichen Praxis auf den Intensivstationen üblich.

In unserer Studie stellten wir fest, dass Nimodipin bei den Patient:innen, die in der Hochrisikophase eine reduzierte Dosis erhielten, mehrheitlich intravenös verabreicht wurde, während Patient:innen der Kontrollgruppe Nimodipin am häufigsten oral einnahmen. Darüber hinaus waren es vor allem Patient:innen mit reduzierter Nimodipindosis, bei denen die Applikation zwischen der oralen und der intravenösen Form wechselte.

Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um ein Epiphänomen des klinischen Zustands der Patient:innen bei Aufnahme. Poor-grade Patient:innen, die aus o. g. Gründen ein höheres Risiko für eine Reduktion der Nimodipindosis haben, sind aufgrund der Schwere der Erkrankung und der langen und tiefen Analgosedierung prädisponiert eine Gastroparese oder andere gastrointestinale Motilitätsstörungen zu entwickeln, wodurch die Absorption von Nimodipin gefährdet ist<sup>18</sup>. Es gibt zudem Hinweise in der Literatur, dass die

Bioverfügbarkeit von Nimodipin geringer ist, wenn es über eine nasogastrale Sonde verabreicht, welche gerade bei beatmeten poor-grade Patient:innen häufig der Fall ist<sup>3</sup>.

In unserer Studie wurden die Plasma- und Liquorkonzentrationen von Nimodipin nicht gemessen. Wir können daher nur vermuten, dass diese Konzentrationen bei den Patient:innen, die Nimodipin in reduzierter Dosierung erhielten, niedriger waren.

Aktuelle Studien zeigen jedoch eine hohe pharmakokinetische Variabilität der Plasmakonzentrationen von Nimodipin, so dass die verabreichte Dosis möglicherweise nicht mit den Plasmakonzentrationen korreliert<sup>3,117</sup>. Die fehlende Korrelation wird möglicherweise durch andere Faktoren beeinflusst. So könnten Schwankungen der Nimodipin-bindenden Plasmaproteinspiegel, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder die teilweise Störung der Blut-Hirn-Schranke die Pharmakokinetik von Nimodipin verändern<sup>117</sup>.

Die verfügbaren Studien, die die enterale mit der intravenösen Darreichungsform vergleichen, deuten aber darauf hin, dass Nimodipin in beiden Darreichungsformen eine vergleichbare präventive Wirksamkeit im Hinblick auf die Inzidenz von DCI, DCI-assoziierten Infarkten und auf das funktionelle Outcome<sup>77,133</sup>. Die reine Plasmakonzentration scheint also keinen wesentlichen Einfluss auf die neuroprotektive Wirkung der Nimodipin-Therapie zu haben<sup>117</sup>.

Diese Beobachtung ist insgesamt widersprüchlich zu den Ergebnissen unserer Studie, in der eine verringerte verabreichte Nimodipindosis einen negativen prognostischen Effekt aufweist. Weiter Studien zur Pharmakokinetik und zu den Auswirkungen der Art und Menge der Verabreichungen von Nimodipin sind daher notwendig.

### **4.5 Die Nimodipingabe im Kontext der induzierten Hypertonie**

Die Ergebnisse unserer Studie stellen die Empfehlungen zur Reduktion der Nimodipindosis bei hohem Vasopressor-Bedarf in Frage<sup>36</sup>. Insbesondere in der Hochrisikophase nach einer aSAB sollte deshalb unterschieden werden, ob eine hohe Vasopressorendosis zur Aufrechterhaltung von MAD und CPP oder zur Durchführung einer IH erforderlich ist.

Die aktuelle aSAB-Leitlinie führt auf, dass eine IH bei Patient:innen mit DCI sinnvoll sein kann<sup>70</sup>. Bei dieser Therapie werden systolische Blutdruckwerte  $\geq 180$  mmHg angestrebt, es sei denn, der schlechte kardiale Zustand der Patient:innen schließt eine hyperdynamische Therapie aus<sup>28</sup>.

Durch die hyperdynamische Kreislaufregulation soll konsekutiv der CPP erhöht und dadurch im Falle eines DCI ein ausreichender CBF gewährleistet werden<sup>28,31,70</sup>. Bei Patient:innen mit einer aSAB sind die autoregulatorischen Mechanismen und die neurovaskuläre Kopplung häufig beeinträchtigt, wodurch bei gleichzeitiger CVS-bedingter Vasokonstriktion das Risiko einer ischämischen Hypoperfusion von Hirnarealen steigt<sup>20,116</sup>. Eine Erhöhung des CBF durch die IH wurde vor allem in Hirnregionen mit ausgeprägten Perfusionsstörungen nachgewiesen<sup>58</sup>. Diese Perfusionsstörungen betreffen häufiger Patient:innen mit WFNS-Grad 4-5, die ein besonders hohes DCI-Risiko aufweisen und daher zumindest theoretisch am meisten von dieser therapeutischen Strategie profitieren würden<sup>16</sup>.

Allerdings basiert die mutmaßliche Wirksamkeit der IH ausschließlich auf kleinen, unkontrollierten oder retrospektiven Studien und ist daher nicht unumstritten<sup>35,63,102</sup>. Im Jahr 2014 konnte die HIMALAIA-Studie als bisher einzige randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der IH nach aSAH, keine positive Wirkung der IH auf das klinische Outcome nachweisen<sup>59</sup>. Zwar wurde die Studie vorzeitig aufgrund einer zu langsamen Rekrutierung abgebrochen, aber es zeigte sich, dass die IH potentiell zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen kann<sup>60</sup>. Unerwünschten systemische Ereignisse wie myokardiale Ischämien, ein akutes Nierenversagen und pulmonale Komplikationen könnten die potenziellen Vorteile der IH im Hinblick auf die Erhöhung des CBF bei DCI zunichtemachen<sup>103,116</sup>. Darüber hinaus ist die IH auch im Hinblick auf das akut geschädigte Gehirn nicht ungefährlich und kann selbst zu sekundären Hirnschäden führen, indem ein bestehendes Hirnödem durch die Hypertension aggraviert und der ICP erhöht wird. Auch eine hämorrhagische Transformation von zuvor infarzierten Hirnarealen sowie ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom wurden im Rahmen der IH beschrieben<sup>103</sup>. Zusammenfassend sollte die IH daher nicht prophylaktisch und unselektiert, sondern nur für einen begrenzten Zeitraum und als direkte Reaktion auf eine DCI und/oder einen symptomatischen CVS eingesetzt werden.

In Anbetracht der kontroversen Literatur hinsichtlich der IH, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass es während der Hochrisikophase vorteilhaft sein könnte, die Nimodipindosis nicht zu reduzieren und stattdessen höhere Dosen an Vasopressoren zu tolerieren bzw. das Therapieziel der IH zu überdenken.

In diesem Zusammenhang, führten *Pa'la et al.* eine retrospektive Studie mit 397 Patient:innen durch, um das Outcome in Abhängigkeit von der Gesamtdosis der Vasopressoren bzw. des Nimodipins zu evaluieren. Die Autor:innen stellten fest, dass nur

die Gesamtdosis des Nimodipins und nicht die der Vasopressoren signifikant mit einem besseren funktionellen Outcome verbunden war<sup>108</sup>. Diese Ergebnisse legen ebenfalls nahe, dass aSAB-Patient:innen trotz einer hohen Vasopressorendosis von der Verabreichung der maximalen Nimodipindosis profitieren.

### 4.6 Limitationen der Studie

Die größte Einschränkung unserer Studie besteht in der retrospektiven Datenerfassung, wodurch unsere Ergebnisse anfällig für systematische Verzerrungen sind. So konnte in etwa 15 % der Fälle der Grund für die Reduktion der Nimodipindosis aufgrund fehlender oder ungenauer Dokumentation nicht ermittelt werden.

Obwohl unsere Klinik über generelle Leitlinien für die Behandlung von aSAB-Patient:innen verfügt, wurden die Patient:innen nicht nach einem standardisierten Protokoll behandelt. Insbesondere die Entscheidung, wie, wann und in welchem Umfang die Nimodipindosis reduziert wird, könnte von der individuellen Interpretation der diensthabenden Oberärzt:innen beeinflusst worden sein. Daher spiegeln unsere Ergebnisse alltägliche Entscheidungen in der klinischen Praxis wider und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Darüber hinaus wurde die Studie an einem einzigen Zentrum durchgeführt und umfasst eine begrenzte Studienpopulation, was die Verallgemeinbarkeit unserer Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Die Gültigkeit unserer Ergebnisse muss daher vor dem Hintergrund dieser inhärenten Einschränkungen bewertet werden.

In unserer Studie wurden die MAD- und CPP-Werte nicht erfasst, so dass wir keine Aussagen hinsichtlich der zeitlichen Korrelation zwischen der Verabreichung von Nimodipin und den damit verbundenen hypotensiven Effekte machen können. Es fehlt somit ein direkter Ursache-Wirkungszusammenhang.

Darüber hinaus wurden mögliche weitere Einflussfaktoren für eine hämodynamische Instabilität wie die Sedierung oder systemische Komplikationen wie Infektionen und Sepsis, nicht analysiert. Es ist daher schwer zu beurteilen, ob der hypotensive Zustand tatsächlich und in welchem Ausmaß durch Nimodipin verursacht wurde.

Da weder MAD, CPP noch systolische Blutdruckwerte analysiert wurden, war es außerdem nicht möglich zu unterscheiden, ob die Nimodipindosis zur Aufrechterhaltung eines Ziel-MADs oder zur Erhöhung der systolischer Werte im Rahmen der IH reduziert wurde. Zudem wurden die Dosierung der Vasopressoren zwischen Tag 5 und 10 nicht ausgewertet, so dass eine weitere Analyse der Auswirkungen der Vasopressoren-Therapie nicht möglich war. Ein

Zusammenhang zwischen der Verabreichung hoher Noradrenalin-Dosen und dem Auftreten einer DCI wurde kürzlich in einer retrospektiven Studie nachgewiesen<sup>24</sup>.

Da unsere Ergebnisse einen statistischen und keinen kausalen Zusammenhang zeigen, könnte die Reduktion der Nimodipindosis auch einen Surrogat-Indikator für andere klinische Einflussfaktoren darstellen, die in unserer Regressionsanalyse nicht hinreichend erfasst wurden. Wir können daher nicht ausschließen, dass wir weitere, unbekannter Störfaktoren nicht ausreichend analysiert haben, was zu einer potenziellen Verzerrung unserer Ergebnisse geführt haben könnte.

Zusammenfassend stellen die Ergebnisse unserer Studie aber die derzeitigen Empfehlungen zur Reduzierung der Nimodipindosis bei hohem Vasopressor-Bedarf in Frage. Unsere Ergebnisse unterstreichen vielmehr, wie wichtig es ist, insbesondere in der Hochrisikophase nach einer aSAB, die volle Nimodipindosis beizubehalten. Gerade in dieser Phase sollte unterschieden werden, ob eine hohe Vasopressorendosis zur Aufrechterhaltung von MAP und CPP oder zur Durchführung einer IH erforderlich ist. Randomisierte kontrollierte Studien sind dringend notwendig um die Frage zu beantworten, die sich täglich in der Intensivtherapie von Patient:innen nach einer aSAB stellt: Sollten wir Nimodipin reduzieren oder ist es besser, die Dosierung der Vasopressoren zu erhöhen, um die volle Nimodipindosis beizubehalten.

### 5 Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist eine Form des Schlaganfalls, bei der es zu einer akuten Einblutung in den Subarachnoidalraum kommt. Obwohl in den vergangenen Jahren wesentliche Erkenntnisse zur Pathophysiologie der aSAB gewonnen und zugleich signifikante Fortschritte in der Behandlung erzielt werden konnten, ist das Outcome der betroffenen Patient:innen nicht zufriedenstellend. Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das schlechte Outcome der Patient:innen konnte das Auftreten von verzögerten zerebralen Ischämien (engl.: DCI) im Behandlungsverlauf identifiziert werden. Neben dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen spielen inflammatorische und thrombogene Ereignisse hier eine wichtige Rolle. In der Prävention und Behandlung der DCI steht zunächst die Aufrechterhaltung einer ausreichenden zerebralen Perfusion im Mittelpunkt. Auf pharmakologischer Ebene wird zudem der Vasodilatator Nimodipin zur Prophylaxe der DCI eingesetzt. Eine Nebenwirkung der Nimodipin-Therapie ist allerdings eine arterielle Hypotonie und damit verbunden eine mögliche Reduktion des zerebralen Perfusionsdruck. Bisher gibt es keinen wissenschaftlichen Konsens über die Frage, ob in einem solchen Fall die Nimodipindosierung reduziert oder alternativ die arterielle Hypotonie mit einer vermehrten Gabe von Vasopressoren überwunden werden sollte. Ziel unserer Studie war es, die Häufigkeit und Auswirkungen einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Nimodipin-Therapie in Bezug auf verschiedene Outcomeparameter retrospektiv zu untersuchen. Dazu wurden 205 aSAB-Patient:innen identifiziert, die zwischen 2010 und 2019 in unserer Klinik behandelt wurden. Eine Reduktion der Nimodipindosis in der Hochrisikophase für das Auftreten von DCI Ereignissen erfolgte bei 108 Patient:innen (53 %). In dieser Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Patient:innen mit DCI-Ereignissen, zerebralen Vasospasmen, DCI-assoziierten Infarkten wie auch einem ungünstigen funktionellen Outcome. In einer multivariablen Analyse konnte die Reduktion der Nimodipindosis auch in Gegenwart weiterer Parameter als unabhängiger Risikofaktor für die untersuchten Outcomeparameter ermittelt werden. Unsere Daten deuten damit darauf hin, dass im Falle einer Nimodipin-induzierten arteriellen Hypotonie während der Hochrisikophase für DCI-Ereignisse womöglich eine Vasopressoren-Therapie gegenüber einer Nimodipin-Dosisreduktion vorteilhaft sein könnte. Prospektive Studien zur optimalen Vorgehensweise in dieser Behandlungssituation sind dringend notwendig, um die Evidenz dieser Erkenntnisse zu stärken.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*. 2002;16(1-2):3-10.
2. Abbatemarco JR, Yacoub HA. Isolated Cranial Nerve-III Palsy Secondary to Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:6319548.
3. Abboud T, Regelsberger J. Serum Levels of Nimodipine in Enteral and Parenteral Administration in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(7):1133-1134.
4. Abdulazim A, Heilig M, Rinkel G, Etminan N. Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Triggers for Intervention. *Neurocrit Care*. 2023;39(2):311-319.
5. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Schiller I, Rachel S. P, Dendukuri N, Angle: M.R., Frenette C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018;115:e393-e403.
6. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519-536.
7. Al-Omar MA. Nimodipine: drug metabolism and pharmacokinetic profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2005;31:371-375.
8. Allen GS. Role of calcium antagonists in cerebral arterial spasm. *Am J Cardiol*. 1985;55(3):149b-153b.
9. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, 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):619-624.
10. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Desai M, Hinduja A, Rubinos CL, 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).
11. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2115-2119.
12. Baker M, Bastin MT, Cook AM, Fraser J, Hessel E, 2nd. Hypoxemia associated with nimodipine in a patient with an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(1):39-43.

13. Barker FG, 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg.* 1996;84(3):405-414.
14. Bederson JB, Connolly ES Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr., Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH; American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009;40(3):994-1025.
15. Berlis A. [Endovascular interventions in neuroradiology : New aspects]. *Anaesthesist.* 2013;62(9):692-706.
16. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Smielewski P. "Optimal cerebral perfusion pressure" in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13(1):17-23.
17. 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):724-733.
18. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):255-271, vi.
19. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2006;355(9):928-939.
20. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(3):152-163.
21. 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.
22. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(11):1341-1353.
23. Casthely PA, Villanueva R, Rabinowitz L, Gandhi P, Litwak B, Fyman PN. Intrapulmonary shunting during deliberate hypotension with nifedipine, diltiazem and labetalol in dogs. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32(2):119-123.
24. Cattaneo A, Wipplinger C, Geske C, Semmler F, Wipplinger TM, Griessenauer CJ, Weiland J, Beez A, Ernestus R-I, 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.

25. Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, Milby AH, Maloney-Wilensky E, Frangos S, Levine JM, Kofke WA, LeRoux PD. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;69(1):53-63; discussion 63.
26. Choi HA, Ko SB, Chen H, Gilmore E, Carpenter AM, Lee D, Claassen J, Mayer SA, Schmidt JM, Lee K, Sander Connolly E, Paik M, Badjatia N. Acute effects of nimodipine on cerebral vasculature and brain metabolism in high grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):363-367.
27. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons B-F M, Sander Connolly E, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2004;32(3):832-838.
28. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737.
29. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:628597.
30. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*. 2009;40(11):3493-3498.
31. 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.
32. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016;20:21.
33. de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, Marotta TR, Turkel-Parrella D, Schweizer TA, Macdonald RL; SAHIT collaborators. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):1826-1831.
34. 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):1365-1372.

35. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringer MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2012;116(3):648-656.
36. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Sander Connolly E Jr., Citerio G, Gress D, Hänggi D, Hoh BL, Lanzino G, Le Roux P, Rabinstein A, Schmutzhard E, Stocchetti N, Suarez JJ, Treggiari M, Tseng M-Y, Vergouwen MDI, Wolf S, Zipfel G; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):211-240.
37. Doerfler S, Faerber J, McKhann GM, Elliott JP, Winn HR, Kumar M, Levine J, Le Roux PD. The Incidence and Impact of Secondary Cerebral Insults on Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;114:e483-e494.
38. Dolatowski K, Malinova V, Frölich AM, Schramm R, Haberland U, Klotz E, Mielke D, Knauth M, Schramm P. Volume perfusion CT (VPCT) for the differential diagnosis of patients with suspected cerebral vasospasm: qualitative and quantitative analysis of 3D parameter maps. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1881-1889.
39. 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.
40. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med.* 2011;17(4):439-447.
41. Dreier JP, Windmüller O, Petzold G, Lindauer U, Einhüpl KM, Dirnagl U. Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats. *Neurosurgery.* 2002;51(6):1457-1465; discussion 1465-1457.
42. Ducros A, Boussier MG. Thunderclap headache. *Bmj.* 2013;346:e8557.
43. Dupont SA, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist. *Semin Neurol.* 2010;30(5):545-554.
44. Düzenli S, Bakuridze K, Gepdiremen A. The effects of ruthenium red, dantrolene and nimodipine, alone or in combination, in NMDA induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rats. *Toxicol In Vitro.* 2005;19(5):589-594.
45. 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):588-597.
46. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients

- with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1443-1451.
47. Feigin VL, Findlay M. Advances in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(2):305-308.
  48. Ferro JM, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol.* 2008;255(4):465-479.
  49. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):15-32.
  50. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
  51. Forget TR Jr., Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, Rosenwasser RH. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2001;49(6):1322-1325; discussion 1325-1326.
  52. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2016;20(1):277.
  53. Frontera JA, Ahmed W, Zach V, Jovine M, Tanenbaum L, Sehba F, Patel A, Bederson JB, Gordon E. Acute ischaemia after subarachnoid haemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(1):71-78.
  54. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Sander Connolly E Jr., MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59(1):21-27; discussion 21-27.
  55. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Sander Connolly E, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke.* 2009;40(6):1963-1968.
  56. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, Weimer JM, Aledort L. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(1):48-57.
  57. Garg R, Bar B. Systemic Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(1):7.
  58. Gathier CS, Dankbaar JW, van der Jagt M, Verweij BH, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, van den Bergh WM, Slooter AJC; HIMALAIA Study Group. Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2015;46(11):3277-3281.

59. 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):375-380.
60. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, Slooter AJC; HIMALAIA Study Group. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2018;49(1):76-83.
61. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Kellner MA, Connolly ES. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2010;24(6):625-632.
62. Goursaud S, Martinez de Lizarrondo S, Grolleau F, Chagnot A, Agin V, Maubert E, Gauberti M, Vivien D, Ali C, Gakuba C. Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: Is There a Relevant Experimental Model? A Systematic Review of Preclinical Literature. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:752769.
63. 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):2630-2636.
64. Hajizadeh Barfejani A, Rabinstein AA, Wijdicks EFM, Clark SL. Poor Utilization of Nimodipine in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(8):2155-2158.
65. Hao G, Chu G, Pan P, Han Y, Ai Y, Shi Z, Liang G. Clinical effectiveness of nimodipine for the prevention of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;13:982498.
66. Hashioka S, Klegeris A, McGeer PL. Inhibition of human astrocyte and microglia neurotoxicity by calcium channel blockers. *Neuropharmacology*. 2012;63(4):685-691.
67. Hayashi K, Hirao T, Sakai N, Nagata I. Current Status of Endovascular Treatment for Vasospasm following Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of JR-NET2. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54 Suppl 2:107-112.
68. 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.
69. 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-e840.

70. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-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 JI, 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-e370.
71. Huang BR, Chang PC, Yeh WL, Lee C-H, Tsai C-F, Lin C, Lin H-Y, Liu Y-S, Wu CY-J, Ko P-Y, Huang S-S, Hsu H-C, Lu D-Y. Anti-neuroinflammatory effects of the calcium channel blocker nifedipine on microglial cells: implications for neuroprotection. *PLoS One*. 2014;9(3):e91167.
72. 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.
73. Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KLH, Rostami E, Bellander B-M, Boutelle MG, Chen JW, Claassen J, Dahyot-Fizelier C, Enblad P, Gallagher CN, Helbok R, Hillered L, Le Roux PD, Magnoni S, Mangat HS, Menon DK, Nordström C-H, O'Phelan KH, Oddo M, Barcena JP, Robertson C, Ronne-Engström E, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Belli A, T Carpenter TA, Coles JP, Czosnyka M, Dizdar N, Goodman JC, Gupta AK, Nielsen TH, Marklund N, Moncriol A, O'Connell MT, Poca MA, Sarrafzadeh A, Shannon RJ, Skjøth-Rasmussen J, Smielewski P, Stover JF, Timofeev I, Vespa P, Zavala E, Ungerstedt U. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1517-1528.
74. Iwabuchi S, Hayashi M, Yokouchi T, Sato K, Nakayama H, Harashina J, Iwama J, Ishii M, Hiramoto Y, Hirai N, Hirata Y, Saito N, Ito K, Kimura H, Aoki K. Prophylactic intra-arterial administration of fasudil hydrochloride for vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:167-169.
75. Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, Raspé C. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Anaesthesist*. 2012;61(9):792-814.
76. 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):32-39.
77. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009;110(1):58-63.
78. Laskowitz DT, Kolls BJ. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S79-84.
79. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.

80. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):17-35.
81. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2017;377(3):257-266.
82. le Roux AA, Wallace MC. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):235-246.
83. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, Diringer MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Böesel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson DW, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2014;21 Suppl 2:S1-26.
84. Leng LZ, Fink ME, Iadecola C. Spreading depolarization: a possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2011;68(1):31-36.
85. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996;27(4):625-629.
86. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):791-793.
87. Liu GJ, Luo J, Zhang LP, Wang ZJ, Xu LL, He GH, Zeng YJ, Wang YF. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(7):834-844.
88. Liu Y, Lo YC, Qian L, Crews FT, Wilson B, Chen H-L, Wu H-M, Chen S-H, Wei K, Lu R-B, Ali S, Hong J-S . Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology.* 2011;60(2-3):373-380.
89. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):803-824.
90. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, Turner RC, McConnell E, Vates GE, Huber JD, Rosen CL, Simard JM. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):497.

91. Lunkiewicz J, Brandi G, Willms J, Strässle C, Narula G, Keller E, Muroi C. The effect of nimodipine on pulmonary function in artificially ventilated patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(10):2715-2721.
92. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):44-58.
93. Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke*. 2016;47(1):e11-15.
94. Macdonald RL, Rosengart A, Huo D, Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;99(4):644-652.
95. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-666.
96. Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1991;22(8):971-982.
97. MacKenzie M, Gorman SK, Doucette S, Green R. Incidence of and factors associated with manipulation of nimodipine dosage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(5):358-365.
98. Martin CO, Rymer MM. Hemorrhagic stroke: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mo Med*. 2011;108(2):124-127.
99. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, Morga E, Heuschling P. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. *J Neuroimmunol*. 2009;210(1-2):3-12.
100. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt M, Sciacca RR, Mayer SA, Sander Connolly E Jr. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59(3):529-538; discussion 529-538.
101. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Takashi Yoshimoto T; UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474-2482.
102. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, Quintel M, Schmiedek P, Vajkoczy P. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1844-1851; quiz 1852.
103. 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):519-522.

104. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*. 2000;46(5):1063-1067; discussion 1067-1069.
105. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):95-106.
106. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen J-F, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016;20(1):128.
107. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(7):1621-1627.
108. 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):1096-1104.
109. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(11):1435-1438.
110. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, Sutherland J, Worster A, Hohl C, Lee JS, Eisenhauer MA, Mortensen M, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Wells GA. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d4277.
111. Petruk KC, West M, Mohr G, Benoit BG, Gentili F, Disney LB, Khan MI, Grace M, Holness RO. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 1988;68(4):505-517.
112. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*. 1989;298(6674):636-642.
113. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JLD, Wijdicks EFM. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1862-1866.
114. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):78.
115. Rass V, Kindl P, Lindner A, Kofler M, Altmann K, Putnina L, Ianosi B-A, 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):104-115.

116. Rieg A, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, Schulze-Steinen H. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Update part I. *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. 2017;58:481-494.
117. Riva R, Pegoli M, Contin M, Perrone A, Mohamed S, Zanello M. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Nimodipine Correlate With Long-term Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Pilot Study. *Clin Neuropharmacol*. 2019;42(5):157-162.
118. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):337-341.
119. Roos YB, Levi M, Carroll TA, Beenen LF, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(8):1860-1862.
120. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004;54(3):566-575; discussion 575-566.
121. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110-118.
122. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):315-329.
123. 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.
124. 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):1702-1711.
125. Sarker SJ, Heuschmann PU, Burger I, Wolfe CDA, Rudd AG, Smeeton NC, Toschke AM. Predictors of survival after haemorrhagic stroke in a multi-ethnic population: the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):260-265.
126. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1997;336(1):28-40.
127. Schievink WI. Genetics and aneurysm formation. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9(3):485-495.
128. 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):735-743.

129. Schmutzhard E, Beer R, Vajkoczy P. Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2010;47(3):169-176.
130. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RS, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. 2010;41(8):1743-1747.
131. Scriabine A, van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;522:698-706.
132. Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(4):367-380.
133. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE, Rinne J. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012;78(1-2):101-109.
134. 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.
135. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
136. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318.
137. 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):1527-1534.
138. Veldeman M, Albanna W, Weiss M, Park S, Hoellig A, Clusmann H, Helbok R, Temel Y, Schubert GA. Invasive Multimodal Neuromonitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Stroke*. 2021;52(11):3624-3632.
139. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(11):1761-1770.
140. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YBWEM. 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):2391-2395.

141. Vulcu S, Wagner F, Santos AF, Reitmeir R, Söll N, Schöni D, Fung C, Wiest R, Raabe A, Beck J, Z'Graggen WJ. Repetitive Computed Tomography Perfusion for Detection of Cerebral Vasospasm-Related Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019;121:e739-e746.
142. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke.* 2007;38(6):1831-1836.
143. Weiss M, Conzen C, Mueller M, Wiesmann M, Clusmann H, Albanna W, Schubert GA. Endovascular Rescue Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Is Safe and Effective. *Front Neurol.* 2019;10:136.
144. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD Jr. , Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103-110.
145. Wu J, Gao W, Zhang H. Development of acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after subarachnoid hemorrhage, predictive factors, and impact on prognosis. *Acta Neurol Belg.* 2023;123(4):1331-1337.
146. Yokoyama S, Hifumi T, Okazaki T, Noma T, Kawakita K, Tamiya T, Minamino T, Kuroda Y. Association of abnormal carbon dioxide levels with poor neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *J Intensive Care.* 2018;6:83.
147. Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, Tanaka N, Ishihara H, Suehiro E, Koizumi H, Isotani E, Suzuki M; SAH PiCCO Study Group. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke.* 2013;44(8):2155-2161.

## 7 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 Amendement 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

### 8 Danksagung

Ich bedanke ich mich bei PD Dr. med. Claudia Ditz für die Überlassung des Themas sowie die herausragende Betreuung während des Entstehungsprozesses der Dissertation. Deine pragmatische, freundliche, hilfsbereite und geduldige Art haben mir seit Beginn meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit in der Neurochirurgie stets imponiert und weitergeholfen. Mein Dank gilt weiterhin PD Dr. med. Jan Kuchler, der einen wesentlichen Beitrag zur Publikation und Dissertation geleistet hat und mich in über das erwartbare Maß unterstützt hat. Ich habe ihn als Kollegen für seine fachliche Kompetenz und menschliche Art sehr schätzen gelernt. Ähnlich wie Vergil und Beatrice in der „Göttlichen Komödie“ haben Sie mich beim Schreiben dieser Dissertation durch die Kreise der Hölle und die Terrassen des Fegefeuers hin zu den Himmeln des Paradieses begleitet.

Ein besonderer Dank gilt meinem lieben Freund und Mitbewohner Ingmar sowie meiner Schwester-im-Herzen Christin, die mir fernab meiner Heimat ein zu Hause geben, in jeder Lebenslage hinter mir stehen und mir eine nicht zu ersetzende Stütze sind. Die beiden sind mir eine Familie, in der selbst eine Sonnen-verliebte Italienerin im norddeutschen Winter das Lachen nicht verlernt hat.

Ich möchte mich auch bei Dr. med. Jan Leppert bedanken, den ich für seine tägliche Unterstützung schätze und der für mich ein unersetzlicher Kollege, Mentor, Lehrer und Freund ist.

Ich danke Prof. Dr. Jan Gliemroth für seine enorme Geduld und große Lehrbereitschaft und mit ihm dem gesamten Team der Neurochirurgie für alles, was ich gelernt habe und noch lernen werde und für die Unterstützung bei meiner Integration in die deutsche Kultur.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Volker Tronnier dafür, dass er mir Vertrauen geschenkt und die Möglichkeit gegeben hat, meine Facharztausbildung in seiner Klinik zu beginnen. Seine elegante Art und seine Gelassenheit haben mich auf dem manchmal steinigen Weg der Facharztausbildung begleitet.

Mein unendlicher und ewiger Dank gilt meiner Mutter, einem Vorbild an Freiheit, Unabhängigkeit und Emanzipation, kurzum einer Legende. Du hast mich zu einem Felsen geformt, mich mit dem Leben verheiratet und mir Freiheit gegeben.

Ich danke meiner Bluts- und Nichtblutsfamilie, die mich bei meinen Entscheidungen immer begleitet und unterstützt haben und unzerbrechliche Balken meiner Existenz sind.

Alle, die ich genannt habe, haben mir die Kraft und Unterstützung gegeben, ohne die ich den schwierigen Weg hin zu einer deutschen Dissertation nicht hätte gehen können. Freude, Gelassenheit, Fülle und alles, sind keine solche, wenn man sie nicht mit der eigenen stabilen und immergrünen menschlichen Erde erlebt und teilt.