

Aus der Klinik für Neurochirurgie

der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. Naureen Keric

**Auswirkungen volatiler Sedativa in der Langzeitsedierung auf verzögerte zerebrale Ischämien und das Outcome nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

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

Vorgelegt von

Bram Thore Schwachenwald  
aus Lübeck

Lübeck 2026

1. Berichtstatterin/Berichtstatter:	PD Dr. med. habil. Claudia Ditz
Ko-Betreuer/Betreuerin:	Prof. Dr. med. Björn Machner
2. Berichtstatterin/Berichtstatter:	Prof. Dr. med. Patrick Kellner
Tag der mündlichen Prüfung:	02.03.2026
Zum Druck genehmigt.	Lübeck, den 05.03.2026

Promotionskommission der Sektion Medizin

# I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	3
II. Abbildungsverzeichnis .....	5
III. Tabellenverzeichnis.....	6
IV. Abkürzungsverzeichnis .....	7
V. Gender-Hinweis .....	8
1. Einleitung .....	9
1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung .....	9
1.2. Pathophysiologie .....	9
1.3. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	9
1.4. Symptome, Diagnostik und Klassifikation .....	10
1.5. Komplikationen .....	14
1.5.1. Verzögerte zerebrale Ischämien und zerebrale Vasospasmen .....	15
1.6. Prognose.....	16
1.7. Therapie .....	16
1.7.1. Behandlung des blutungssymptomatischen Aneurysmas .....	16
1.7.2. Behandlung und Überwachung auf der Neurointensivstation .....	17
1.7.3. Sedierung und künstliche Beatmung.....	21
1.7.4. Klassische Sedativa: Propofol und Midazolam .....	21
1.7.5. Volatile Sedativa: Isofluran und Sevofluran .....	22
1.8. Aktuelle Studienlage zur volatilen Langzeitsedierung bei aSAB .....	23
1.9. Fragestellung .....	24
2. Patienten und Methoden.....	25
2.1. Studiendesign .....	25
2.2. Studienkollektiv .....	25
2.3. Therapieplan .....	26
2.4. Sedaconda ACD-Gerät.....	27
2.5. Datenerfassung .....	29

2.6. Definitionen.....	30
2.6.1. Funktionelles Outcome.....	30
2.6.2. Zerebrale Vasospasmen .....	30
2.6.3. Funktionelle DCI.....	31
2.6.4. DCI-assoziiertes Infarkt .....	31
2.6.5. Behandlungstage .....	31
2.7. Statistische Analyse.....	31
3. Ergebnisse .....	33
3.1. Studienkollektiv.....	33
3.2. Gruppenvergleich: volatile vs. intravenöse Sedierung .....	34
3.3. Subgruppenanalyse: frühzeitiger Beginn der volatilen Sedierung.....	37
3.4. Logistische Regressionsanalysen: funktionelles Outcome und DCI-assoziierte Infarkte .....	37
3.5. Analyse der einzelnen Behandlungstage .....	39
4. Diskussion .....	43
4.1. Protektive Wirkung volatiler Sedativa nach aSAB.....	44
4.2. Sicherheit volatiler Sedativa bei aSAB.....	45
4.3. Klinische Studien zum Outcome nach aSAB und volatiler Sedierung .....	50
4.4. Tagesabhängige Analysen .....	52
4.5. Subgruppenanalyse: frühe volatile Sedierung .....	53
4.6. Weitere Folgen einer volatilen Langzeitsedierung .....	54
4.7. Limitationen .....	54
4.8. Ausblick .....	55
4.9. Schlussfolgerung .....	55
5. Zusammenfassung .....	57
VI. Anhang.....	58
VII. Literaturverzeichnis .....	59
Danksagung.....	73

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Computertomographie einer akuten subarachnoidalen Blutung .....	12
Abbildung 2: Blutungssymptomatisches Mediabifurkationsaneurysma.....	14
Abbildung 3: DCI-assoziiertes Infarkt.....	19
Abbildung 4: DCI nach aSAB.....	20
Abbildung 5: Schema des Sedaconda ACD .....	28
Abbildung 6: Rekrutierungsprozess der Studienkohorte, Flussdiagramm .....	33
Abbildung 7: Aneurysmalokalisationen der Studienkohorte .....	35
Abbildung 8: Dauer der volatilen Sedierung.....	37
Abbildung 9: Auffällige TCD-Untersuchungen an den Behandlungstagen 2-14.....	39
Abbildung 10: Auffällige PbtO <sub>2</sub> -Messungen an den Behandlungstagen 2-14.....	40
Abbildung 11: DCI-Ereignisse an den Behandlungstagen 2-14.....	41
Abbildung 12: Angiographischer Vasospasmen an den Behandlungstagen 2-14 .....	42

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Koma Skala.....	11
Tabelle 2: Klassifikationssysteme der Subarachnoidalblutung.....	13
Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala .....	30
Tabelle 4: Demographische und klinische Daten.....	34
Tabelle 5: Outcome-Parameter und Komplikationen.....	36
Tabelle 6 Regressionsanalyse für das funktionelle Outcome .....	38
Tabelle 7: Regressionsanalyse für das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten.....	38
Tabelle 8: Übersicht über Studien zur Sicherheit der volatilen Sedierung bei akuten neurovaskulären Erkrankungen .....	49
Tabelle 9: Übersicht über klinische Studien zum Outcome nach aSAB und volatiler Sedierung bei der Aneurysmaversorgung.....	52
Tabelle 10: Subgruppenanalyse einer frühen volatilen Sedierung im Vergleich zur restlichen Kohorte .....	58

## IV. Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACOM	Arteria communicans anterior
ACP	Arteria cerebri posterior
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
CBF	zerebraler Blutfluss (engl.: „cerebral blood flow“)
CBV	zerebrales Blutvolumen (engl.: „cerebral blood volume“)
cCT	kraniale Computertomographie (engl. „cranial computed tomography“)
CMRO <sub>2</sub>	zerebraler Sauerstoff-Stoffwechsel (engl. „cerebral metabolic rate of oxygen“)
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (engl.: „cerebral perfusion pressure“)
CTP	Perfusions-Computertomographie
CVS	zerebraler Vasospasmus (engl.: „cerebral vasospasm“)
DCI	verzögerte zerebrale Ischämie (engl.: „delayed cerebral ischemia“)
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Koma Skala (eng. „Glasgow Coma Scale“)
ICP	intrakranieller Druck (engl.: „intracranial pressure“)
IQR	Interquartilsabstand (engl.: „interquartile range“)
KI	95 % Konfidenzintervalle
MAD	mittlerer arterieller Druck
MFV	mittlere Blutflussgeschwindigkeit (engl. „mean flow velocities“)
mRS	modifizierte Rankin Skala
OR	Odds Ratio
PbtO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (engl. „partial brain tissue oxygen tension“)
TCD	transkranielle Dopplersonographie (engl. „transcranial Doppler“)
TTD	engl. „Time to drain“
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

## V. Gender-Hinweis

In der vorliegenden Arbeit wurde darauf geachtet möglichst geschlechtsneutrale Formulierungen zu verwenden (z.B. „Erkrankte“ statt „Patienten“). Bei einzelnen Ausnahmen wurde, für eine bessere Lesbarkeit, bei personenbezogenen Bezeichnungen die männliche Form verwendet. Dies soll in dem Fall als geschlechtsunabhängig verstanden werden und sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen.

# 1. Einleitung

## 1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei dem die Überlebenden der initialen Blutung häufig eine komplikationsanfällige Phase im Krankenhaus durchmachen.<sup>1,2</sup>

Bei einem Aneurysma handelt es sich um eine Aussackung aller Wandschichten eines Blutgefäßes, wobei im Gehirn am häufigsten arterielle, sackförmige (sakkuläre) Aneurysmen in der Nähe von Gefäßaufzweigungen im Circulus arteriosus Willisii an der Hirnbasis vorliegen.<sup>1</sup> Diese Aneurysmen können spontan rupturieren und führen zu Blutungen in den Subarachnoidalraum, dem mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Spalt zwischen Arachnoidea mater und Pia mater, den beiden inneren Blättern der Hirnhäute.<sup>1-3</sup>

## 1.2. Pathophysiologie

Eine Schädigung des Gehirns kann unmittelbar während der Aneurysmaruptur oder im Verlauf durch Prozesse, die durch die Blutung angestoßen werden, erfolgen. Während der akuten Blutung aus einem Aneurysma kommt es durch das austretende Blutvolumen in den Liquorraum zu Veränderungen des Hirndrucks. Der intrakranielle Druck (engl.: „intracranial pressure“, ICP) steigt, was zu einer Verminderung des zerebralen Blutflusses (engl.: „cerebral blood flow“, CBF) und einem folgenden Absinken des zerebralen Perfusionsdrucks (engl.: „cerebral perfusion pressure“, CPP) führt. Dieser ist ein Maß für die Durchblutung und Versorgung des Gehirns. Durch die verminderte Sauerstoffversorgung des Hirngewebes kommt es in der subakuten Phase, den ersten 72 Stunden nach der aSAB zu einer frühen Hirnschädigung (engl.: „early brain injury“, EBI). In den folgenden 3-14 Tagen kann es zu zerebralen Vasospasmen (engl.: „cerebral vasospasm“, CVS) in den großen basalen Gefäßen des Gehirns und zum Auftreten von oft damit vergesellschafteten, verzögerten zerebralen Ischämien (engl.: „delayed cerebral ischemia“, DCI) kommen, welche das Outcome der Betroffenen maßgeblich verschlechtern können.<sup>5,6</sup>

## 1.3. Epidemiologie und Risikofaktoren

Intrakranielle Aneurysmen sind häufig. Die Prävalenz für ein Aneurysma steigt mit dem Alter und beträgt bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren ca. 2 % mit einem jährlichen Rupturrisiko

von 0,7 %.<sup>1,7</sup> Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas mit daraus resultierender aSAB tritt mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf und betrifft daher im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall häufig jüngere Personen mit einem entsprechendem Verlust produktiver Lebenszeit.<sup>3,8-10</sup> Dabei machen aSAB 5 % aller Schlaganfälle aus.<sup>3,8-10</sup>

Die Inzidenz der aSAB wird mit ca. 7-9 pro 100.000 Personenjahren angegeben, wobei regionale Unterschiede in den Inzidenzen zu verzeichnen sind. So liegt beispielsweise die Inzidenz mit 20 pro 100.000 Personenjahren in Japan und Finnland über diesem Durchschnitt.<sup>1,3,11,12</sup> Ungefähr 85 % der Blutungen in den Subarachnoidalraum sind auf die Ruptur eines Aneurysmas zurückzuführen.<sup>1,3</sup>

Unterschiedliche Risikofaktoren beeinflussen die Entstehungs- und Rupturwahrscheinlichkeit von Aneurysmen. Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren einer aSAB gehören das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter und genetische Faktoren, wie der G572C Polymorphismus des Interleukin-6 Gens, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ 4 oder die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung.<sup>7,13,14</sup> Modifizierbare Risikofaktoren sind ein arterieller Hypertonus, Rauchen, Alkoholmissbrauch sowie der Missbrauch von Sympathomimetika (z.B. Kokain).<sup>3,13,15,16</sup> Eine Ruptur kommt besonders bei großen Aneurysmen (> 10 mm), bei symptomatischen und solchen in der hinteren Zirkulation vor und tritt gehäuft in der Häuslichkeit ohne anstrengende körperliche Tätigkeit auf.<sup>7,13,14</sup>

#### 1.4. Symptome, Diagnostik und Klassifikation

Ein schnelles Erkennen der Symptome einer aSAB mit gezieltem Einsatz diagnostischer Mittel und unmittelbarer Therapieeinleitung ist elementar für das Outcome der Betroffenen. Das klinische Bild ist durch das Leitsymptom eines akut einsetzenden, diffusen Vernichtungskopfschmerzes gekennzeichnet, der von Nackensteifigkeit (Meningismus), vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen sowie neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen, quantitativen Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma und fokalen neurologischen Ausfällen begleitet werden kann.<sup>1,5,13,17</sup> In 10-50 % der Fälle kommt es durch kleinere Blutungen in den Wochen vor dem eigentlichen Blutungsereignis zu sog. „Wächterkopfschmerzen“ (engl. „sentinel headache“).<sup>13,18</sup>

Bei vitaler Bedrohung oder deutlicher Vigilanzstörung ist in der Erstversorgung eine sofortige Intubation und Sedierung durchzuführen und ein schneller Transport in ein geeignetes Zentrum einzuleiten.<sup>2,18,19</sup>

Die klinische neurologische Untersuchung dient der Erkennung von fokal neurologischen Defiziten sowie einem Meningismus und umfasst auch die Kontrolle der Vigilanz über die Glasgow Koma Skala (eng. „Glasgow Coma Scale“, GCS), die einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt.<sup>2,18</sup> Die GCS erleichtert die Schweregradeinteilung von Bewusstseinsstörungen durch die Untersuchung der besten verbalen und motorischen Reaktion und der Fähigkeit die Augen zu öffnen. Dabei werden insgesamt 3-15 Punkte vergeben, wobei ein niedriger Punktestand für eine schwere Beeinträchtigung des Bewusstseins spricht.<sup>20,21</sup> Die Punkteverteilung kann in Tabelle 1 nachvollzogen werden.

**Tabelle 1: Glasgow Koma Skala modifiziert nach Teasdale et al., 1974 bzw. 1979<sup>20,21</sup>**

Augenöffnen		Beste verbale Reaktion		Beste motorische Reaktion	
nicht vorhanden	1 Punkt	nicht vorhanden	1 Punkt	nicht vorhanden	1 Punkt
auf Schmerz	2 Punkte	unverständlich	2 Punkte	Extension	2 Punkte
auf Geräusch	3 Punkte	zusammenhangslos	3 Punkte	abnormale Flexion	3 Punkte
spontan	4 Punkte	verwirrt	4 Punkte	normale Flexion	4 Punkte
-	-	orientiert	5 Punkte	lokalisiert	5 Punkte
-	-	-	-	befolgt Aufforderungen	6 Punkte

Für die Klassifikation der aSAB gibt es unterschiedliche Systeme, die in Tabelle 2 dargestellt sind und im klinischen Alltag eine hohe prognostische Relevanz haben. Die bei der neurologischen Untersuchung erhobenen Befunde können genutzt werden, um die Schwere der aSAB auf der Hunt und Hess Skala einzuordnen.<sup>22</sup> Eine weitere Klassifikation ist die der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), welche besonders die GCS und motorische Defizite berücksichtigt.<sup>23</sup> Sowohl bei der Skala nach WFNS als auch der Einteilung

nach Hunt und Hess ist ein niedriger Grad mit einer günstigeren Prognose der Betroffenen assoziiert.<sup>22,23</sup>

**Abbildung 1: Computertomographie einer akuten subarachnoidalen Blutung (WFNS 4, Fisher 3) durch die Ruptur eines an der Arteria carotis interna (ACI) gelegenen Aneurysmas. Die Blutung lässt sich als Hyperdensität in den basalen Zisternen des Subarachnoidalraums erkennen.**



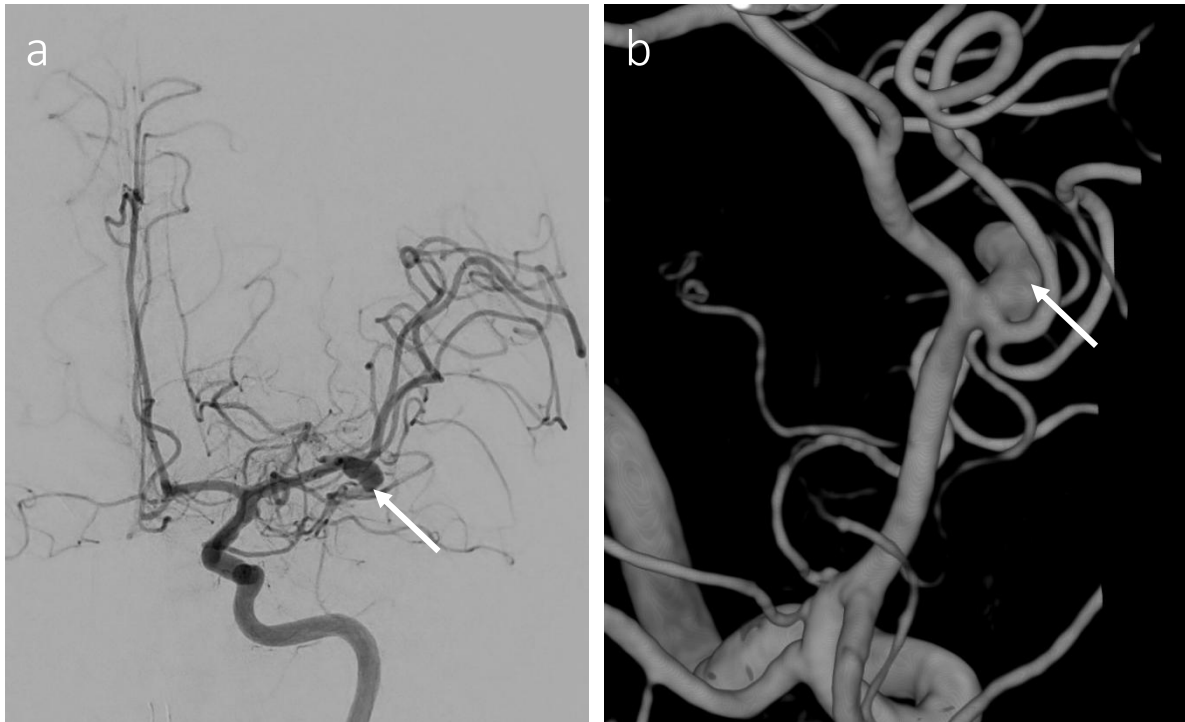
Zur Diagnostik ist bei klinischem Verdacht auf eine aSAB eine Schnittbildgebung des Kopfes indiziert. In den ersten 1-3 Tagen nach dem Blutungsereignis ist die native kraniale Computertomographie (engl. „cranial computed tomography“, cCT) mit einer Sensitivität von über 95 % am besten für die Detektion einer aSAB geeignet, wobei die Sensitivität durch Ab- und Umbauprozesse des Bluts in der darauffolgenden Zeit sinkt.<sup>13,17,24</sup> In der cCT zeigt sich das Blut im Vergleich zu dem umliegenden Gewebe als hyperdense Struktur im Subarachnoidalraum (Abbildung 1).<sup>2</sup> Die native Bildgebung kann durch eine CT-gestützte Angiographie zur Darstellung der hirnersorgenden Gefäße ergänzt werden.<sup>13,17,24,25</sup> Die radiologische Klassifikation der aSAB erfolgt über die Blutmenge in der cCT anhand der Fisher Skala oder der modifizierten Fisher Skala (Tabelle 2) und ermöglicht eine Abschätzung des Risikos für CVS.<sup>26,27</sup>

Bei negativer cCT und weiter bestehendem klinischen Verdacht muss zum sicheren Ausschluss einer aSAB eine Liquorpunktion und die Untersuchung des Liquors auf frisches Blut oder Blutabbauprodukte (Xanthochromie) durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass ein Blutnachweis im Liquor auch durch die Punktion zustande kommen kann und dass deswegen der Nachweis einer Xanthochromie erst ab ca. 6-12 Stunden nach der initialen Blutung möglich ist.<sup>1,2,13,17,24</sup>

**Tabelle 2: Klassifikationssysteme der Subarachnoidalblutung** modifiziert nach Muehlschlegel, 2018<sup>2</sup>

Hunt und Hess Skala <sup>22</sup>		WFNS Skala <sup>23</sup>			Fisher Skala <sup>26</sup>	
Grad	Klinischer Befund	Grad	GCS	Motor-Defizite	Grad	cCT-Befund
1	asymptomatisch, oder minimale Kopfschmerzen und leichter Meningismus	1	15	nicht vorhanden	1	keine subarachnoidale oder intraventrikuläre Blutung festgestellt
2	mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenausfälle	2	14-13	nicht vorhanden	2	diffuse Subarachnoidalblutung (< 1 mm), keine Clots
3	Benommenheit, Verwirrtheit oder leichte fokal neurologische Ausfälle	3	14-13	vorhanden	3	Subarachnoidalblutung, (> 1 mm) und/ oder umschriebene Clots
4	Sopor, moderate bis schwere Hemiparese, vegetative Störung	4	12-7	(nicht-) vorhanden	4	Subarachnoidalblutung jeglicher Dicke mit intrazerebraler oder intraventrikulärer Beteiligung
5	tiefes Koma, Dezerebration, moribund	5	6-3	(nicht-) vorhanden		

Nach Diagnose einer spontanen basalen Subarachnoidalblutung, sollte im nächsten Schritt eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) aller hirnversorgenden Gefäße durchgeführt werden, um ein blutungssymptomatisches Aneurysma zu bestätigen oder auszuschließen. Bei der DSA handelt es sich um ein invasives Verfahren zur Gefäßdarstellung, bei dem Aneurysmen mit hoher Sensitivität aufgespürt und ihre Lokalisation und Konfiguration exakt dargestellt und so die Versorgung des Aneurysmas geplant werden kann. Für die DSA wird über einen arterieller Zugang unter Röntgenstrahlung Kontrastmittel appliziert, und es besteht zudem die Möglichkeit über Mikrokatheter eine intravasale Behandlung des Aneurysmas (z. B. durch ein sog. Coiling) durchzuführen (Abbildung 2).<sup>1,13,17,24</sup>



**Abbildung 2: Blutungssymptomatisches Mediabifurkationsaneurysma links (ca. 6,5 x 3,5 mm).** (a) DSA der linken A. carotis interna mit Darstellung des Aneurysmas (Pfeil). (b) 3D-Rekonstruktion desselben Aneurysmas (Pfeil) mit gut erkennbarem schmalen Hals und polylobuliertem Aufbau.

### 1.5. Komplikationen

Komplikationen treten nach einer aSAB häufig auf und können in neurologische und systemische Komplikationen eingeteilt werden.<sup>1</sup> Zu den neurologischen Komplikationen gehören Nachblutungen, DCI, CVS, die Entwicklung eines Hydrozephalus, Hirnödeme und Krampfanfälle. In den ersten Tagen nach der initialen Blutung kommt es bei 7-26 % der Fälle zu Nachblutungen, wobei Betroffene mit größeren Aneurysmen oder einem arteriellen Hypertonus ein erhöhtes Risiko aufweisen.<sup>3</sup> Die Prävention dieser Komplikation besteht in einer möglichst frühen und suffizienten Aneurysmaversorgung und einer Blutdrucktherapie mit maximalen Werten des mittleren arteriellen Drucks (MAD) zwischen 80 und 90 mmHg vor der Sicherung des Aneurysmas.<sup>3,24</sup> Bei ca. 20 % der Betroffenen kommt es zu akuten Liquorzirkulationsstörungen und zur Ausbildung eines Hydrozephalus, welcher durch eine externe Liquorableitung behandelt werden muss.<sup>3,5,24</sup>

Häufig kommt es zu Fieber, transfusionsbedürftigen Anämien, Stoffwechsel- und Elektrolytstörungen wie Hyperglykämie und Hyponatriämie sowie zu einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom.<sup>2,3</sup> Auch kardiopulmonale Komplikationen wie

Veränderungen im Elektrokardiogramm, Stress-Kardiomyopathie, arterielle Hypotension, neurogenes Lungenödem sowie Pneumonien kommen vor.<sup>2,3</sup>

#### 1.5.1. Verzögerte zerebrale Ischämien und zerebrale Vasospasmen

Bei 17-33 % der aSAB-Fälle kommt es mit einem Häufigkeitsgipfel in den ersten 3-14 Tagen nach der Blutung zu DCI-Ereignissen, welche die Prognose deutlich verschlechtern und zu sekundären Hirninfarkten führen können.<sup>3,6,28</sup> Eine DCI tritt häufiger bei Betroffenen auf, die nach der aSAB eine Hyperglykämie oder einen Hydrozephalus entwickeln und einen schlechten klinischen Status bei Aufnahme aufweisen. Eine DCI äußert sich bei wachen Personen als neu aufgetretene klinische Verschlechterung, wie z.B. ein fokales neurologisches Defizit oder eine Verschlechterung der Punktzahl auf der GCS, die nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist und mindestens eine Stunde anhält.<sup>29</sup> Diese klassische klinische Definition der DCI nach *Vergouwen et al.* ist bei Bewusstlosen oder Seditierten nicht anwendbar. Deswegen wird in diesen Fällen in der neueren Literatur die klinische Definition um funktionelle DCI-Ereignisse erweitert, die Informationen aus dem invasiven Neuromonitoring und der Bildgebung miteinbezieht.<sup>30</sup> Die typischen Symptome fehlen bei ca. 20 % der DCI, und es lässt sich nur im Nachhinein in der Verlaufs-Bildgebung ein neuer DCI-assoziiertes sekundärer zerebraler Infarkt erkennen.<sup>31</sup>

Die Pathophysiologie der DCI ist weiterhin nicht endgültig geklärt. Es besteht eine Assoziation mit CVS, die noch vor einigen Jahrzehnten als primäre und alleinige Ursache für sekundäre Ischämien angesehen wurden.<sup>32-34</sup> Allerdings treten DCI-assoziierte Infarkte auch unabhängig von Gefäßspasmen auf, und eine Therapie des CVS führt häufig nicht zu einer Verbesserung der Prognose.<sup>32,35</sup> Inzwischen werden daher auch andere Ursachen wie Mikrothromben und Kontraktionen in der intraparenchymalen Mikrozirkulation des Gehirns, die zu einer Reduktion des CBF führen, sowie Entzündungsprozesse und kortikale Streudepolarisationen als mögliche Ursachen gesehen.<sup>6,32,33,36</sup> Bei der kortikalen Streudepolarisation handelt es sich um einen Prozess, bei dem es zu einer sich selbst ausbreitenden Welle der Depolarisation von Neuronen kommt, welche zur Verschiebung von Elektrolyten und Neurotransmittern und konsekutiv zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf im Gehirn führt.<sup>6,36</sup>

CVS treten bei ca. 70 % der Erkrankten auf und werden vermutlich durch Blutabbauprodukte im Liquorraum ausgelöst, wodurch es zu einer angiographisch nachweisbaren Gefäßkontraktion in den basalen Hirnarterien kommt.<sup>37,38</sup> Die angiographische Verengung der

Gefäße führt abhängig vom Ausmaß und der individuellen Kollateralisierung zwar nicht immer zu einer DCI, aber bei ausgeprägten Kontraktionen (über 50 % des Gefäßlumens) kann es zu einem Absinken des CBF und einer Ischämie in der entsprechend abhängigen Hirnregionen kommen.<sup>39</sup> CVS haben ähnlich wie DCI-Ereignisse einen typischen Zeitverlauf. Sie entwickeln sich in den ersten 3 bis 4 Tagen nach der aSAB und zeigen einen Häufigkeitsgipfel in der 2. Woche nach dem Blutungsereignis.<sup>8,37</sup>

## 1.6. Prognose

Die Prognose nach einer aSAB ist als eher ungünstig anzusehen, allein die Letalität wird mit 35-50 % angegeben und ca. 10 % der Betroffenen versterben bereits vor dem Eintreffen in ein Krankenhaus.<sup>3,40</sup> Zu den primären Gründen, die zu einer schlechten Prognose führen, gehören die Schwere der initialen Blutung, frühe Nachblutungen oder das Auftreten von CVS und DCI, die zu sekundären Infarkten führen können.<sup>28</sup> Daneben sind ein höheres Alter, eine vorbestehende arterielle Hypertonie und ein niedriger Bewusstseinsstatus bei Krankenhausaufnahme entscheidende Faktoren, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken.<sup>3,18,28</sup> Die Überlebenden sind häufig durch exekutive Funktionsstörungen, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Impulsivität, Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten sowie Depressionen beeinträchtigt.<sup>3</sup>

## 1.7. Therapie

### 1.7.1. Behandlung des blutungssymptomatischen Aneurysmas

Um das Outcome zu verbessern und Komplikationen (insb. Nachblutungen) zu verhindern wird eine Versorgung des Aneurysmas innerhalb von 24 Stunden empfohlen.<sup>17</sup> Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten der Aneurysmabehandlung. Zum einen das intravasale Einbringen von Platin-Spiralen in das Aneurysma (Coiling), wobei das restliche Lumen des Aneurysmas thrombotisch verschlossen wird oder das chirurgische Verfahren (Clipping), bei dem während einer mikrochirurgischen Operation das Aneurysma an seiner Basis mit Gefäßklammern (Clips) dauerhaft vom Blutfluss abgetrennt wird.<sup>1,2</sup> Zur Wahl des Therapieverfahrens gibt es internationale Leitlinien, die grundsätzlich empfehlen eine interdisziplinäre Entscheidung zu treffen, die individuell auf die Betroffenen angepasst ist.<sup>13,17,24</sup> Die Therapie sollte so früh wie möglich erfolgen, wobei das Clipping bei jüngeren Erkrankten, beim Vorliegen von raumfordernden intrazerebralen Hämatomen und

Aneurysmen mit einem weitem Hals oder arteriellen Abgängen aus dem Aneurysma, bevorzugt wird.<sup>13,17,24</sup> Im Gegensatz dazu wird das Coiling bei älteren Personen (> 70 Jahre), Aneurysmen in der hinteren Zirkulation und bei Aneurysmen mit schmalen Hals präferiert.<sup>13,17,24</sup>

### 1.7.2. Behandlung und Überwachung auf der Neurointensivstation

Die weitere postinterventionelle Überwachung und Therapie der Betroffenen sollte auf einer spezialisierten Neurointensivstation erfolgen.<sup>17</sup> Dort findet ein erweitertes Monitoring der Vitalparameter und regelmäßige Kontrollen des neurologischen Status zur Früherkennung von Komplikationen insb. von DCI und CVS statt.<sup>17,24,41</sup> Bei schweren Fällen oder sedierten Erkrankten wird eine invasive Überwachung der Hirndrücke (ICP und CPP) und des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe (engl. „partial brain tissue oxygen tension“, PbtO<sub>2</sub>) durchgeführt. Dieses invasive Monitoring kann durch die Untersuchung von molekularen Substanzen wie Glukose, Laktat und Pyruvat in der interstitiellen Flüssigkeit (sog. zerebrale Mikrodialyse) ergänzt werden.<sup>41–43</sup> Für das multimodale Neuromonitoring werden Sonden bzw. im Falle der Mikrodialyse ein Katheter durch ein frontal angelegtes Bohrloch im Schädelknochen in das Hirnparenchym eingeführt und mit Messgeräten verbunden. Eine Alternative für die Bestimmung des ICP besteht darin, diesen über eine externe Ventrikeldrainage (EVD) zu messen, die beispielsweise zur Entlastung eines Hydrozephalus eingesetzt wurde.<sup>24,44</sup>

Eine besondere Bedeutung kommt dem Monitoring und dem Management von DCI und CVS aufgrund der schlechten Auswirkungen auf die Prognose zu.<sup>41</sup> Zur Prävention der DCI wird die orale oder intravenöse Gabe von Nimodipin, einem Kalziumkanalblocker, der das Risiko für das Auftreten von Ischämien verringert, sowie die Aufrechterhaltung einer Normovolämie empfohlen.<sup>13,17,24,41,45</sup> Da DCI und CVS auch ohne klinisches Korrelat auftreten können und die neurologische Untersuchung durch Koma oder Sedierung eingeschränkt sein kann, erfolgt ein apparatives Screening auf der Intensivstation. Der Goldstandard zum definitiven Nachweis eines CVS ist die digitale Subtraktionsangiographie, doch kann für das Monitoring auch eine transkraniale Dopplersonographie (engl. „transcranial Doppler“, TCD) durchgeführt werden.<sup>13,17,41</sup> Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem über dünne Knochenareale am Schädel die mittlere Blutflussgeschwindigkeit (engl. „mean flow

velocities“, MFV) in den großen Gefäßen der Hirnbasis gemessen wird, wobei eine Erhöhung der MFV auf einen CVS hindeutet.<sup>46</sup>

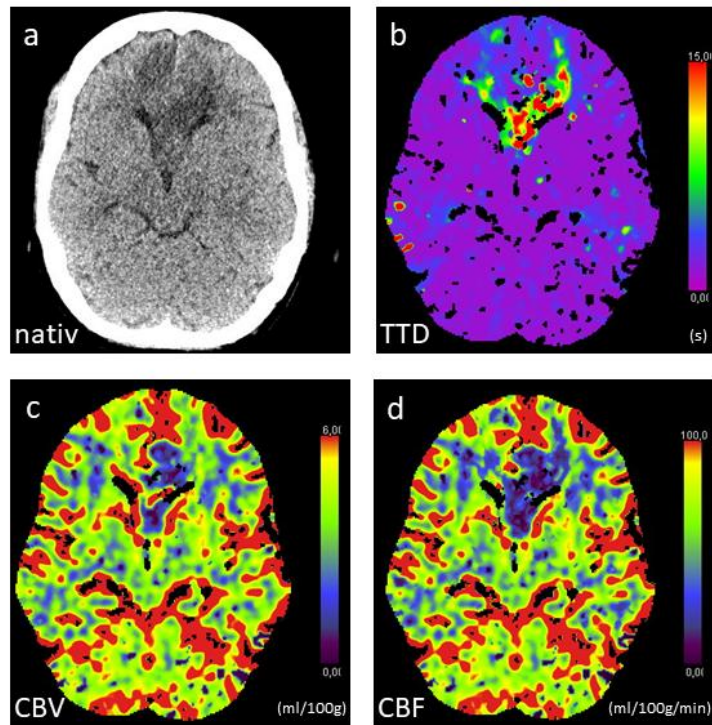
Hinweise auf eine zerebrale Ischämie können durch das invasive Neuromonitoring, wie etwa durch einen Abfall der PbtO<sub>2</sub> gewonnen werden.<sup>30,43</sup> Auch die Mikrodialyse kann durch den Nachweis von Stoffwechseleränderungen eine Ischämie anzeigen, etwa durch eine hohe Laktatkonzentration bei niedriger Pyruvatkonzentration (Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten).<sup>17,30,42,43</sup>

Ein weiteres Mittel zur Diagnose einer DCI ist die computertomographiegestützte Untersuchung der Hirnperfusion (CTP).<sup>13,41,47-49</sup> Die CTP funktioniert über die Bolusgabe von Kontrastmittel während einer Computertomographie und einer anschließenden computergestützten Berechnung von Perfusionskarten, auf denen u.a. der zerebrale Blutfluss (CBF) und das zerebrale Blutvolumen (engl.: „cerebral blood volume“, CBV) abgebildet werden. Anhand der Perfusionskarten lassen sich bereits infarzierte Bereiche identifizieren, die eine schwere Beeinträchtigung des CBF und des CBV aufweisen (Abbildung 3).<sup>50,51</sup>

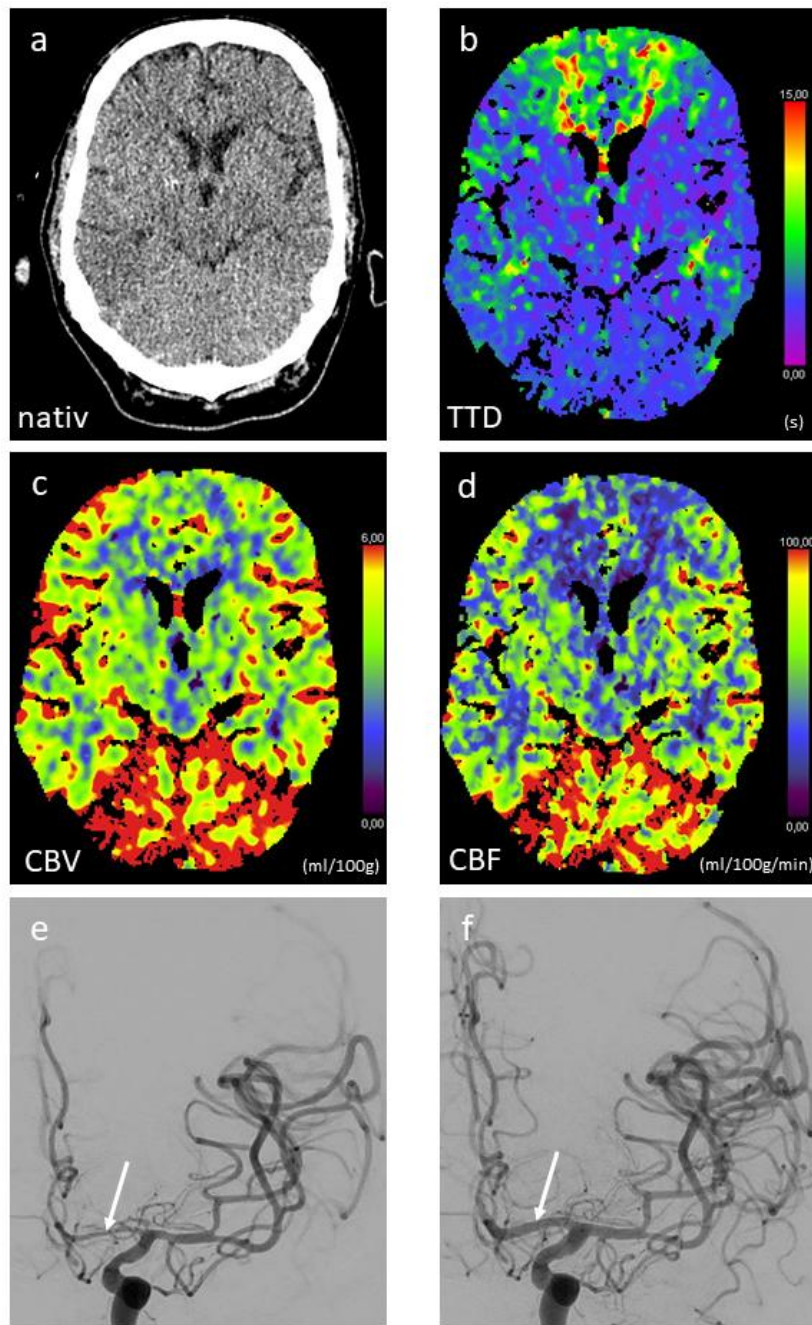
Minderperfundierte, aber noch nicht irreversibel infarzierte und somit potenziell rettbar Hirnareale, zeigen sich dagegen als Regionen mit geringerem CBF, bei normalem CBV (Mismatch).<sup>51</sup> Auch die mit der CTP berechnete Time to drain Sequenz (TTD) besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von DCI-assoziierten Minderperfusionen (Abbildung 4).<sup>52,53</sup>

Bei der Therapie einer DCI kann eine induzierte Hypertension zu einer Verbesserung der Symptome und einer Erhöhung des CBF führen, wobei die Evidenz für eine positive Beeinflussung der DCI nur gering ist und Nebenwirkungen zu berücksichtigen sind.<sup>13,17,41,54</sup>

Bei einer auf einem CVS beruhenden DCI können verengte Gefäße in der Angiographie durch die intraarterielle Applikation von Vasodilatoren wie Nimodipin (medikamentöse Vasospasmyolyse) oder mechanisch durch eine Ballondilatation (Ballonangioplastie) erweitert werden.<sup>13,17,41,55</sup>



**Abbildung 3: DCI-assoziiertes Infarkt** bei einer Patientin mit aSAB (WFNS 2, Fisher 4) mit einem Aneurysma der Arteria communicans anterior (ACOM). Die Patientin entwickelte ab den 3. Behandlungstag nach der Blutung hochgradige CVS, die mehrere angiographische Vasospasmoden nach sich zogen. Trotz der Therapie zeigte sich im Verlauf bei einer Kontroll-CTP im Nativbild (a) eine bifrontale Infarktdemarkation im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior (ACA) beidseits. In den Perfusionskarten sind CBF-Defizite (d) und korrelierende CBV-Läsionen (c) im Anteriorstromgebiet beidseits zu erkennen. Auch die TTD-Sequenz (b) spiegelt diesen Befund, und es lässt sich zusätzlich ein kleinerer Mediateilinfarkt rechts erkennen.



**Abbildung 4: DCI nach aSAB (WFNS 2, Fisher 4) aus einem blutungssymptomatischen Carotis-T-Aneurysma rechts bei einem sedierten und intubierten Patienten. Am 6. Tag nach der interventionellen Aneurysma-Versorgung wurden erhöhte TCD-Flussgeschwindigkeiten in der linken ACA detektiert. Das native Bild in der CTP war unauffällig (a). In den Perfusionskarten (b-d) zeigten sich Bolusverzögerungen beidseits in den Stromgebieten der ACA mit Korrelation in der CBF-Karte und noch ohne CBV-Läsion. Aufgrund dieses Befundes wurde eine DSA (e) durchgeführt, in der sich hochgradige Spasmen insbesondere in den ACA (Pfeil) und etwas geringer ausgeprägt in der Arteria cerebri media (ACM) links zeigten. Es erfolgte die Vasospasmolyse mit 2 mg Nimodipin, nach welcher keine höhergradigen Vasospasmen mehr nachweisbar waren (f).**

### 1.7.3. Sedierung und künstliche Beatmung

Die Analgosedierung auf der Intensivstation soll den Betroffenen Schmerzen, Angst und Aufregung nehmen oder zumindest verringern, sowie eine künstliche Beatmung bei eingeschränkter Vigilanz ermöglichen.<sup>19,56,57</sup> Bei schwerer aSAB trägt eine tiefe Sedierung und kontrollierte Beatmung im Sinne der Neuroprotektion zum Schutz des Gehirns vor Schäden bei, indem sie zu einer Verringerung des zerebralen Sauerstoff-Stoffwechsels (engl. „cerebral metabolic rate of oxygen“,  $CMRO_2$ ) führt und durch die Vermeidung von Agitation Schwankungen des ICP verhindert.<sup>19,56,58</sup>

### 1.7.4. Klassische Sedativa: Propofol und Midazolam

Zu den etablierten Sedativa auf der Neurointensivstation gehören Propofol und Midazolam. Bei Propofol handelt es sich um ein schnellwirksames Alkylphenol, welches intravenös verabreicht wird, durch die hohe Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke gut überwindet und dort seine anxiolytische, hypnotische und sedierende Wirkung über die Bindung an spezielle Rezeptoren des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA-A-Rezeptoren) entfaltet.<sup>19,57,59,60</sup> Ein besonderer Wert beim Einsatz von Propofol liegt in den neuroprotektiven Wirkungen. Es reduziert den  $CMRO_2$  über eine Verringerung des CBF und senkt den ICP, wirkt antioxidativ und in hohen Dosen zudem antikonvulsiv.<sup>59</sup> Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören insbesondere kardiorespiratorische Störungen mit dosisabhängigem Blutdruckabfall. Bei längerer Applikation mit höheren Infusionsraten besteht zudem die Gefahr eines Propofol-Infusionssyndrom, bei welchem es durch Störung der Mitochondrien und Ionenkanälen am Herzen zur Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse und Hyperkaliämie kommen kann.<sup>57,60,61</sup>

Auch bei Midazolam handelt es sich um ein intravenöses Sedativum, welches zur Gruppe der Benzodiazepine gehört und über eine Verstärkung des inhibitorischen Signals am GABA-A-Rezeptor hypnotisch, anxiolytisch, antiepileptisch, atemdepressiv sowie neuroprotektiv über eine Abnahme des  $CMRO_2$  und CBF wirkt. Ein Vorteil von Midazolam liegt in dem nur geringen Einfluss auf die systemische Hämodynamik.<sup>19,57,62</sup> Die Langzeitsedierung mit Midazolam wird begrenzt durch eine Toleranzentwicklung hinsichtlich der Wirkung bei Langzeitnutzung und die Akkumulation von Metaboliten im Fettgewebe, wobei dieser Effekt bei Niereninsuffizienz verstärkt wird.<sup>19,57,62</sup>

### 1.7.5. Volatile Sedativa: Isofluran und Sevofluran

Durch die Entwicklung des mobilen Gasverneblers Sedaconda ACD (ehemals AnaConDa, Sedana Medical, Danderyd, Schweden), der eine volatile Dauersedierung ermöglicht und an konventionelle Beatmungsgeräte angeschlossen werden kann, ist eine Alternative zu der klassischen intravenösen Langzeitsedierung auf der Intensivstation entstanden.<sup>63-65</sup> Das Sedaconda ACD-Gerät wird anstelle des Beatmungsfilters an den endotrachealen Tubus angebracht. Über eine Infusionspumpe werden die flüssigen Sedativa zugeleitet und im Gerät vernebelt, sodass das entstandene Aerosol bei der Inspiration in die Lunge und über die Alveolen in das Blut gelangt.<sup>63,65</sup> Über Sedaconda ACD werden die halogenierten Ether Sevofluran und Isofluran verabreicht, welche ihre sedative Wirkung unter anderem über eine allosterische Bindung an GABA-A-Rezeptoren hervorrufen.<sup>63-66</sup> Die zerebralen Effekte einer volatilen Sedierung umfassen ebenfalls eine Reduktion des  $CMRO_2$ , allerdings bei einem Anstieg des CBF. Hierdurch kann es durch das erhöhte zerebrale Blutvolumen ggf. auch zu einem Anstieg des ICP kommen.<sup>67-70</sup> Zu den Nebenwirkungen gehören ein herabgesetzter Atemantrieb, eine negative kardiale Inotropie, blutdrucksenkende Effekte über eine periphere Vasodilatation, die Entwicklung von Laryngospasmen im Falle von Isofluran und bei genetischer Prädisposition die maligne Hyperthermie.<sup>67,71,72</sup> Isofluran und Sevofluran werden zum großen Teil wieder über die Lunge abgeatmet und nur zu einem kleinen Anteil über die Nieren und die Leber metabolisiert.<sup>67,72,73</sup> Die früher angenommene Nephrotoxizität von Sevofluran durch Fluoridionen hat sich bisher nicht bestätigt und ist vermutlich auf eine geringe Verstoffwechslung innerhalb der Niere zurückzuführen.<sup>64,71,72,74</sup> Die Applikation der Sedativa über Sedaconda ACD führt zu einer Vergrößerung des Totraumvolumens im Beatmungssystem mit der Gefahr der Rückatmung von Kohlenstoffdioxid und Hyperkapnie, die über eine Gefäßdilatation zum Anstieg des ICP führen kann.<sup>64,65,75</sup> Die Vorteile der volatilen Sedierung liegen in der insgesamt guten Verträglichkeit, im schnellen Wirkungseintritt und -nachlass, der ein zügiges Aufwachen und Extubieren ermöglicht, dem Fehlen von Entzugssymptomen nach der Sedierung und einer fehlenden Toleranzentwicklung.<sup>57,63,64,76</sup>

## 1.8. Aktuelle Studienlage zur volatilen Langzeitsedierung bei aSAB

Gerade nach einer aSAB, wo es typischerweise zu einer verzögerten zerebralen Minderperfusion mit drohender sekundärer Infarzierung durch DCI und CVS kommen kann, könnte die Senkung des  $CMRO_2$  bei gleichzeitigem Anstieg des CBF durch volatile Sedativa günstige Effekte haben.<sup>77</sup> Der vereinzelt beobachtete und befürchtete Anstieg des ICP durch volatile Sedativa schränkte aber bisher den Einsatz bei aSAB-Betroffenen ein.<sup>78</sup> *Villa et al.* untersuchten in einer prospektiven klinischen Studie eine einstündige Sedierung mit Isofluran an aSAB-Erkrankten auf der Neurointensivstation.<sup>77</sup> Dabei zeigte sich, dass es unter Isofluran zu einer Erhöhung der CBF, allerdings ohne einen kritischen Anstieg des ICP kommt.

In weiteren prospektiven klinischen Studien, die Herz-Kreislauf- und Beatmungsparameter sowie das invasive Neuromonitoring untersuchten, konnte gezeigt werden, dass eine volatile Sedierung mit Sevofluran oder Isofluran in der intensivmedizinischen Behandlung von Personen mit aSAB möglich ist, ohne zu einem signifikanten Anstieg des ICP oder zu einem Abfall des  $PbtO_2$  zu führen.<sup>79–81</sup>

Das Fazit dieser Studien ist, dass bei einem normwertigen Basis-ICP ohne vorausgegangene ICP-Krisen und unter kontinuierlichem Neuromonitoring eine volatile Sedierung sicher zu sein scheint.<sup>77,79–81</sup>

Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss einer volatilen Sedierung im Vergleich zu einer intravenösen Sedierung in diesem Kontext untersuchen, fehlen allerdings bisher.

Neben der CBF-steigernden Wirkung der volatilen Sedativa wurde in tierexperimentellen Studien gezeigt, dass volatile Sedativa im Sinne einer Prä- bzw. Postkonditionierung protektiv gegen ischämische Hirnschäden wirken, indem sie auf zellulärer Ebene antiapoptotische, antiinflammatorische und antioxidative Prozesse in den Neuronen anregen.<sup>82–85</sup> Diese Wirkungen könnten sich ebenfalls günstig auf sekundäre Infarkte nach einer DCI auswirken, sofern die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

Es gibt bereits mehrere, hauptsächlich experimentelle Studien, die das Auftreten von DCI und CVS nach einer aSAB im Zusammenhang mit der Applikation von volatilen Sedativa untersuchen. Im Mausmodell konnte nach volatiler Sedierung ein gewisser Schutz vor DCI und CVS sowie teilweise auch ein verbessertes neurologisches Outcome nachgewiesen werden.<sup>86,87</sup> Im Tiermodell scheint die Präkonditionierung mit Sevofluran Vasospasmen abzuschwächen und Mikrogefäßthrombosen zu reduzieren.<sup>86,88</sup> Auch erste retrospektive vergleichende Studien an aSAB-Betroffenen, die das Auftreten von DCI und CVS nach der

Sedierung mit inhalativen Anästhetika während der Aneurysmaversorgung untersuchen, liegen vor. In diesen wurde eine geringere Inzidenz von DCI und CVS in den Gruppen gefunden, die eine volatile Sedierung erhalten hatten. Allerdings konnte keine Verbesserung des Outcomes nachgewiesen werden.<sup>89,90</sup>

### 1.9. Fragestellung

Studien, welche die Verwendung von volatilen Sedativa in der Langzeitbeatmung von aSAB-Betroffenen auf der Neurointensivstation mit Schwerpunkt auf das Auftreten von CVS, DCI, sekundären Hirninfarkten und das funktionelle Outcome vergleichen, fehlen bis heute. CVS, DCI und sekundäre Hirninfarkte sind häufige Komplikationen nach aSAB, die die Prognose der Betroffenen maßgeblich verschlechtern können.

Sollte die Art der Langzeitsedierung auf der Intensivstation das Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikationen beeinflussen, kann dieses Wissen in zukünftigen Therapieplänen berücksichtigt werden. Die vorliegende Studie dient einer ersten Untersuchung dieses möglichen Sachverhaltes. Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob sich das Vorkommen der schweren sekundären neurologischen Komplikationen nach einer aSAB in einer Gruppe, die über einen gewissen Zeitraum auch volatil sediert wurde, signifikant von dem Auftreten dieser Komplikationen in einer Kontrollgruppe mit ausschließlich klassisch intravenös sedierten Personen unterscheidet. Zudem sollte untersucht werden, ob die Art der Sedierung Auswirkungen auf das funktionelle Outcome der Betroffenen nach 3 Monaten hat.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse. Das primäre Studienziel ist es herauszufinden, ob bei beatmeten Betroffenen nach einer aSAB eine volatile Sedierung innerhalb der Risikophase für das Auftreten von DCI und CVS im Vergleich zur intravenösen Sedierung einen beobachtbaren Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von DCI, CVS oder sekundären Hirninfarkten hat oder das funktionelle Outcome nach 3 Monaten beeinflusst.

Alle aSAB-Erkrankten, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2022 eine Behandlung in der Klinik für Neurochirurgie am UKSH Lübeck erhalten haben, wurden auf die Erfüllung der Einschlusskriterien hin untersucht. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck hat das Vorhaben unter dem Aktenzeichen 2022-599 vom 08.12.2022 zustimmend zur Kenntnis genommen.

### 2.2. Studienkollektiv

Es wurden alle Betroffenen, die im Untersuchungszeitraum aufgrund einer spontanen Subarachnoidalblutung auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation der Klinik für Neurochirurgie des UKSH, Campus Lübeck behandelt wurden, dahingehend untersucht, ob sie eingeschlossen werden konnten.

Von den analysierten Betroffenen musste als Einschlusskriterium das Vorhandensein einer aSAB erfüllt sein. Des Weiteren musste aufgrund der initialen Schwere der Blutung (WFNS-Grad 4-5) oder durch das Auftreten von Komplikationen im Verlauf die Notwendigkeit einer tiefen Langzeitsedierung gegeben sein. Die Betroffenen wurden eingeschlossen, wenn sie über mindestens 180 Stunden im Beobachtungszeitraum sediert wurden.

Von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden Erkrankte, bei denen wegen der Schwere der Blutung initial auf eine weiterführende Behandlung verzichtet wurde. Auch Betroffene mit einer aSAB aufgrund eines Aneurysmas bei einer arteriovenösen Malformation oder eines mykotischen Aneurysmas wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren die Therapieminimierung oder der Tod innerhalb der ersten 9 Behandlungstage und der Nachweis von Spasmen in der initialen Angiographie bei Aufnahme als Hinweis dafür, dass das Blutungsereignis bereits länger vor der Aufnahme stattgefunden

hat. Auch wenn es in der Anamnese Hinweise darauf gab, dass das Blutungsereignis bereits mehr als 3 Tage vor der Aufnahme stattgefunden hat, führte dies zum Ausschluss.

### 2.3. Therapieplan

Der Therapieplan der Klinik hält sich an internationale Leitlinien.<sup>13,17,24</sup> Bei den Betroffenen wird nach der Aufnahme und erfolgter Diagnose die schnellstmögliche neurochirurgische oder neuroradiologische Versorgung des rupturierten Aneurysmas angestrebt. Anschließend erfolgt die Überwachung auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation. Dort werden die Vitalparameter kontinuierlich erhoben und stündlich dokumentiert. Es erfolgt die Erfassung der Herzfrequenz und des -rhythmus über Elektrokardiographie, der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, des Blutdrucks durch intraarterielle Katheter und Blutdruckmanschetten sowie der Temperatur und Urinausscheidung über Blasenkatheter. Zur Überwachung der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidkonzentrationen sowie des pH-Werts und der Elektrolytzusammensetzung des Blutes werden insbesondere bei invasiv beatmeten aSAB-Betroffenen regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt. Zur Prävention einer DCI erfolgt leitliniengerecht die Medikation mit Nimodipin. Außerdem wird der Erhalt einer Normovolämie und ein mittlerer arterieller Druck über 80 mmHg angestrebt. Bei Betroffenen, die bei der Aufnahme nicht vigilanzgestört waren, wird nach der Aneurysmaversorgung ein zügiges Weaning zur Extubation eingeleitet. Komatöse Betroffene oder solche, bei denen es im Verlauf zu Komplikationen gekommen ist, bleiben über ca. 2 Wochen intubiert und erhalten eine tiefe Analgosedierung. Die Beatmung erfolgt druckkontrolliert mit dem Evita XL Ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) oder dem Elisa 800 Ventilator (Löwenstein Medical, Bad Ems, Deutschland).

Bei wachen Betroffenen werden regelmäßige Untersuchungen zur Erhebung des neurologischen Status und zur Detektion einer klinischen DCI durchgeführt. Bei allen aSAB-Erkrankten werden zur Erkennung von vasospastischen Gefäßverengungen tägliche TCD-Untersuchungen mit Ultraschallgeräten (ARIETTA™, Hitachi Aloka Medical, Tokyo, Japan) vorgenommen. Bei analgosedierten und beatmeten Erkrankten erfolgt zusätzlich ein invasives Neuromonitoring um den PbtO<sub>2</sub>, ICP und CPP zu überwachen. Dafür wird eine Bohrlochtrepanation im frontalen Bereich der Schädelkalotte durchgeführt und ein Monitoringsystem über die punktuell eröffnete Dura mater in die vordere Grenzzone

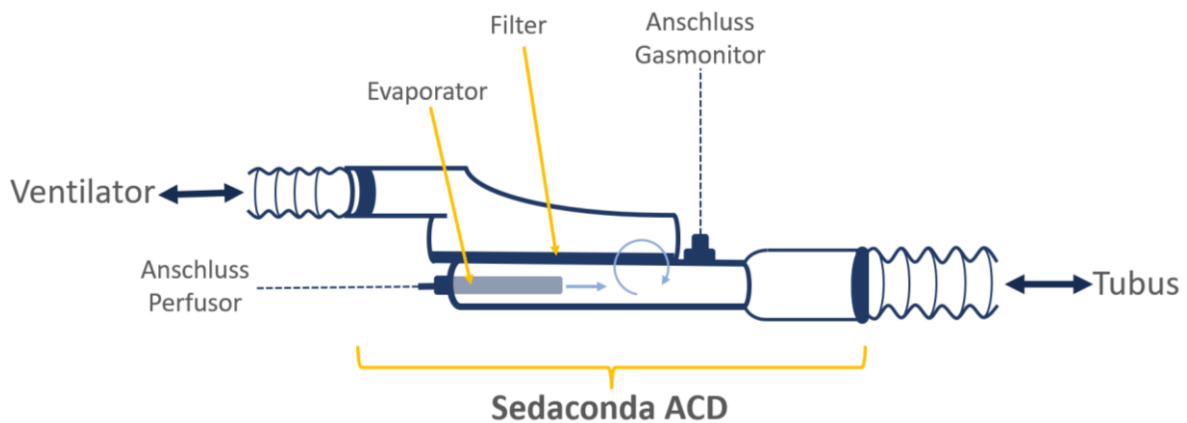
zwischen dem Anterior- und Mediaversorgungsgebiet im Frontallappen eingeführt. Des Weiteren wird zur Perfusionskontrolle und Detektion von DCI bei sedierten Erkrankten alle 3 bis 4 Tage eine CTP mittels Computertomographie-Scanners (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) mit 64 oder 128 Schichten durchgeführt. Bei erhöhtem ICP oder Hydrozephalus erfolgt die Anlage einer EVD oder einer Lumbaldrainage. Bei raumfordernden intrazerebralen Blutungen oder als Ultima Ratio bei konservativ therapierefraktären Hirndruckkrisen wird eine Entlastungskraniektomie durchgeführt.

Bei Auffälligkeiten in den erhobenen Parameter, die auf eine CVS oder DCI schließen lassen, wird eine Hypertension mit Noradrenalin induziert, um den systolischen Blutdruck auf 160-180 mmHg anzuheben. Bei Versagen dieser Therapie wird zur weiteren Diagnostik eine CTP veranlasst, um eine zerebrale Minderperfusion zu bestätigen oder direkt eine DSA durchgeführt, um bei Nachweis von relevanten angiographischen Spasmen eine Vasospasmolyse oder Ballonangioplastie durchzuführen.

Ab ca. dem 4. Tag der Behandlung erfolgt die Sedierungsumstellung von Propofol (Propofol Baxter, 20 mg/ml MCT, Baxter International, Deerfield, USA) auf Midazolam (Midazolam-hameln, 2 mg/ml, hameln pharma GmbH, Hameln, Deutschland) oder als Zweitlinientherapie auf eine volatile Sedierung, um Arzneimitteltoleranz und Nebenwirkungen zu vermindern. Die volatile Sedierung mit Sevofluran (SEVORANE, Sevofluran, 100 % (V/V), AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) und Isofluran (Isofluran Baxter, Isofluran 100 % (V/V), Baxter International, Deerfield, USA) wird nur bei Betroffenen mit unkritischen Hirndrücken unter invasivem Neuromonitoring eingesetzt.

#### 2.4. Sedaconda ACD-Gerät

Das Sedaconda ACD-Gerät (Sedana Medical, Danderyd, Schweden) ist ein mobiler Gasvernebler, der rein passiv für die Evaporation der volatilen Sedativa sorgt. Ein Schema des Geräts ist in Abbildung 5 dargestellt. In dem Gerät vermischt sich die Atemluft mit den vernebelten Sedativa, sodass das entstehende Aerosol-Gasgemisch mit der Inspiration in den Körper gelangt und die Sedativa dort über die Lunge aufgenommen werden können. Die volatilen Sedativa werden dem Sedaconda ACD-Gerät kontinuierlich über eine Infusionspumpe zugefügt.<sup>63-65</sup>



**Abbildung 5: Schema des Sedaconda ACD.**

Das Gerät übernimmt die Funktion des Wärme- und Feuchtigkeitsfilters, an dessen Stelle es im Beatmungssystem angeschlossen wird. So wie klassische BeatmungsfILTER enthält es einen antimikrobiellen Filter. Daneben besitzt das Sedaconda ACD-Gerät einen integrierten Kohlenstofffilter, der bis zu 90 % der volatilen Sedativa aus der Ausatemluft absorbiert und während der nächsten Inspiration wieder in den Atemzyklus einspeist. So wird eine sehr effiziente Nutzung der Sedativa ermöglicht. Die verbleibenden 10 % müssen abgesaugt und gefiltert werden, um eine Raumluftkontamination zu verhindern. Das Gerät muss als Einmalprodukt zudem regelmäßig ausgetauscht werden.<sup>63–65</sup>

Der Gasvernebler wird mit einem Volumen von 100 ml (Sedaconda ACD-L) und in einer kleineren Variante mit einem Volumen von 50 ml (Sedaconda ACD-S) vom Hersteller angeboten. Das 100 ml Modell hat einen größeren Totraum, ermöglicht aber die Beatmung mit einem höherem Tidalvolumen von 350-1200 ml. Das kleinere Gerät ist für geringere Tidalvolumina ab 200 ml nutzbar und etwas weniger effizient, da höhere Infusionsraten der volatilen Sedativa nötig sind, um die gleiche Konzentration der Narkotika zu erzielen, hat aber einen kleineren Totraum als das ACD-L.<sup>65,75,91</sup>

Bei beiden Modellen ist die Vergrößerung des Totraums zu beachten, die die Elimination von Kohlenstoffdioxid aus dem System erschwert und zur Hyperkapnie führen kann. Darüber hinaus kann es zur Kohlenstoffdioxidreflexion über den aktivierten Kohlenstoff im Filter, der für die Absorption und Freisetzung der volatilen Sedativa sorgt, kommen. Die Hyperkapnie ist als Nebenwirkung bei dem Einsatz des Sedaconda ACD-Geräts in der intensivmedizinischen

Versorgung bei einer aSAB wegen der potenziellen Beeinflussung des Hirndrucks zu berücksichtigen.<sup>65,75,78,91</sup>

Die Konzentration der volatilen Sedativa im System wird durch einen Gas-Monitor (Vamos, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) angezeigt und kann über die Infusionsraten am Perfusor dem Bedarf angepasst werden.<sup>65</sup>

Zur Kontrolle des respiratorischen Systems werden Blutgasanalysen, die endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration in der Atemluft am Gasmonitor und die Pulsoxymetrie herangezogen und wenn nötig Anpassungen der Beatmungsparameter am Beatmungsgerät vorgenommen.

## 2.5. Datenerfassung

Für die Datenerfassung wurden Informationen aus Krankenhausakten im Papierformat, dem Dokumentenarchivprogramm enaio (OPTIMAL SYSTEMS GmbH, Berlin, Deutschland), dem Krankenhaus-Informationssystem Orbis (AGFA HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) und dem Intensivstations-Datenmanagementsystem COPRA (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) gewonnen. In ORBIS wurden Betroffene einer aSAB im Untersuchungszeitraum mit Hilfe des ICD Codes I60.0-7 herausgefiltert und das Studienkollektiv anhand der Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert. Danach erfolgte die Auswertung von Arztbriefen, der ärztliche Schichtdokumentation, radiologischen Befundberichten, Intensivkurven, Computertomographie- und CTP-Untersuchungen, Angiographien und endovaskulären Spasmolysen. Die Informationen wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) gesammelt. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Blutung
- Anzahl der Behandlungstage
- aSAB- Grad auf der Hunt und Hess- und WFNS-Skala
- Blutungsausmaß anhand der Fisher-Skala
- Aneurysmalokalisation
- Art der Aneurysmaversorgung
- Behandlungskomplikationen

- Art und Dauer der Sedierung
- Auftreten von CVS oder DCI-Ereignissen
- Auftreten von DCI-assoziierten sekundären Hirninfarkten
- Anzahl der Angiographien und Spasmolysen
- Funktionelles Outcome nach 3 Monaten

## 2.6. Definitionen

Der erste Behandlungstag wurde als erster vollständig erfasster Kurventag nach Aufnahme definiert.

### 2.6.1. Funktionelles Outcome

Das funktionelle Outcome wurde anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS) 3 Monate nach Entlassung erhoben (Tabelle 3).<sup>92,93</sup>

**Tabelle 3: Modifizierte Rankin Skala**<sup>92,93</sup>

Punkte	Symptome
0	keine
1	keine signifikante Behinderung: Alltag kann trotz einiger Symptome ohne Hilfe verrichtet werden
2	leichte Behinderung: Einschränkungen im Alltag, kann sich ohne Hilfe versorgen
3	mittelschwere Behinderung: benötig Hilfe im Alltag, ohne Hilfe gehfähig
4	höhergradige Behinderung: hilfsbedürftig bei der Körperpflege, nicht ohne Hilfe gehfähig
5	schwere Behinderung: ständige pflegerische Hilfe nötig, bettlägerig, inkontinent
6	Tod

### 2.6.2. Zerebrale Vasospasmen

CVS wurden durch den Nachweis von neuen Gefäßspasmen in der Verlaufsangiographie definiert, die in der initialen DSA nach dem Blutungsereignis nicht nachweisbar waren. Blutflussgeschwindigkeit im TCD > 150 cm/s in der vorderen Zirkulation oder ein Anstieg von 50 cm/s innerhalb von 24 h wurden als Hinweis für einen CVS gewertet und als auffällig gekennzeichnet.

### 2.6.3. Funktionelle DCI

Ein PbtO<sub>2</sub>-Abfall < 15 mmHg wurde dann als DCI-verdächtig gewertet, wenn die Messung klinisch nicht durch andere Ereignisse wie z.B. durch eine Erhöhung des ICP, einen niedrigen systemischen Blutdruck, Fehlmessungen oder eine Fehllage der Sonde erklärt werden konnte. Ebenfalls als funktionelle DCI gewertet wurde der Nachweis einer verlängerten TTD in der CTP-Bildgebung, wenn durch den neuroradiologischen Befund andere Ursachen der Perfusionstörung ausgeschlossen wurden.<sup>30</sup>

### 2.6.4. DCI-assoziiertes Infarkt

Ein DCI-assoziiertes Infarkt wurde dann angenommen, wenn sich in der Verlaufsbildgebung ein neuer Infarkt zeigte, der nicht durch die initiale Blutung, die Therapie oder durch andere Ursachen zu erklären war.

### 2.6.5. Behandlungstage

Zur tagesgenauen Auswertung wurde ein postiktaler Tag anhand der verwendeten Sedierungsart als „volatiler“ oder „intravenöser Behandlungstag“ definiert. Hierbei erfolgte an einem „volatilen Behandlungstag“ über die Dauer von mindestens einer Stunde eine volatile Sedierung mit Isofluran oder Sevofluran. Trotz einer ggf. anteiligen intravenösen Sedierung an einem solchen Tag, wurde der Tag in der Auswertung als „volatiler Behandlungstag“ definiert. An einem „intravenösen Behandlungstag“ musste ebenfalls für mindestens eine Stunde eine intravenöse Sedierung erfolgt sein. An einem „intravenösen Behandlungstag“ wurde aber zu keiner Zeit eine volatile Sedierung verabreicht.

## 2.7. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS 28 (IBM; Armonk, USA) genutzt. Zur Untersuchungsgruppe gehören jene aSAB-Betroffenen, die eine volatile Sedierung mit Isofluran oder Sevofluran als Zweitlinientherapie während ihrer Langzeitsedierung erhielten. In die Kontrollgruppe wurden diejenigen eingeschlossen, die während der Behandlungsphase ausschließlich intravenös sediert wurden.

Kategorische Daten wurden durch Anzahl und Prozentsätze dargestellt. Das Alter wurde als Median mit Interquartilsabstand (engl.: „interquartile range“, IQR) angegeben. Die WFNS-

Grade wurden in zwei Kategorien eingeteilt; niedrig- bis mittelgradig (WFNS 1-3) und hochgradig (WFNS 4-5). Ebenso wurde das funktionelle Outcome in ein günstiges Outcome (mRS 1-3) und ungünstiges Outcome (mRS 4-6) dichotomisiert.

Um signifikante Gruppenunterschiede festzustellen, wurden kategoriale Variablen mit einem Chi-Quadrat Test oder dem exaktem Test nach Fisher und kontinuierliche Variablen mit dem Man-Whitney U-Test für nicht normalverteilte Daten analysiert. Analog zum Gruppenvergleich zwischen volatiler und intravenöser Sedierung erfolgte eine Subgruppenanalyse für Betroffene, die bereits frühzeitig (an den Behandlungstagen 1 bis 4) nach dem Blutungsereignis eine volatile Sedierung erhielten.

Um unabhängige Prädiktoren für die Outcome-Parameter mRS nach 3 Monaten und DCI-assoziierte Infarkte zu identifizieren, erfolgten logistische Regressionsanalysen. Das Signifikanzniveau wurde mit Chi-Quadrat- bzw. Man-Whitney U-Tests ermittelt. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte über die Odds Ratio (OR), 95 % Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte. Schließlich erfolgte die Analyse der einzelnen Behandlungstage. An jedem Tag wurde das Auftreten von klinischen und funktionellen DCI-Ereignissen, angiographischem CVS und einer erhöhten Flussgeschwindigkeit im TCD in Abhängigkeit von dem Sedierungsmodus in Balkendiagrammen dargestellt. Anschließend wurde mit Chi-Quadrat Tests untersucht, ob sich die Häufigkeiten in Abhängigkeit vom Sedierungsmodus signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik wurde eine biometrische Beratung im Umfang von ca. einer Stunde in Anspruch genommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Studienkollektiv

Zwischen Januar 2017 und Dezember 2022 erhielten 330 Betroffene einer spontanen Subarachnoidalblutung eine Behandlung am UKSH Lübeck. Abbildung 6 gibt einen Überblick über den Rekrutierungsprozess des Studienkollektivs. Bei 271 Betroffenen ließ sich in der Bildgebung ein rupturiertes Aneurysma als Blutungsursache nachweisen. Bei 56 Betroffenen zeigte sich kein Aneurysma in der Angiographie. Bei 3 weiteren Erkrankten wurde aufgrund einer infausten Prognose oder einem Perfusionsstillstand in der cCT-Angiographie keine weitere Diagnostik durchgeführt. Von den 271 aSAB-Betroffenen wurden 172 von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Der Großteil (n= 105) der Ausgeschlossenen hatte keine ausreichend lange Sedierung erhalten oder zu große Sedierungspausen im Beobachtungszeitraum. Weitere 24 Betroffene wurden wegen Tod oder Therapieminimierung innerhalb der ersten 9 Behandlungstage ausgeschlossen. Ebenso wurden 23 Betroffene ausgeschlossen, bei denen eine Latenz zwischen dem Blutungsereignis und der Aufnahme ins Krankenhaus anamnestisch oder bildmorphologisch vermutet wurde. 16 Fälle wurden ausgeschlossen, da eine infauste Prognose vorlag und keine weitere Aneurysmaversorgung oder Therapie stattfand. Weitere 4 Fälle wurden aufgrund des Vorliegens von mykotischen Aneurysmen bzw. der Vergesellschaftung der Blutung mit arteriovenösen Malformationen ausgeschlossen.

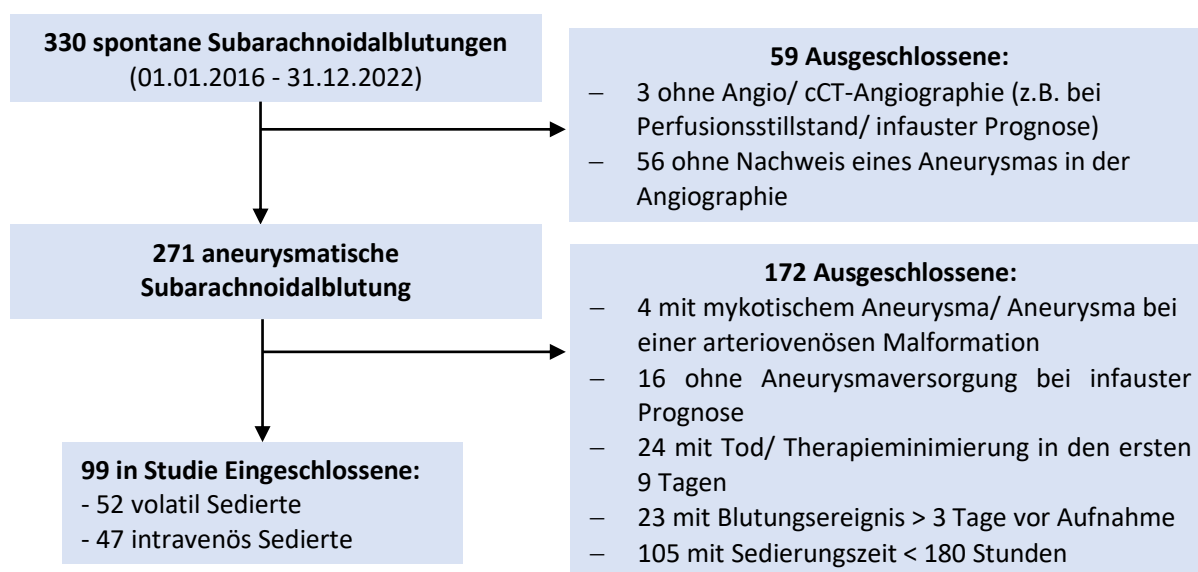


Abbildung 6: Rekrutierungsprozess der Studienkohorte, Flussdiagramm

Somit verblieben 99 aSAB-Erkrankte, mit einer ausreichend langen und tiefen Sedierungsphase, die letztlich in die Studie eingeschlossen wurden. 52 der Betroffenen konnten aufgrund einer volatilen Sedierung mit Isofluran oder Sevofluran der Untersuchungsgruppe zugeordnet werden. Die verbleibenden 47 Fälle bildeten die Kontrollgruppe.

### 3.2. Gruppenvergleich: volatile vs. intravenöse Sedierung

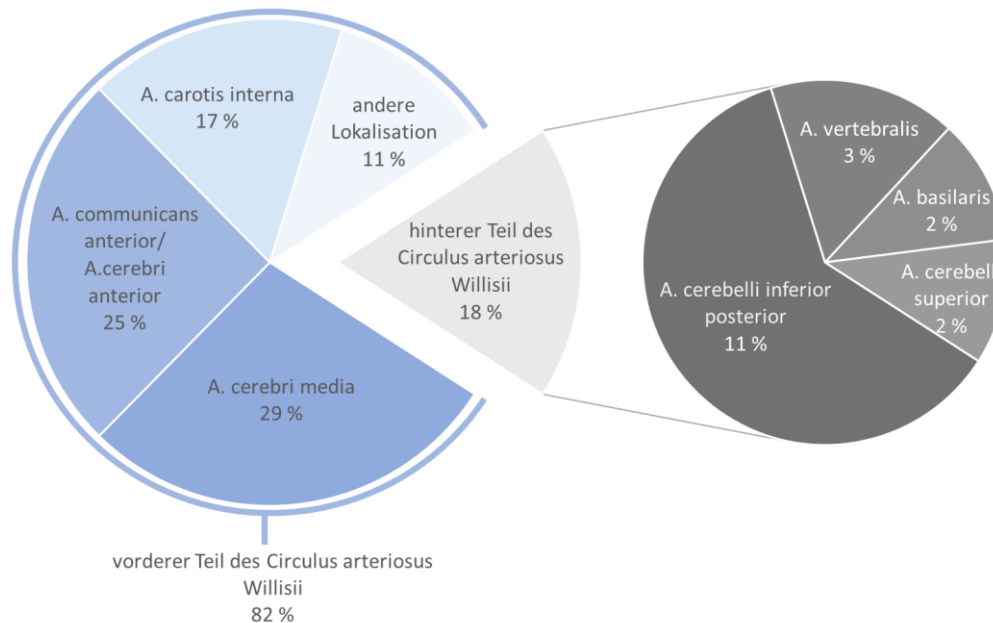
In Tabelle 4 sind demographische und klinische Daten der gesamten Studienkohorte sowie auch vergleichend der Untersuchungs- und Kontrollgruppe dargestellt.

Der Altersmedian der Eingeschlossenen betrug 58 Jahre. Ein Großteil der Betroffenen (65 %) war weiblich. 33 Personen (33 %) in dieser Studie hatten einen WFNS-Grad von 1-3, und 66 (67 %) einen hohen WFNS-Grad von 4 oder 5. Anhand der initialen cCT-Bildgebung zeigten 98 % der Betroffenen einen Fisher-Grad von 3 oder 4.

**Tabelle 4: Demographische und klinische Daten. Gesamte Kohorte und Gruppenvergleich.**

	gesamte Kohorte (n= 99)	keine volatile Sedierung (n= 47)	volatile Sedierung (n= 52)	p-Wert
<b>Medianes Alter, Jahre (IQR)</b>	58 (52-65)	58 (51-65)	58 (53-63)	0,902
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
männlich	35 (35)	16 (34)	19 (37)	0,481
weiblich	64 (65)	31 (66)	33 (63)	
<b>WFNS-Grad, n (%)</b>				
niedrig- bis mittelgradig (WFNS 1-3)	33 (33)	20 (43)	13 (25)	0,051
hochgradig (WFNS 4-5)	66 (67)	27 (57)	39 (75)	
<b>Fisher-Grad, n (%)</b>				
2	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0,247
3	28 (28)	17 (36)	11 (28)	
4	69 (70)	29 (62)	40 (70)	
<b>Aneurysmalokalisation, n (%)</b>				
anteriore Zirkulation	81 (82)	37 (79)	44 (85)	0,309
posteriore Zirkulation	18 (18)	10 (21)	8 (15)	
<b>Aneurysmaversorgung, n (%)</b>				
chirurgisches Clipping	35 (35)	17 (36)	18 (35)	0,519
endovaskuläres Verfahren	64 (65)	30 (64)	34 (65)	

Die Verteilung der Aneurysmalokalisationen ist in Abbildung 7 gezeigt. Die meisten Aneurysmen (82 %) lagen in der vorderen Zirkulation. Insgesamt 35 (35 %) der Betroffenen erhielten eine neurochirurgische Aneurysmaversorgung mittels Clipping. 64 (65 %) Aneurysmen wurden endovaskulär versorgt.



**Abbildung 7: Aneurysmalokalisationen der Studienkohorte (n= 99)**

In Tabelle 5 sind die Outcome-Parameter und Komplikationen des Gesamtkollektivs sowie der Untersuchungs- und Kontrollgruppe aufgeführt.

Von den Eingeschlossenen verstarben 15 % während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus. In 57 (58 %) Fällen zeigten sich während der ersten 2 Behandlungswochen Vasospasmen in der Angiographie. Bei ca. der Hälfte der Fälle (53 %) kam es während des Beobachtungszeitraums zu DCI-Ereignissen, allerdings nur bei 34 % der gesamten Kohorte zu DCI-assoziierten Infarkten. 40 % behielten im weiteren Verlauf einen posthämorrhagischen Hydrozephalus, so dass ein ventrikulo-peritonealer Shunt angelegt werden musste.

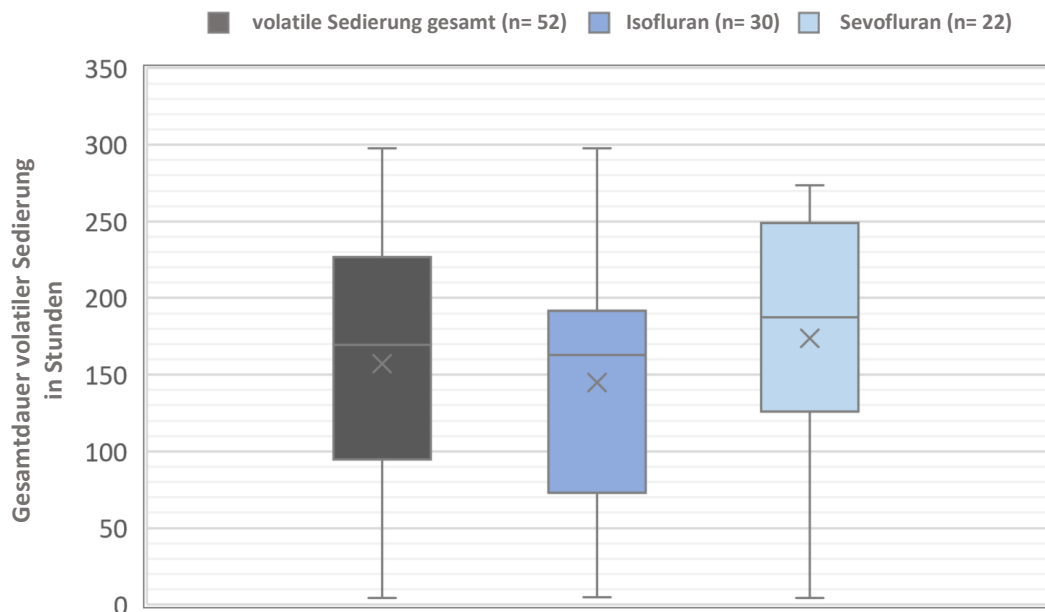
Bezüglich des funktionellen Outcomes erzielten 26 (27 %) nach 3 Monaten einen Wert von 0-3 auf der mRS, was einer unerheblichen bis mittleren Behinderung entspricht. Das Outcome einer Person in der volatil sedierten Gruppe konnte wegen fehlender Dokumentation nicht in die Analyse einbezogen werden.

**Tabelle 5: Outcome-Parameter und Komplikationen. Gesamte Kohorte und statistischer Gruppen-vergleich.**

	gesamte Kohorte (n= 99)	keine volatile Sedierung (n= 47)	volatile Sedierung (n= 52)	p-Wert
<b>Intrahospitale Mortalität, n (%)</b>				
nein	84 (85)	42 (89)	42 (81)	0,182
ja	15 (15)	5 (11)	10 (19)	
<b>Angiographische CVS, n (%)</b>				
nein	42 (42)	22 (47)	20 (38)	0,263
ja	57 (58)	25 (53)	32 (62)	
<b>Auftreten von DCI, n (%)</b>				
nein	47 (47)	21 (45)	26 (50)	0,372
ja	52 (53)	26 (55)	26 (50)	
<b>DCI-assoziiertes Infarkt, n (%)</b>				
nein	65 (66)	30 (64)	35 (67)	0,439
ja	34 (34)	17 (36)	17 (33)	
<b>Persistierender Hydrozephalus, n (%)</b>				
nein	59 (60)	31 (66)	28 (54)	0,154
ja	40 (40)	16 (34)	24 (46)	
<b>Funktionelles Outcome nach 3 Monaten, n (%)</b>				
günstiges Outcome (mRS 0-3)	26 (26)	14 (30)	12 (23)	0,318
ungünstiges Outcome (mRS 4-6)	72 (73)	33 (70)	39 (75)	

Bei keinem der angeführten Parameter war ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den volatil Seditierten und der Kontrollgruppe erkennbar. Es zeigte sich eine ähnliche Zusammensetzung der beiden Gruppen was klinische sowie demographische Daten und das Outcome angeht.

Nach der initialen Sedierung mit Propofol oder Midazolam kam es in 52 Fällen zur Umstellung auf eine volatile Sedierung mittels des Sedaconda ACD-Geräts. Bei 26 % der volatilen Sedierungen erfolgte die Umstellung bereits innerhalb der ersten 4 Tage nach dem Blutungsereignis. Die Dauer der volatilen Sedierung ist in Abbildung 8 in Form von Box-Whisker-Plots dargestellt. Insgesamt lag der Median der volatilen Sedierungszeit bei 169 Stunden, bei einem Minimum von 5 Stunden und einem Maximum von 298 Stunden. Bei Isofluran zeigten sich etwas kürzere und bei Sevofluran etwas längere Expositionszeiten.



**Abbildung 8: Dauer der volatilen Sedierung.** In den Box-Whisker-Plots sind der Median (Linie), der Mittelwert (Kreuz), das erste und letzte Quartil (Box) und Minimum- und Maximum (Whisker) dargestellt.

### 3.3. Subgruppenanalyse: frühzeitiger Beginn der volatilen Sedierung

Bei Betroffenen, die eine frühe Umstellung von intravenöser auf volatile Sedierung in den ersten 4 postiktalen Tagen (n= 26) erhielten, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich klinischer, demographischer oder Outcome-Parameter zu dem Rest der Kohorte (Anhang, Tabelle 10).

Als Outcome-Parameter wurden das Auftreten von angiographischen CVS, DCI-Ereignissen und DCI-assoziierten Infarkten sowie das funktionelle Outcome nach 3 Monaten, die intrahospitale Mortalität und dauerhafte Liquorzirkulationsstörungen untersucht.

### 3.4. Logistische Regressionsanalysen: funktionelles Outcome und DCI-assoziierte Infarkte

In den Tabellen 6 und 7 sind die logistischen Regressionsanalysen der abhängigen Outcome-Variablen mRS nach 3 Monaten und DCI-assoziierte Infarkte dargestellt. Dabei wurde das gesamte Studienkollektiv unabhängig von der Sedierungsart analysiert.

Die logistische Regressionsanalyse ergab als signifikante Variablen für das Auftreten eines ungünstigen funktionellen Outcomes das Alter (OR= 1,05, p= 0,046) und den WFNS-Grad

(OR= 2,79, p= 0,027). Bei dem Geschlecht, der Lokalisation des Aneurysmas, der Art der Aneurysmaversorgung und der Langzeitsedierung mit volatilen Sedativa war kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar.

Im Vergleich dazu zeigte sich hinsichtlich des Auftretens von DCI-assoziierten Infarkten als einziger signifikanter Prädiktor die Art der Aneurysmaversorgung (OR= 3,76, p= 0,006). Die Parameter Alter, Geschlecht, WFNS-Grad und die Art der Sedierung ließen kein signifikantes Ergebnis erkennen.

**Tabelle 6: Regressionsanalyse für das funktionelle Outcome im gesamten Studienkollektiv, signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden hervorgehoben**

	ungünstiges Outcome (mRS 4-6, n= 72)	OR [KI-0,95]	p-Wert
<b>Medianes Alter, Jahre (IQR)</b>	60 (53-66)	1,05 (1,00–1,10)	<b>0,046</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
weiblich	46 (64)	0,94 (0,37-2,40)	0,545
<b>WFNS-Grad, n (%)</b>			
hochgradig (WFNS 4-5)	53 (74)	2,79 (1,10-7,07)	<b>0,027</b>
<b>Lokalisation, n (%)</b>			
vordere Zirkulation	60 (83)	1,49 (0,50-4,54)	0,326
<b>Aneurysmaversorgung, n (%)</b>			
chirurgisches Clipping	27 (38)	1,35 (0,52-3,57)	0,358
<b>Sedierung, n (%)</b>			
volatile Sedierung	39 (54)	1,38 (0,56-3,40)	0,318

**Tabelle 7: Regressionsanalyse für das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten im gesamten Studienkollektiv, signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden hervorgehoben**

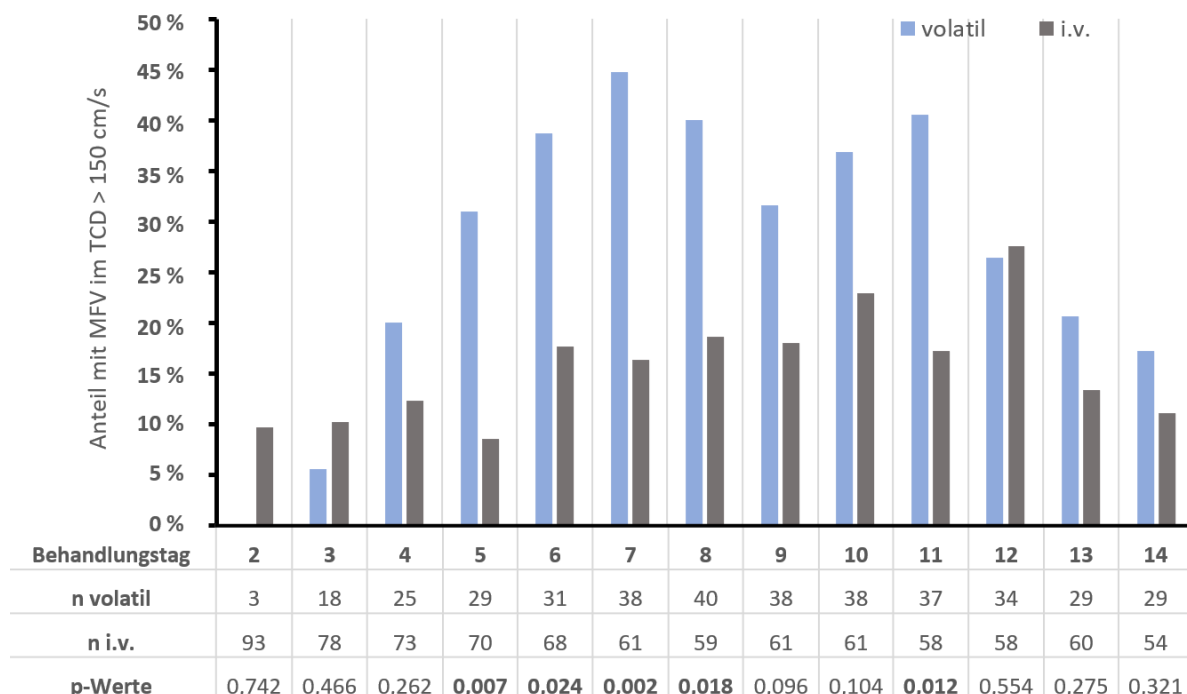
	DCI-assoziiertes Infarkt (n= 34)	OR [KI-0,95]	p-Wert
<b>Medianes Alter, Jahre (IQR)</b>	58 (51-65)	0,99 (0,95-1,04)	0,872
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
weiblich	24 (71)	1,50 (0,62-3,66)	0,252
<b>WFNS-Grad, n (%)</b>			
hochgradig (WFNS 4-5)	22 (65)	0,88 (0,37-2,10)	0,467
<b>Lokalisation, n (%)</b>			
vordere Zirkulation	31 (91)	3,13 (0,83-11,10)	0,067
<b>Aneurysmaversorgung, n (%)</b>			
chirurgisches Clipping	6 (18)	0,27 (0,10-0,73)	<b>0,006</b>
<b>Sedierung, n (%)</b>			
volatile Sedierung	17 (50)	0,86 (0,37-1,97)	0,439

### 3.5. Analyse der einzelnen Behandlungstage

Bei der Analyse der einzelnen Behandlungstage wurden insgesamt 1243 postiktale Tage untersucht. Dabei wurden 389 Tage als „volatile Behandlungstage“ und 854 Tage als „intravenöse Behandlungstage“ klassifiziert. An 321 „volatilen Behandlungstagen“ (83 %) wurden die volatilen Agenzien über den gesamten 24-Stunden-Zeitraum verabreicht.

In Abbildung 9 lässt sich das Auftreten von erhöhten TCD-Flussgeschwindigkeiten in den proximalen Gefäßabschnitten der vorderen Zirkulation über die Zeit nach der Blutung nachvollziehen. Hierbei wird unterschieden, ob die Erhöhung an einem „volatilen“ oder „intravenösen Behandlungstag“ auftrat. Behandlungstage, an denen die eingeschlossenen Erkrankten nicht sediert waren, sind in der Graphik nicht aufgeführt.

Am ersten Tag nach der Blutung erhielt keine Person eine volatile Sedierung, weshalb dieser Tag nicht abgebildet ist. An „volatilen Behandlungstagen“ zeigte sich eine zweigipflige Verteilung des Auftretens von erhöhten Flussgeschwindigkeiten mit einem Maximum um den 7. Tag und einem weiteren um den 11. Tag. Zu diesen Zeitpunkten wiesen 45 % (7. Tag) bzw. 41 % (11. Tag) erhöhte TCD-Flussgeschwindigkeiten auf.



**Abbildung 9: Auffällige TCD-Untersuchungen an den Behandlungstagen 2-14. i.v.:** „intravenöser Behandlungstag“, volatil: „volatiler Behandlungstag“. Signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden hervorgehoben.

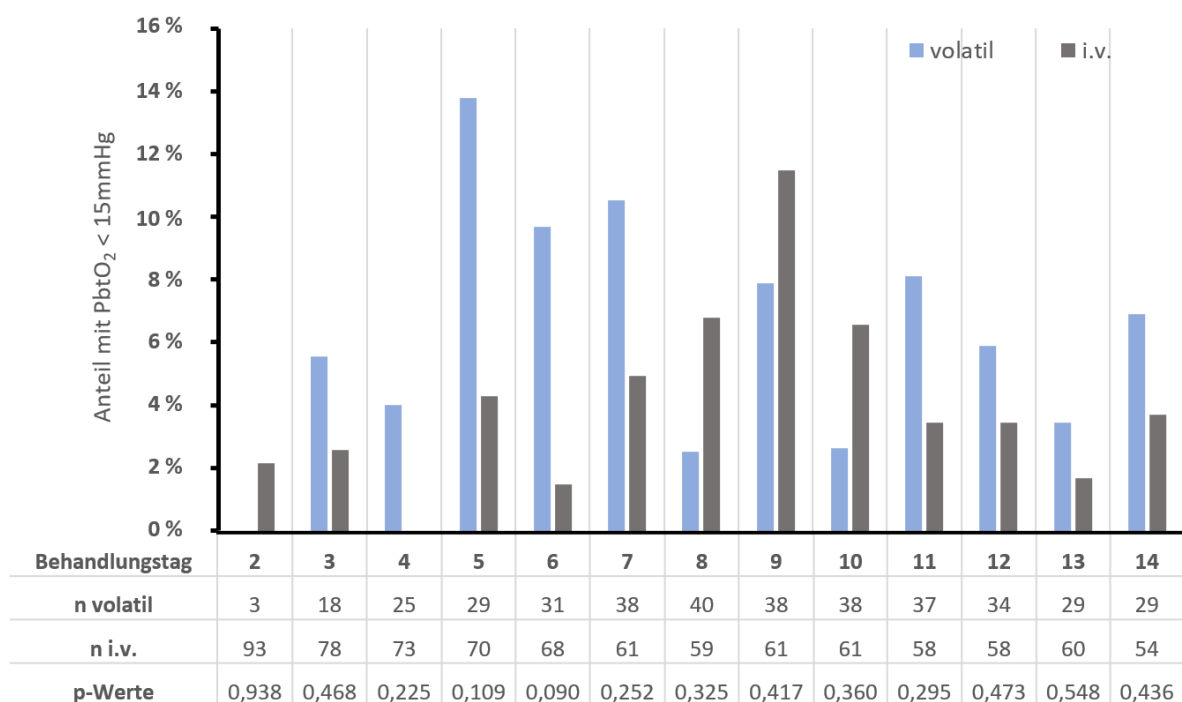
An „intravenösen Behandlungstagen“ fand sich insgesamt seltener eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten.

Das Vorkommen hoher Flussgeschwindigkeiten stieg auch hier im Verlauf und sank gegen Ende wieder ab. Das Maximum wurde am 12. Tag erreicht, an dem 28 % erhöhte Werte aufwiesen.

Erhöhte Flussgeschwindigkeiten > 150 cm/s traten signifikant häufiger an „volatilen Behandlungstagen“ an den Tagen 5 ( $p=0,007$ ), 6 ( $p=0,024$ ), 7 ( $p=0,002$ ), 8 ( $p=0,018$ ) und 11 ( $p=0,012$ ) nach dem Iktus auf.

Analog zur TCD-Flussgeschwindigkeit sind in Abbildung 10 die PbtO<sub>2</sub>-Messungen dargestellt. Bei den „volatilen Behandlungstagen“ zeigte sich ein Maximum am 5. Tag, an dem 14 % einen niedrigen PbtO<sub>2</sub> aufwiesen.

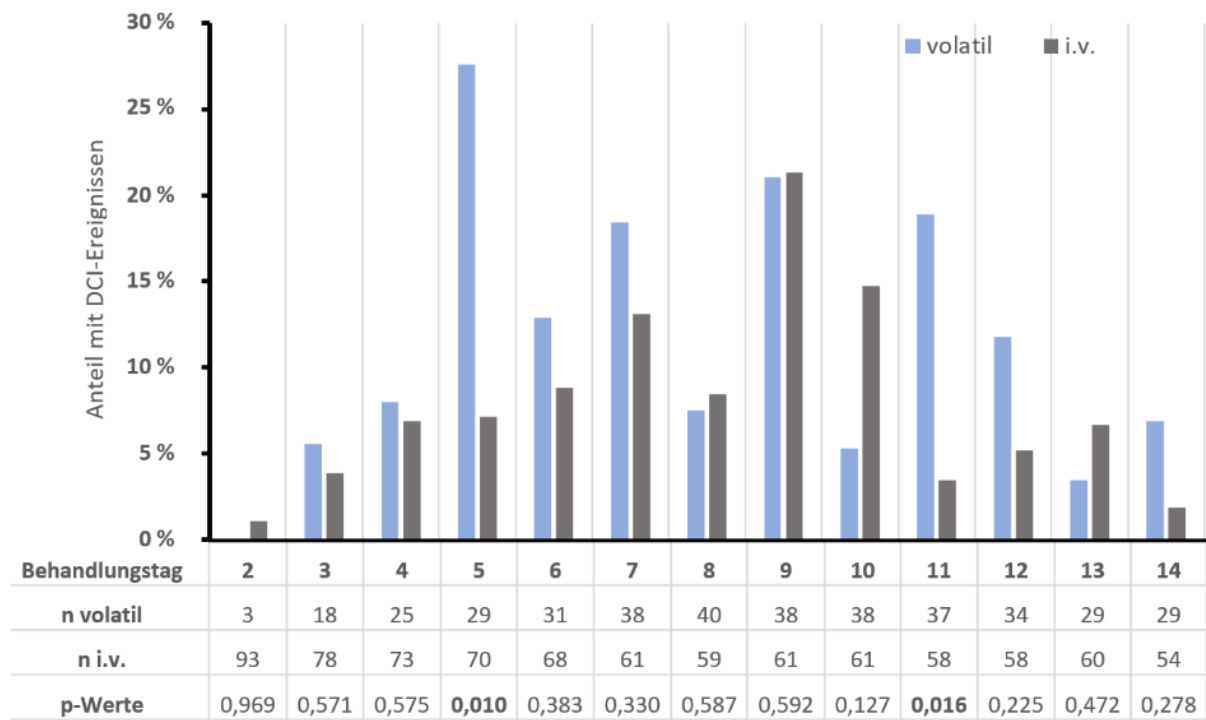
Bei den „intravenöser Behandlungstagen“ wurden bereits ab dem 2. Behandlungstag bei 2 % auffällige Messungen erhoben. Das Maximum lag bei 11 % am 9. Tag. Insgesamt zeigten sich an keinem Behandlungstag signifikante Unterschiede.



**Abbildung 10: Auffällige PbtO<sub>2</sub>-Messungen an den Behandlungstagen 2-14. i.v.: „intravenöser Behandlungstag“, volatil: „volatiler Behandlungstag“.**

Das Auftreten von DCI-Ereignissen an den einzelnen Behandlungstagen in Abhängigkeit vom Sedierungsmodus ist in Abbildung 11 dargestellt. Bei den „volatilen Behandlungstagen“ ereigneten sich viele DCI-Ereignisse an Tag 5 (28 %), Tag 7 (18 %) Tag 9 (21 %) und Tag 11 (19 %).

Bei „intravenösen Behandlungstagen“ kam es bereits am 2. Tag bei 1 % zu einer DCI.

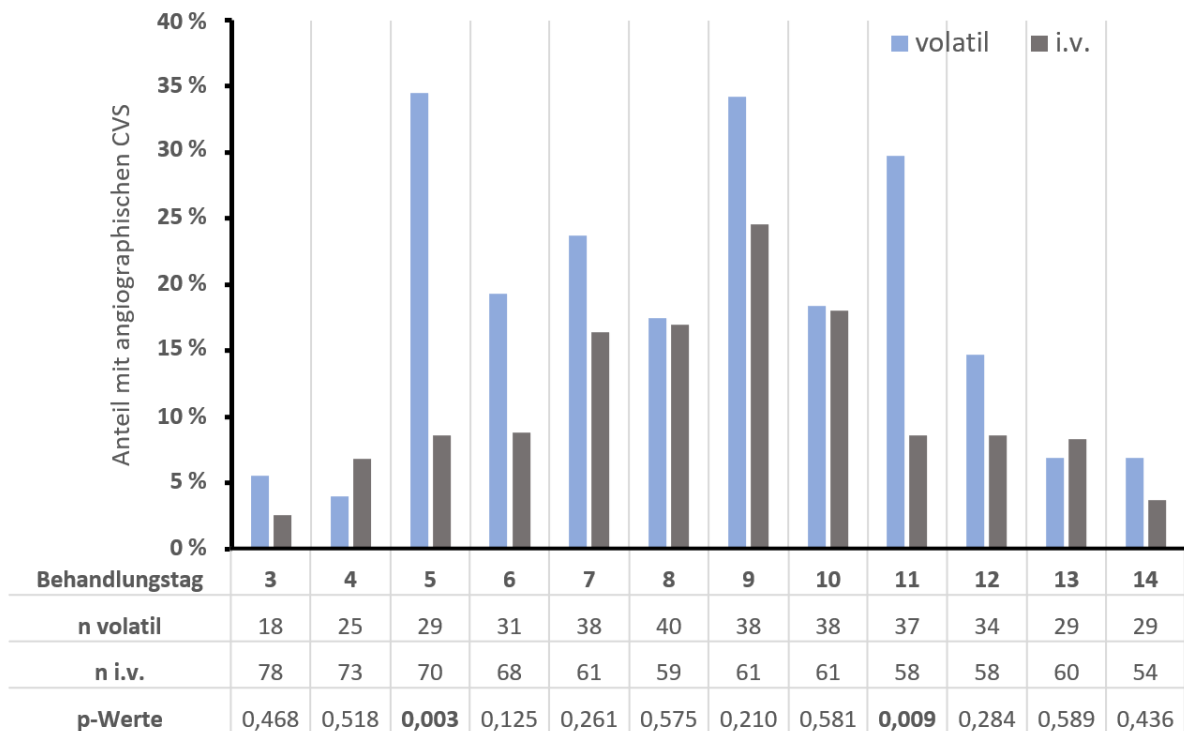


**Abbildung 11: DCI-Ereignisse an den Behandlungstagen 2-14.** i.v.: „intravenöser Behandlungstag“, volatil: „volatiler Behandlungstag“. Signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden hervorgehoben.

Es zeigte sich ein unregelmäßiger Anstieg der DCI-Ereignisse bis Tag 9 mit einem Maximum von 21 % und anschließend ein ungleichmäßiger Abfall der Ereignisse bis 2 % am Ende des Beobachtungszeitraums. Es fand sich eine signifikanter Häufung der funktionellen DCI-Ereignisse an „volatilen Behandlungstagen“ an den Tagen 5 ( $p = 0,010$ ) und 11 ( $p = 0,016$ ).

Schließlich ist in Abbildung 12 die tagesabhängige Analyse der angiographischen CVS gezeigt. Bei den „volatilen Behandlungstagen“ zeigte sich über den Beobachtungszeitraum ein ungleichmäßiger Anstieg bis Tag 9 und ein ebenfalls ungleichmäßiger Abfall bis Tag 14. Viele angiographischen Spasmen ereigneten sich bei „volatilen Behandlungstagen“ an Tag 5 (34 %), Tag 9 (34 %) und Tag 11 (30 %). Bei den „intravenösen Behandlungstagen“ war ein gleichmäßigerer Anstieg und Abfall der Häufigkeiten zu erkennen. An Tag 9 wurde mit 25 %

der größte Anteil angiographischer CVS festgestellt. An den Tagen 5 und 11 unterschieden sich die Gruppen signifikant.



**Abbildung 12: Angiographische Vasospasmen an den Behandlungstagen 2-14.** i.v.: „intravenöser Behandlungstag“, volatil: „volatiler Behandlungstag“. Signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden hervorgehoben.

## 4. Diskussion

Nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung kommt es häufig zwischen dem 4. und 14. Tag nach dem Blutungsereignis zu CVS (ca. 70 % der Fälle), DCI (ca. 30 %) und daraus resultierenden sekundären Infarkten.<sup>6,8,33,94,95</sup>

Diese Komplikationen einer aSAB gehen mit einem schlechteren Outcome und einer eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen einher.<sup>95–98</sup>

Leidtragende einer schwerwiegenden aSAB (WFNS-Grad 4 und 5) oder solche, bei denen es im Verlauf oder während der Aneurysmaversorgung zu Komplikationen gekommen ist, erhalten auf der Intensivstation eine längerfristige Sedierung und Beatmung, um sekundäre Hirnschäden durch Agitationen und ICP-Schwankungen zu verhindern und den Stoffwechsel des Gehirns zu senken.<sup>19,56,58</sup> Hierbei kommen neben etablierten intravenösen Sedativa auch zunehmend volatile Agentien zum Einsatz. Tierexperimentelle und klinische Studien zeigen eine möglicherweise protektive Wirkung von volatilen Sedativa bei einer aSAB im Hinblick auf das Auftreten von CVS, DCI und sekundären Infarkten sowie teilweise auch ein verbessertes neurologisches Outcome.<sup>77,86–88,90,99–101</sup>

In kleineren prospektiven Beobachtungsstudien, welche die Sicherheit einer volatilen Sedierung auf der Intensivstation nach einer aSAB untersucht haben, konnte gezeigt werden, dass eine solche Sedierung grundsätzlich sicher durchführbar zu sein scheint, aber gewisse Nebenwirkungen wie der Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAD) und des zerebralen Perfusionsdrucks, ein Anstieg des Vasopressoren-Bedarfs und das Auftreten einer Hyperkapnie und ICP-Schwankungen zu berücksichtigen sind.<sup>77–79,81,102</sup>

Bisherige klinische Studien, die das Outcome aSAB-Betroffener nach volatiler Sedierung untersucht haben, bezogen sich auf die Sedierung während der Aneurysmaversorgung.<sup>90,99</sup>

Die vorliegende Studie untersucht somit erstmals das Outcome von Betroffenen, die volatile Anästhetika während der Langzeitsedierung auf der Intensivstation erhielten und vergleicht die Ergebnisse mit einer konstant intravenös sedierten Kontroll-Kohorte.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen, was die Outcome-Parameter angiographische CVS, DCI und DCI-assoziierte Infarkte und das funktionelles Outcome nach 3 Monaten angeht.

Generell unterscheiden sich die Gruppen nicht bezüglich klinischer und demographischer Parameter.

#### 4.1. Protektive Wirkung volatiler Sedativa nach aSAB

Sowohl für Sevofluran als auch für Isofluran gibt es mehrere tierexperimentelle Studien, die eine mögliche protektive Wirkung volatiler Sedativa gegen ischämische Hirnschäden nach einer aSAB nahelegen.

Sevofluran konnte im Mausmodell einer aSAB die durch die Blutung ausgelöste Neuroinflammation reduzieren, wirkte antiapoptotisch und führte zu einer signifikanten Verringerung von Vasospasmen in den großen Hirngefäßen sowie zu einer Reduktion von Thrombosen in der Mikrozirkulation.<sup>86,101</sup>

Die antiinflammatorische Wirkung kann am ehesten durch eine verminderte Expression von proinflammatorischen Faktoren wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interleukin-6 erklärt werden. Außerdem zeigte sich eine verminderte Expression der Cyclooxygenase-2, die für die Synthese von Prostaglandinen und Thromboxan benötigt wird.<sup>86,101</sup>

Für Isofluran konnte in mehreren Studien eine Reduktion von CVS, DCI-Ereignissen und Mikrothrombosen sowie ein verbessertes neurologisches Outcome nachgewiesen werden.<sup>88</sup>

*Milner et al.* konnten in einer tierexperimentellen Studie von 2015 die konditionierende Wirkung von Isofluran auf die Beeinflussung des Hypoxie-induzierten Faktors  $1\alpha$  zurückführen.<sup>100</sup> Die Subarachnoidalblutung wurde dabei im Mausmodell durch die Perforation der ACI an der Aufzweigung zur ACA und ACM induziert. Anschließend wurden die Tiere eine Stunde gegenüber Isofluran exponiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten diese Mäuse weniger Hinweise auf sich entwickelnde CVS (mikroskopische Beurteilung des Gefäßdurchmessers der ACM), weniger Mikrothromben (mikroskopische Auswertung von Hirnschnitten nach Fibrinogen-Immunreaktion), eine verbesserte Reaktivität der Mikrogefäße (Visualisierung von Hirnhautarteriolen unter dem Einfluss von Hyperkapnie und Vasodilatoren) und ein besseres neurologisches Outcome (motorische und sensorische Tests). Interessanterweise konnten die Effekte der Konditionierung nur beobachtet werden, wenn die Exposition gegenüber Isofluran innerhalb von 3 Stunden nach der Induktion der Blutung erfolgte. Nach 6 Stunden konnten bereits keine Unterschiede mehr nachgewiesen werden. Diese Beobachtung ist für unsere Studie insofern relevant, da im Rahmen der intensivmedizinischen Sedierung die Umstellung auf volatile Sedativa frühestens ab dem 2. Tag nach Aufnahme und damit wesentlich später erfolgte. Ein therapeutisches Fenster wird auch von *Athiraman et al.* in einer klinischen Studie von 2020 als mögliche Erklärung für das

Ausbleiben einer Verbesserung des Outcomes nach volatiler Sedierung während der Aneurysmaversorgung gesehen.<sup>90</sup>

Die gleiche Arbeitsgruppe konnten 2020 zudem einen weiteren Erklärungsansatz für die protektive Wirkung von Isofluran im Mausmodell liefern.<sup>103</sup> Es konnte nachgewiesen werden, dass es nach der Isofluranexposition zur vermehrten Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase, einem Enzym zur Synthese von Stickstoffmonoxid, einem starken Vasodilatator, kommt.

Auch weitere präklinische Studien konnten einen protektiven Einfluss gegen ischämische Schäden und ein besseres neurologisches Outcome nach dem Kontakt mit Isofluran nachweisen.<sup>82,87</sup>

Unsere Ergebnisse konnten die vielversprechenden Resultate dieser vorklinischen Studien nicht bestätigen. In dem untersuchten Kollektiv schwerer aSAB-Fälle ließ sich in der retrospektiven klinischen Auswertung keine protektive Wirkung einer volatilen Sedierung nachweisen.

#### 4.2. Sicherheit volatiler Sedativa bei aSAB

Schon länger ist bekannt, dass Sevofluran und Isofluran wie intravenöse Sedativa den  $CMRO_2$  senken, aber im Gegensatz zu diesen zu einer Erhöhung des CBF führen.<sup>70,77</sup> Die Steigerung des CBF ist bei drohenden ischämischen Ereignissen nach einer aSAB vorteilhaft, dennoch sollte die Gefahr einer potenziellen ICP-Erhöhung durch ein zunehmendes cerebrales Blutvolumen nicht außer Acht gelassen werden.<sup>77,78</sup>

Volatile Sedativa in der Langzeitsedierung auf der Intensivstation werden in der letzten S3-Leitlinie zur Sedierung in der Intensivmedizin von 2020 als „Off-Label-Use“ aufgeführt.<sup>104</sup> Allerdings ist 2021 eine entsprechende Phase-3 Studie für den Einsatz von Isofluran auf der Intensivstation veröffentlicht worden, und seit September 2022 ist Isofluran zur Sedierung von beatmeten Erwachsenen auf der Intensivstation zugelassen.<sup>105</sup> Die Sicherheit einer volatilen Sedierung auf der Intensivstation bei Personen mit akuten neurovaskulären Erkrankungen wurde in den vergangenen Jahren von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Hierbei handelt es sich zumeist um kleinere prospektive Beobachtungsstudien. Kontrollierte randomisierte Studien im neurointensivmedizinischen Bereich fehlen bislang.

*Bösel et al.* haben 2012 in einer prospektiven Studie an 19 Personen mit zerebrovaskulären Erkrankungen den Einfluss einer volatilen Sedierung mit Isofluran auf die zerebrale Oxygenierung, den Hirndruck und die Zirkulation untersucht.<sup>81</sup> Es wurden 12 Betroffene mit einer intrazerebralen Blutung, 4 mit einer Subarachnoidalblutung und 3 mit ischämischem Schlaganfall eingeschlossen. 6 Stunden vor sowie 6 und 12 Stunden nach der Sedierungsumstellung von intravenös auf volatil wurden die Messungen durchgeführt. Dabei wurde ein Absinken des MAD und damit verbunden des CPP trotz einer Erhöhung der Gabe von Vasopressoren beobachtet. Weder konnte eine Erhöhung der MFV der zerebralen Gefäße mittels TCD noch ein klinisch relevanter Anstieg des ICP festgestellt werden. *Bösel et al.* schließen daraus, dass eine volatile Sedierung mit Isofluran bei akuten zerebrovaskulären Erkrankungen möglich ist, wenn der ICP vor der Sedierungsumstellung allenfalls moderat erhöht ist. Personen mit einem im Vorhinein erhöhten ICP > 25 mmHg wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im Jahr 2015 führten *Purrucker et al.* eine ähnliche klinische Beobachtungsstudie für die Sedierung mit Sevofluran durch.<sup>78</sup> Bei dieser Studie wurden zerebrale und kardiopulmonale Parameter während der Umstellung auf eine volatile Sedierung bei 25 akut neurovaskulär erkrankten Personen untersucht. Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie von *von Bösel et al.* wurde hier bei 8 Personen (32 %) eine kritische Reduktion des MAD oder ein Anstieg des ICP beobachtet, die zum Abbruch der volatilen Sedierung führten. Bei den verbleibenden 17 Erkrankten wurden ähnlich wie bei der früheren Studie ein Absinken des MAD und ein erhöhter Bedarf an Vasopressoren beobachtet. Eine signifikante Veränderung der MFV der zerebralen Gefäße mittels TCD zeigte sich nicht und auch nur ein geringer Anstieg des ICP innerhalb der physiologischen Grenzen.

Auch *Villa et al.* haben im Jahr 2012 die Sicherheit einer Sedierung mit Isofluran sowie den Einfluss der volatilen Sedierung auf den CBF in einer Studie mit 13 Personen mit schwerwiegender aSAB (WFNS-Grad 3-5) untersucht.<sup>77</sup> Es wurden erneut nur Betroffene ohne erhöhten ICP untersucht. Nach der Sedierungsumstellung wurde der CBF mittels Thermodiffusion untersucht. Außerdem wurde mittels TCD die MFV der zerebralen Gefäße gemessen. Dabei wurde gezeigt, dass Isofluran zu einer Erhöhung des regionalen CBF führt. Eine damit im Zusammenhang stehende signifikante Erhöhung des ICP wurde nicht nachgewiesen. Ebenso wenig ein Anstieg der MFV, weswegen *Villa et al.* die CBF-steigernde Wirkung von Isofluran in der Mikrozirkulation vermuteten.

*Ditz et al.* haben 2023 eine prospektive klinische Studie zu den Auswirkungen einer Isofluran Sedierung bei schwerwiegender aSAB (WFNS-Grad 4-5) auf Herz-Kreislauf- und Beatmungsparameter sowie Parameter aus dem invasiven Neuromonitoring veröffentlicht.<sup>79</sup> Bei den eingeschlossenen Personen (n= 11) wurden 3-5 Tage nach der Blutung die Auswirkungen einer Sedierungsumstellung von intravenös auf volatil analysiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei ICP, CPP und PbtO<sub>2</sub>. Allerdings stiegen der Vasopressoren-Bedarf und der Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut signifikant an. Im Hinblick auf die MFV in der TCD-Messung zeigte sich im Vergleich zu den 12 Stunden vor der Sedierungsumstellung eine signifikante Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten nach volatiler Sedierung. *Ditz et al.* schlussfolgern aus dieser Beobachtung, übereinstimmend zu den vorausgegangenen Studien, dass Isofluran die MFV in den großen Hirnbasisarterien, als Ausdruck eines CVS nach einer aSAB, vermutlich nicht relevant beeinflusst.

*Müller et al.* haben kürzlich eine retrospektive Beobachtungsstudie zur balancierten volatilen Sedierung mit Isofluran bei aSAB-Erkrankten durchgeführt.<sup>102</sup> 36 Personen wurden bis zu 6 Tage nach der Initiierung der volatilen Sedierung analysiert. Insgesamt konnte die Sedierung erfolgreich vertieft und der Bedarf an intravenösen Sedativa gesenkt werden. Wie in den vorangegangenen Studien ließ sich nach einer Stunde eine Reduktion des MAD bei gesteigertem Bedarf an Vasopressoren beobachten. Der ICP stieg in diesem Zeitraum nicht signifikant an. In 25 % der Fälle kam es zum Abbruch der volatilen Sedierung, da es im Median nach 30 Stunden zum Anstieg des ICP über 20 mmHg oder zur Hyperkapnie kam. Auch eine signifikante Erhöhung von Leberparametern, Markern für Muskelzellschäden und des Serumharnstoff wurden bei der Studie nach einer sechstägigen Sedierung mit Isofluran gefunden.

Schließlich publizierten *Leppert et al.* eine prospektive Studie mit 19 eingeschlossenen Personen zur Sicherheit einer volatilen Sedierung mit Sevofluran bei aSAB.<sup>80</sup> Bei den überwiegend schwerwiegenden Fällen (74 % mit WFNS-Grad 4-5) wurden 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Sedierungsumstellung relevante Parameter untersucht und verglichen. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich beim ICP, PbtO<sub>2</sub> und im zerebralen Stoffwechsel (Laktat, Pyruvat, Laktat-Pyruvat-Quotient). Dafür sanken erwartungsgemäß der MAD und der CPP, allerdings blieben die Werte im physiologischen Bereich. Die Sedierung mit Sevofluran zeigte im untersuchten Zeitraum keine negativen Folgen. Diese im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Purrucker et al.* stehenden Ergebnisse führen *Leppert et al.* auf andere

Einschlusskriterien bezüglich des ICP zurück, die bei *Purrucker et al.* zum Einschluss von Personen mit einer geringeren zerebralen Compliance geführt haben könnten.<sup>78,80</sup>

Insgesamt suggerieren die angeführten Studien (Tabelle 8), dass eine volatile Sedierung bei aSAB grundsätzlich durchführbar ist, wenn relevante Nebenwirkungen wie ein Anstieg des ICP und eine mögliche Hyperkapnie sowie die Beeinflussung des Atmungssystems und des Kreislaufs berücksichtigt werden. Eine genaue Überwachung der Systemparameter und ein invasives Neuromonitorings mit normwertigen ICP-Werten sollten Voraussetzung für die Anwendung sein. Insgesamt sind aber größere, kontrollierte Studien notwendig, um die sichere Nutzung volatiler Sedativa bei Personen mit aSAB besser beurteilen zu können. Im Median wurden die Personen unserer Kohorte über 7 Tage volatil sediert. Gerade eine so lange Expositionszeit mit Isofluran und Sevofluran sollte weiter untersucht werden, um potenzielle und teilweise beobachtete neurotoxische Wirkungen, die erst mit der Zeit auftreten, zu erkennen.<sup>106,107</sup>

Auch muss genauer geklärt werden, wie sich der CBF während einer aSAB unter dem Einfluss volatiler Sedativa verhält. Nach einer aSAB besteht durch das Risiko für CVS und DCI eine heterogene Gefäßsituation. Es gibt Vermutungen, dass eine durch volatile Sedativa verursachte Vasodilatation nur in gesunden Gefäßsegmenten stattfindet und gut durchblutete Regionen auf Kosten bereits minderperfundierter Hirnareale noch mehr durchblutet werden.<sup>79,107</sup> So könnte es zur Umverteilung des CBF in subkortikale Regionen zu Ungunsten der grauen Substanz kommen.<sup>79,107,108</sup> Dennoch zeigte sich in unserem Studienkollektiv keine negative Beeinflussung von DCI-Ereignissen, sekundären Infarkten oder dem funktionellen Outcome bei Betroffenen mit einer schweren aSAB unter volatiler Sedierung auf der Intensivstation.

**Tabelle 8: Übersicht über Studien zur Sicherheit der volatilen Sedierung bei akuten neurovaskulären Erkrankungen**

Publizierende	Jahr	Studien-Typ	Eingeschlossene	Ergebnisse
Bösel et al. <sup>81</sup>	2012	Prospektive klinische Studie Isofluran auf der Intensivstation bei zerebrovaskulären Erkrankungen	19 Personen (davon 4 mit aSAB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ICP stabil über 12 Stunden</li> <li>– MAP ↓ und CPP ↓ trotz Vasopressoren-Gabe ↑</li> <li>– keine signifikante Veränderung MFV</li> </ul>
Villa et al. <sup>77</sup>	2012	Prospektive klinische Studie 1 Stunde Isofluran	13 Personen mit schwerer aSAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CBF ↑</li> <li>– ICP ↑ (nicht signifikant)</li> </ul>
Purrucker et al. <sup>78</sup>	2015	Klinische Beobachtungsstudie Sevofluran Sedierung auf der Intensivstation bei zerebrovaskulären Erkrankungen	25 Personen (davon 3 mit aSAB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 32 % kritischer MAP ↓ oder ICP ↑ mit Abbruch der volatilen Sedierung</li> </ul>
Ditz et al. <sup>79</sup>	2023	Prospektive klinische Studie Isofluran Sedierung auf der Intensivstation	11 Personen mit schwerer aSAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ICP, CPP, PbtO<sub>2</sub> keine signifikanten Unterschiede nach Sedierungsumstellung</li> <li>– MFV ↑ in TCD</li> <li>– Kohlenstoffdioxidpartialdruck ↑ trotz Anpassung Beatmung</li> <li>– Vasopressoren-Bedarf ↑</li> </ul>
Müller et al. <sup>102</sup>	2023	Retrospektive Beobachtungsstudie Isofluran Sedierung zusätzlich zur intravenösen auf Intensivstation	36 Personen mit schwerer aSAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sedierung vertieft</li> <li>– Propofolbedarf reduziert</li> <li>– MAP ↓ und CPP ↓</li> <li>– Vasopressoren-Bedarf ↑</li> <li>– kein signifikanter Anstieg ICP</li> <li>– 25 % der volatilen Sedierungen vorzeitig abgebrochen: ICP ↑ oder Hyperkapnie</li> <li>– Leberparameter ↑, Marker für Muskelzellschäden ↑ und Serumharnstoff ↑</li> </ul>
Leppert et al. <sup>80</sup>	2024	Prospektive klinische Studie Sedierungsumstellung auf Sevofluran	19 Personen mit schwerer aSAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– keine signifikante Veränderung ICP, PbtO<sub>2</sub>, zerebrales Laktat, zerebrales Pyruvat</li> <li>– MAP ↓ und CPP ↓ (im physiologischen Bereich)</li> </ul>

### 4.3. Klinische Studien zum Outcome nach aSAB und volatiler Sedierung

Auf vorklinische experimentelle Studien, welche einen günstigen Effekt einer volatilen Sedierung auf die Entwicklung von DCI, CVS und das Outcome nach einer aSAB nahelegen, folgten Studien, die diese Effekte beim Menschen untersuchten (Tabelle 9).

*Lee et al.* haben 2018 eine retrospektive Beobachtungsstudie zu diesem Thema veröffentlicht.<sup>109</sup> Es wurde das Outcome von Personen mit aSAB in Abhängigkeit von der Sedierungsart während der Aneurysmaversorgung verglichen. Hierbei wurden in der TCD nachweisbare Gefäßspasmen, Befunde aus der Angiographie und zerebrale Infarkte in den folgenden 14 Tagen nach der Operation untersucht.

50 Personen, die während ihrer Aneurysmabehandlung mit Propofol sediert wurden und 52, die eine volatile Sedierung mit Desfluran erhielten, konnten eingeschlossen werden. Bei Desfluran handelt es sich ebenso wie bei Sevofluran und Isofluran um ein halogeniertes Inhalationsanästhetikum. In der Studie zeigten sich in der Propofol-Gruppe vermehrt erhöhte TCD-Flussgeschwindigkeiten. Beim Outcome auf der Glasgow Outcome Skala nach 3 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig beim Auftreten angiographischer CVS.

*Athiraman et al.* konnten in einer Studie von 2019 erste Hinweise dafür aufzeigen, dass eine volatile Sedierung das Risiko senkt, angiographische CVS zu entwickeln.<sup>99</sup> 119 Betroffene einer aSAB, die während der Aneurysmaversorgung ausschließlich volatil (Sevofluran oder Desfluran) sediert wurden, wurden hinsichtlich des Auftretens von DCI und CVS sowie bezüglich des Outcomes bei Entlassung mit einer Gruppe kombiniert intravenös und volatil sedierter Personen (n= 34) verglichen. Eine Beeinflussung des Outcomes durch die ausschließliche volatile Sedierung ließ sich in den Daten nicht nachweisen. In einer ähnlichen Studie von 2020 mit 390 Eingeschlossenen fanden *Athiraman et al.* weitere Hinweise für eine protektive Wirkung der volatilen Sedierung mit Isofluran, Sevofluran oder Desfluran während der Aneurysmaversorgung auf das nachfolgende Auftreten von CVS und DCI.<sup>90</sup> Ein positiver Effekt auf das Outcomes ließ sich allerdings auch hier nicht nachweisen. Schließlich folgte 2022 aus derselben Arbeitsgruppe eine vergleichende retrospektive Studie.<sup>89</sup> Dabei wurde das Outcome bei Entlassung und das Auftreten von CVS und DCI an 2 Kliniken verglichen, wobei an der einen volatile und an der anderen intravenöse Sedierungen während der Aneurysmaversorgung durchgeführt wurden. Dabei traten in der Gruppe mit volatiler

Sedierung mit Sevofluran oder Desfluran signifikant seltener DCI und CVS auf. Das Outcome bei Entlassung war in beiden Gruppen allerdings nicht unterschiedlich.

Insgesamt zeigen diese klinischen Studien erste vielversprechende Ergebnisse, was die Beeinflussung von DCI und CVS durch eine volatile Sedierung während der Aneurysmaversorgung angeht, dennoch fehlt der Nachweis eines Einflusses auf das Outcome. Verglichen mit unserer Studie war die Expositionszeit gegenüber der volatilen Sedierung wesentlich kürzer, aber deutlich früher im Krankheitsverlauf.

Studien, die das Outcome von aSAB-Betroffenen nach einer volatilen Sedierung auf der Intensivstation untersuchen, gibt es unseres Wissens nach bis jetzt noch nicht. In unserer Studie konnte kein Unterschied des Outcomes im Vergleich zu einer ausschließlich intravenös sedierten Kohorte festgestellt werden. Auch ließ sich kein geringeres Auftreten von DCI und CVS unter volatiler Sedierung nachweisen. Ob dies an einem möglichen therapeutischen Fenster der protektiven Wirkung einer volatilen Sedierung liegt, bleibt retrospektiv unklar. Auch andere Faktoren werden in der untersuchten Kohorte eine Rolle gespielt haben. Bei unserer Studie wurden überwiegend Betroffene mit sehr schweren Krankheitsverläufen untersucht. 67 % der Eingeschlossenen hatten einen WFNS-Grad von 4 oder 5. Andere systemische oder intensivmedizinische Komplikationen könnten das Outcome der Betroffenen beeinflusst haben. Diese potenziellen Einflussgrößen wurden in unserer Studie nicht untersucht.

Ebenso ist es denkbar, dass es in der Gruppe der volatil Sedierte zu einer Selektion von Betroffenen mit schwereren Krankheitsverläufen gekommen ist. In unserer Klinik wird die volatile Sedierung als Zweitlinientherapie insbesondere dann durchgeführt, wenn Nebenwirkungen oder Gewöhnungseffekte der herkömmlichen intravenösen Sedativa auftreten. Komplikationen wie das Auftreten von CVS und DCI könnten die Verantwortlichen dahingehend beeinflusst haben, sich für eine Fortführung oder Vertiefung der Sedierung mit volatilen Anästhetika zu entscheiden.

Insgesamt kam es aber in unserer Studie unter volatiler Sedierung auch nicht zu einer Verschlechterung der neurologischen Komplikationen oder des funktionellen Outcomes. Dies kann als ein weiterer Hinweis für die Sicherheit der volatilen Sedierung bei aSAB-Erkrankten interpretiert werden, der so bisher noch nicht erbracht wurde.

**Tabelle 9: Übersicht über klinische Studien zum Outcome nach aSAB und volatiler Sedierung bei der Aneurysmaversorgung**

Publizierende	Jahr	Studien-Typ	Eingeschlossene	Ergebnisse
Lee et al. <sup>109</sup>	2018	Retrospektive vergleichende Studie Desfluran vs. Propofol bei der Aneurysmaversorgung	102 Personen mit aSAB	– Propofol: MFV ↑ – keine Unterschiede bei Outcome nach 3 Monaten und angiographischem CVS
Athiraman et al. <sup>99</sup>	2019	Retrospektive klinische Studie Sevofluran oder Desfluran bei der Aneurysmaversorgung	157 Personen mit aSAB	– Volatile Sedierung keine Protektion vor DCI – keine Outcome-verbesserung – geringeres Risiko für CVS
Athiraman et al. <sup>90</sup>	2020	Retrospektive klinische Studie Sevofluran oder Desfluran bei der Aneurysmaversorgung	390 Personen mit aSAB	– mögliche protektive Wirkung der volatilen Sedierung auf CVS und DCI – keine Beeinflussung des Outcome bei Entlassung
Athiraman et al. <sup>89</sup>	2022	Retrospektive vergleichende Studie Sevofluran oder Desfluran vs. intravenöse Sedierung bei der Aneurysmaversorgung	385 Personen mit aSAB	– bei volatiler Sedierung seltener DCI und CVS – keine Unterschiede beim Outcome bei Entlassung

#### 4.4. Tagesabhängige Analysen

Das Risiko für DCI und CVS nach einer aSAB zeigt einen typischen zeitlichen Verlauf. Das höchste Risiko für CVS besteht zwischen Tag 4 und 14 nach der Blutung und nimmt in den folgenden Wochen ab.<sup>8,33,110</sup> Das Auftreten einer DCI an einem frühen Zeitpunkt scheint mit einer höheren Mortalität und schwereren Infarkten einherzugehen.<sup>111</sup>

Es besteht die Möglichkeit, dass eine volatile Sedierung sich zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer aSAB unterschiedlich auf die untersuchten Parameter auswirkt. Insgesamt weist unsere Studie keine Verschlechterung des Outcomes oder eine negative Beeinflussung von neurovaskulären Komplikationen durch die volatile Sedierung nach. Dennoch zeigt sich in der tagesabhängigen Analyse an einzelnen Tagen ein häufigeres Auftreten von erhöhten Flussgeschwindigkeiten in der TCD, DCI-Ereignissen und angiographischen CVS an „volatilen Behandlungstagen“. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu vorausgegangenen Studien

und impliziert, dass das Risiko für DCI und CVS unter einer volatilen Sedierung ggf. erhöht und nicht verringert ist.

Es ist allerdings zu bedenken, dass in der volatil sedierten Gruppe der Anteil klinisch schwerwiegender Fälle (WFNS-Grad 4-5) mit 75 % höher ist als in der Kontrollgruppe, auch wenn der Unterschied nicht statistisch signifikant ist ( $p=0,051$ ). Die Schwere der Blutung ist ein Risikofaktor für CVS und DCI und liefert damit eine mögliche Erklärung für den großen Anteil von Personen mit zerebrovaskulären Komplikationen in der volatil sedierten Gruppe.<sup>94,96,97,112</sup> Ebenfalls werden aSAB-Erkrankte, die eine DCI entwickeln aufgrund der Entwicklung dieser Komplikation länger und tiefer sediert. Dann wird unter Umständen häufiger auf eine volatile Sedierung zurückgegriffen, um die Nebenwirkungen einer intravenösen Sedierung zu umgehen (z.B. Gewöhnungseffekt von Midazolam). Dies könnte die Ergebnisse der tagesabhängigen Analyse verzerrt haben. Insgesamt ist unsere Fallzahl vielleicht zu klein, um die Auswirkungen einer volatilen Sedierung zu verschiedenen Zeitpunkten im Untersuchungszeitraum auf die untersuchten Parameter zu beurteilen, und es sind dafür größere Studien notwendig.

#### 4.5. Subgruppenanalyse: frühe volatile Sedierung

Wegen des genannten zeitabhängigen Risikoprofils bei DCI und CVS und den Hinweisen in präklinischen und klinischen Studien auf ein mögliches therapeutisches Fenster in Bezug auf die neuroprotektive und konditionierende Wirkung von volatilen Sedativa, wäre es denkbar, dass eine möglichst frühe Exposition notwendig ist, um einen positiven Effekt auf die in dieser Studie untersuchten Parameter zu erzielen. Allerdings konnten wir auch bei der Subgruppenanalyse der frühen volatilen Sedierung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von DCI und CVS nachweisen. Da in unserer Studie die früheste Umstellung auf eine volatile Sedierung am 2. Tag nach Aufnahme erfolgte, ist es möglich, dass der optimale Zeitpunkt für eine protektive Wirkung gegen CVS und DCI verpasst wurde. Die bisher vorliegenden klinischen Studien untersuchten die volatile Sedierung während der Aneurysmaversorgung, so dass die Exposition hier noch früher nach dem Blutungsereignis stattfand.<sup>89,90,99,109</sup>

#### 4.6. Weitere Folgen einer volatilen Langzeitsedierung

Bei der Nutzung volatiler Sedativa im intensivmedizinischen Bereich sind neben der Patientensicherheit weitere Faktoren zu bedenken. Hierzu gehören potenzielle Gesundheitsrisiken für das Personal der Intensivstation sowie der Einfluss der Gase auf die Erdatmosphäre.

Sowohl Sevofluran als auch Isofluran wirken als Treibhausgase, wobei Isofluran zusätzlich den Ozongehalt der Atmosphäre reduzieren kann. Beide Stoffe verbleiben über 1-6 Jahre in der Umwelt.<sup>113</sup> Eine gewissenhafte Ableitung bzw. Filterung für einen nachhaltigen Einsatz volatiler Sedativa sollte demnach berücksichtigt werden, auch wenn inhalative Sedativa insgesamt nur einen geringen Anteil an allen emittierten Treibhausgasen ausmachen (z.B. 0,1 % im Jahr 2012 in den USA).<sup>113</sup>

Hinsichtlich des Gesundheitsrisikos für das Personal bei volatiler Sedierung auf der Intensivstation besteht bei der beruflichen Exposition mit geringen Gasmengen (< 2 ppm) vermutlich ein nur minimales Gesundheitsrisiko.<sup>114</sup> Es wurden wenige Fälle von allergischen Asthma und Kontaktdermatitis berichtet.<sup>114</sup> Die Gaskonzentration beim Einsatz des Sedaconda ACD-Geräts beträgt im Patientenzimmer ca. 1 ppm und direkt über dem Gerät 5 ppm.<sup>114</sup>

Durch den Einsatz von Restgasfiltern konnte in einer klinischen Studie von 2014 die Gasmenge in der Raumluft weiter gesenkt werden.<sup>115</sup> Ein solcher Filter wurde in dieser Studie bei der volatilen Sedierung ebenfalls eingesetzt.

#### 4.7. Limitationen

Diese Studie besitzt mehrere Limitationen. Zum einen liegt ein retrospektives Studiendesign mit den entsprechenden Begrenzungen vor. Auch das kleine Studienkollektiv mag nicht ausgereicht haben, um ein klares Ergebnis zu den Auswirkungen einer volatilen Sedierung zu erzielen. Zudem ist bei einem so schwerwiegenden Krankheitsbild im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie und der Langzeitbeatmung mit vielen weiteren Komplikationen zu rechnen, die das Outcome der Betroffenen beeinflussen können. Die Studie wurde zudem nur an einem Versorgungszentrum durchgeführt, was die Verallgemeinerung erschwert und die Übertragung auf andere Zentren begrenzt. Es lag kein standardisiertes Studienprotokoll für die Betroffenen vor. Die erhobenen Daten wurden

durch verschiedene an der Versorgung beteiligte Personen dokumentiert. Dokumentationsfehler können retrospektiv nicht mehr ausgeschlossen werden. Übertragungsfehler bei der Datenerhebung aus der Dokumentation sind ebenfalls nicht auszuschließen. Auch ist die Analyse der Behandlungstage, bei nicht auszuschließender Latenz zum Blutungsereignis nicht uneingeschränkt bewertbar. Unsere Untersuchung kann daher nur eine Annäherung darstellen. Es wurde versucht die Vergleichbarkeit dadurch zu verbessern, indem Betroffene, die als Hinweis für eine Latenz initial angiographische CVS zeigten, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Bei der Analyse des Outcomes wäre der weitere Verlauf nach 6 Monaten interessant gewesen, aber leider ließ sich dieser in den dokumentierten Befunden nicht für eine ausreichende Anzahl von Betroffenen nachvollziehen.

Dennoch liefert unsere Studie erste vergleichende Ergebnisse hinsichtlich des Outcomes von Betroffenen einer aSAB, die volatile Anästhetika während der Langzeitsedierung auf der Intensivstation erhielten.

#### 4.8. Ausblick

Auch wenn Interventionsstudien im Intensivmedizinischen Bereich nur schwer umzusetzen sind, ist weitere Forschung nötig, um den genauen Einfluss von volatilen Sedativa auf das Auftreten von DCI und CVS sowie das funktionelle Outcome zu ermitteln. Prospektive Studien, die untersuchen, zu welchem Zeitpunkt, für welche Dauer und in welcher Dosierung eine volatile Sedierung eine protektive Wirkung bei aSAB-Betroffenen ausübt, sind von entscheidender Wichtigkeit. Es sollten daher randomisierte kontrollierte Studien folgen, um den Einfluss einer volatilen Sedierung in der Aneurysmaversorgung oder in der intensivmedizinischen Behandlung auf den weiteren Krankheitsverlauf nach schwergradiger aSAB zu untersuchen.

#### 4.9. Schlussfolgerung

Bei einer Langzeitsedierung mit Isofluran oder Sevofluran während des Aufenthalts auf der Intensivstation bei Betroffenen einer aSAB zeigte sich in unserem Kollektiv eine ähnliche Verteilung von DCI-Ereignissen und DCI-assoziierten Infarkten sowie angiographischen CVS im Vergleich zu einer rein intravenös sedierten Kohorte. Auch das Outcome auf der mRS nach

3 Monaten war in beiden Sedierungsgruppen vergleichbar. Es zeigte sich kein neuroprotektiver Effekt von Isofluran und Sevofluran in unseren Ergebnissen. Ob ein solcher Effekt bei diesem, in der Klinik so komplexen Krankheitsbild vorhanden ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Dennoch erbrachte unsere Studie erste wertvolle Ergebnisse und bestätigt vorausgegangene Studien zur sicheren Langzeitanwendung volatiler Sedativa bei Betroffenen einer aSAB an.

## 5. Zusammenfassung

Im Krankheitsverlauf nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) kommt es häufig zu neurovaskulären Komplikationen wie zerebralen Vasospasmen (CVS), verzögerten zerebralen Ischämien (DCI) und sekundären Hirninfarkten, die das Outcome der Betroffenen maßgeblich verschlechtern können. Das Risiko für diese Komplikationen folgt einem typischen Zeitverlauf und ist in den ersten 2 Wochen nach der Ruptur am höchsten. Bei Betroffenen, die bei der Aufnahme einen schlechten neurologischen Status vorweisen, ist eine längerfristige Sedierung und Beatmung zur Vermeidung sekundärer Hirnschäden notwendig.

Experimentelle Studien weisen auf eine potenzielle protektive und konditionierende Wirkung von volatilen Sedativa gegen neurovaskuläre Komplikationen nach aSAB hin. Klinische Studien, die die Auswirkungen einer volatilen Sedierung auf das Outcome der Betroffenen untersuchen, bezogen sich bisher ausschließlich auf die Anwendung während der Aneurysmaversorgung.

Diese retrospektive, monozentrische Studie untersucht erstmals, ob sich das Auftreten von verzögerten zerebralen Komplikationen bei Betroffenen, die volatile Sedativa im Rahmen der Intensivsedierung erhielten, signifikant von einer Kontrollgruppe mit ausschließlicher intravenöser Sedierung unterscheidet. Es wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten und ein schlechtes funktionelles Outcome 3 Monaten nach Entlassung zu analysieren. Zudem erfolgte eine Auswertung hinsichtlich eines potenziellen zeitlichen Zusammenhangs der Sedierungsart und dem Auftreten von aSAB-assoziierten Komplikationen an den postiktalen Behandlungstagen.

99 Betroffene einer aSAB konnten insgesamt eingeschlossen werden, wobei 47 ausschließlich intravenös und 52 zumindest zwischenzeitlich volatil sediert wurden. In der Analyse der Behandlungstage zeigt sich ein Trend zu mehr DCI- und CVS-Ereignissen bei einer volatilen Sedierung. Im direkten Vergleich der Patientengruppen (mit bzw. ohne volatile Sedierung im Behandlungsverlauf) zeigten sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen, was die Outcome-Parameter angiographische CVS, DCI und DCI-assoziierte Infarkte sowie das funktionelle Outcome nach 3 Monaten angeht.

## VI. Anhang

**Tabelle 10: Subgruppenanalyse einer frühen volatilen Sedierung im Vergleich zur restlichen Kohorte, die Sedierungsumstellung in dieser Subgruppe erfolgte an Tag 2-4**

	gesamte Kohorte (n= 99)	frühe volatile Sedierung (n= 26)	keine frühe volatile Sedierung (n= 73)	p-Wert
<b>WFNS-Grad</b>				
niedrig- bis mittelgradig (WFNS 1-3)	33 (33)	6 (23)	27 (37)	0,147
hochgradig (WFNS 4-5)	66 (67)	20 (77)	46 (63)	
<b>Fisher-Grad</b>				
2	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0,518
3	28 (28)	6 (23)	22 (30)	
4	69 (70)	20 (77)	49 (67)	
<b>Aneurysmalokalisation, n (%)</b>				
anteriore Zirkulation	81 (82)	22 (85)	59 (81)	0,459
posteriore Zirkulation	18 (18)	4 (15)	14 (19)	
<b>Aneurysmaversorgung, n (%)</b>				
chirurgisches Clipping	35 (35)	9 (35)	26 (36)	0,563
endovaskuläres Verfahren	64 (65)	17 (65)	47 (64)	
<b>Angiographische CVS, n (%)</b>				
nein	42 (42)	11 (42)	31 (42)	0,588
ja	57 (58)	15 (58)	42 (58)	
<b>Auftreten von DCI, n (%)</b>				
nein	47 (47)	11 (42)	36 (49)	0,351
ja	52 (53)	15 (58)	37 (51)	
<b>DCI-assoziiertes Infarkt, n (%)</b>				
nein	65 (66)	19 (73)	46 (63)	0,248
ja	34 (34)	7 (27)	27 (37)	
<b>Persistierender Hydrozephalus, n (%)</b>				
nein	59 (60)	16 (62)	43 (59)	0,502
ja	40 (40)	10 (38)	30 (41)	
<b>Funktionelles Outcome nach 3 Monaten, n (%)</b>				
günstiges Outcome (mRS 0-3)	26 (26)	4 (15)	22 (30)	0,130
ungünstiges Outcome (mRS 4-6)	72 (73)	21 (81)	51 (70)	
<b>Intrahospitale Mortalität, n (%)</b>				
nein	84 (85)	21 (81)	63 (86)	0,349
ja	15 (15)	5 (19)	10 (14)	

## VII. Literaturverzeichnis

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl* 2007; 369: 306–318.
2. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Contin Minneap Minn* 2018; 24: 1623–1657.
3. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res* 2021; 12: 428–446.
5. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 50.
6. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19: 50.
7. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251–256.
8. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017; 377: 257–266.
9. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery* 2007; 61: 1131–1137; discussion 1137-1138.
10. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355–369.
11. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1365–1372.

12. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, Dewan MC, Rattani A, Baticulon R, Kato Y, Azevedo-Filho H, Morcos JJ, Park KB. Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. *World Neurosurg* 2018; 115: 430-447.e7.
13. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711-1737.
14. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K-I, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2007; 16: 25-29.
15. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
16. Karhunen V, Bakker MK, Ruigrok YM, Gill D, Larsson SC. Modifiable Risk Factors for Intracranial Aneurysm and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e022277.
17. 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 JJ, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023; 54: e314-e370.

18. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35: 803–824.
19. Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA, Hanley DF. Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 1995; 23: 2038–2053.
20. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl* 1974; 2: 81–84.
21. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979; 28: 13–16.
22. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14–20.
23. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68: 985–986.
24. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2013; 35: 93–112.
25. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K, Mull M, Thron A. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004; 46: 427–434.
26. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1–9.
27. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 2006; 59: 21–27; discussion 21–27.

28. 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: 337–341.
29. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Dringer 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: 2391–2395.
30. 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: 1527–1534.
31. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008; 109: 1052–1059.
32. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 44–58.
33. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, Menon DK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1343–1353.
34. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 919–923.

35. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* 2012; 109: 315–329.
36. Leng LZ, Fink ME, Iadecola C. Spreading depolarization: a possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2011; 68: 31–36.
37. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm—a clinical review. *Br J Neurosurg* 1995; 9: 403–412.
38. Toda N, Shimizu K, Ohta T. Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. *J Neurosurg* 1980; 53: 312–322.
39. 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: 1621–1627.
40. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28: 660–664.
41. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Connolly ES, 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: 211–240.
42. 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, Perez Barcena J, Robertson C, Ronne-Engström E, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Belli A, Carpenter TA, Coles JP, Czosnyka M, Dizdar N, Goodman JC, Gupta AK, Nielsen TH, Marklund N, Montcriol 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: 1517–1528.
43. Frontera J, Ziai W, O’Phelan K, Leroux PD, Kirkpatrick PJ, Diringner MN, Suarez JJ, Second Neurocritical Care Research Conference Investigators. Regional brain monitoring in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care* 2015; 22: 348–359.
  44. Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, Koliass A, Meyfroidt G, Robba C, Stocchetti N, Chesnut R. Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1471–1481.
  45. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000277.
  46. Moppett IK, Mahajan RP. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2004; 93: 710–724.
  47. Malinova V, Dolatowski K, Schramm P, Moerer O, Rohde V, Mielke D. Early whole-brain CT perfusion for detection of patients at risk for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2016; 125: 128–136.
  48. Ditz C, Hartlieb M, Neumann A, Machner B, Schacht H, Krajewski KL, Leppert J, Tronnier VM, Küchler J. Routine use of perfusion computed tomography for the detection of delayed cerebral ischemia in unconscious patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163: 151–160.
  49. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, Vergouwen MDI. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 200–207.
  50. Heit JJ, Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke* 2016; 47: 1153–1158.

51. Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, Sanelli PC. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging Med* 2011; 3: 287–297.
52. Dolatowski K, Malinova V, Frölich AMJ, 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: 1881–1889.
53. Othman AE, Afat S, Nikoubashman O, Müller M, Schubert GA, Bier G, Brockmann MA, Wiesmann M, Brockmann C. Volume perfusion CT imaging of cerebral vasospasm: diagnostic performance of different perfusion maps. *Neuroradiology* 2016; 58: 787–792.
54. Loan JJM, Wiggins AN, Brennan PM. Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *Br J Neurosurg* 2018; 32: 157–164.
55. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Lawton MT, Hetts SW. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1911–1916.
56. 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 Lond Engl* 2016; 20: 128.
57. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care Lond Engl* 2008; 12 Suppl 3: S4.
58. Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002; 24 Suppl 1: S47-57.
59. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 95–106.

60. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1539–1558.
61. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 339–344.
62. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997; 15: 357–365.
63. Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J. State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24: 535–544.
64. Misra S, Koshy T. A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa(®) device. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 518–523.
65. Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device ‘AnaConDa’ for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 595–604.
66. Olsen RW. GABAA Receptor: Positive and Negative Allosteric Modulators. *Neuropharmacology* 2018; 136: 10–22.
67. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA. Inhalation Anesthesiology and Volatile Liquid Anesthetics: Focus on Isoflurane, Desflurane, and Sevoflurane. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2005; 25: 1773–1788.
68. Schlünzen L, Cold GE, Rasmussen M, Vafae MS. Effects of dose-dependent levels of isoflurane on cerebral blood flow in healthy subjects studied using positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 306–312.
69. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91: 677–680.

70. Oshima T, Karasawa F, Okazaki Y, Wada H, Satoh T. Effects of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen in human beings: a comparison with isoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 543–547.
71. Deile M, Damm M, Heller AR. Inhalative Anästhetika. *Anaesthesist* 2013; 62: 493–504.
72. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 331–348.
73. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325–332.
74. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 13–26.
75. Bomberg H, Meiser F, Daume P, Bellgardt M, Volk T, Sessler DI, Groesdonk HV, Meiser A. Halving the Volume of AnaConDa: Evaluation of a New Small-Volume Anesthetic Reflector in a Test Lung Model. *Anesth Analg* 2019; 129: 371–379.
76. Sackey PV, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32: 2241–2246.
77. Villa F, Iacca C, Molinari AF, Giussani C, Aletti G, Pesenti A, Citerio G. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Crit Care Med* 2012; 40: 2797–2804.
78. Purruicker JC, Renzland J, Uhlmann L, Bruckner T, Hacke W, Steiner T, Bösel J. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa®: an observational study. *Br J Anaesth* 2015; 114: 934–943.
79. Ditz C, Baars H, Schacht H, Jan L, Smith E, Tronnier VM, Küchler J. Volatile sedation with isoflurane in neurocritical care patients after poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2023; S1878-8750(23)00170–5.

80. Leppert J, Küchler J, Wagner A, Hinselmann N, Ditz C. Prospective Observational Study of Volatile Sedation with Sevoflurane After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using the Sedaconda Anesthetic Conserving Device. *Neurocrit Care*. Epub ahead of print 14 March 2024. DOI: 10.1007/s12028-024-01959-7.
81. Bösel J, Purruicker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Pérez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W, Steiner T. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa<sup>®</sup>): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1955–1964.
82. Zhao P, Peng L, Li L, Xu X, Zuo Z. Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Anesthesiology* 2007; 107: 963–970.
83. Wang L, Traystman RJ, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as preconditioning agents in ischemic brain. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 104–110.
84. Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1108–1128.
85. Yu Q, Wang H, Chen J, Gao Y, Liang W. Neuroprotections and mechanisms of inhalational anesthetics against brain ischemia. *Front Biosci Elite Ed* 2010; 2: 1275–1298.
86. Jayaraman K, Liu M, Zipfel GJ, Athiraman U. Sevoflurane and Desflurane Exposures Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Confer Multifaceted Protection against Delayed Cerebral Ischemia. *Biomedicines* 2021; 9: 820.
87. Athiraman U, Liu M, Jayaraman K, Yuan J, Mehla J, Zipfel GJ. Anesthetic and subanesthetic doses of isoflurane conditioning provides strong protection against delayed cerebral ischemia in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Brain Res* 2021; 1750: 147169.

88. Athiraman U, Zipfel GJ. Role of Anesthetics and Their Adjuvants in Neurovascular Protection in Secondary Brain Injury after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 6550.
89. Athiraman U, Lele AV, Karanikolas M, Dhulipala VB, Jayaraman K, Fong C, Kentner R, Sheolal R, Vellimana A, Gidday JM, Dhar R, Zipfel GJ. Inhalational Versus Intravenous Anesthetic Conditioning for Subarachnoid Hemorrhage-Induced Delayed Cerebral Ischemia. *Stroke* 2022; 53: 904–912.
90. Athiraman U, Dhar R, Jayaraman K, Karanikolas M, Helsten D, Yuan J, Lele AV, Rath GP, Tempelhoff R, Roth S, Zipfel GJ. Conditioning Effect of Inhalational Anesthetics on Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2020; 88: 394–401.
91. Sturesson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G. Anaesthetic conserving device AnaConDa: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth* 2014; 113: 508–514.
92. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200–215.
93. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607.
94. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen W-D, Kaier K, Taschner C, Weyerbrock A, Van Velthoven V. Early identification of individuals at high risk for cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the BEHAVIOR score. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 1587–1592.
95. Wong GKC, Nung RCH, Sitt JCM, Mok VCT, Wong A, Ho FLY, Poon WS, Wang D, Abrigo J, Siu DYW. Location, Infarct Load, and 3-Month Outcomes of Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2015; 46: 3099–3104.

96. Burth S, Meis J, Kronsteiner D, Heckhausen H, Zweckberger K, Kieser M, Wick W, Ulfert C, Möhlenbruch M, Ringleb P, Schönenberger S. Outcome analysis for patients with subarachnoid hemorrhage and vasospasm including endovascular treatment. *Neurol Res Pract* 2023; 5: 57.
97. Raatikainen E, Vahtera A, Kuitunen A, Junntila E, Huhtala H, Ronkainen A, Pyysalo L, Kiiski H. Prognostic value of the 2010 consensus definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2021; 420: 117261.
98. Chalet F-X, Briasoulis O, Manalastas EJ, Talbot DA, Thompson JC, Macdonald RL. Clinical Burden of Angiographic Vasospasm and Its Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurol Ther* 2023; 12: 371–390.
99. Athiraman U, Aum D, Vellimana AK, Osbun JW, Dhar R, Tempelhoff R, Zipfel GJ. Evidence for a conditioning effect of inhalational anesthetics on angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2019; 1–7.
100. Milner E, Johnson AW, Nelson JW, Harries MD, Gidday JM, Han BH, Zipfel GJ. HIF-1 $\alpha$  Mediates Isoflurane-Induced Vascular Protection in Subarachnoid Hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 325–337.
101. Xing W, Zhao J, Liu J, Liu Z, Chen G. The protective effects of sevoflurane on subarachnoid hemorrhage. *Med Gas Res* 2024; 14: 1–5.
102. Müller MB, Terpolilli NA, Schwarzmaier SM, Briegel J, Hüge V. Balanced volatile sedation with isoflurane in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a retrospective observational study. *Front Neurol* 2023; 14: 1164860.
103. Athiraman U, Jayaraman K, Liu M, Giri T, Yuan J, Zipfel GJ. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Isoflurane Conditioning-Induced Neurovascular Protection in Subarachnoid Hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017477.
104. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie

2020), <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html> (2020, Zugriff am 27 September 2022).

105. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, Schwarzkopf K, Knafelj R, Faltlhauser A, Thal SC, Soukup J, Kellner P, Drüner M, Vogelsang H, Bellgardt M, Sackey P, Sedaconda study group. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1231–1240.
106. Fugate JE, Burns JD, Wijdicks EFM, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg* 2010; 111: 1520–1524.
107. Maas AIR, Stocchetti N. Beware of the Nottingham sheriff when manipulating cerebral blood flow in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2012; 40: 2907–2908.
108. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Messeter K, Asgeirsson B, Uski T. Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 359–366.
109. Lee JW, Woo JH, Baik HJ, Kim DY, Chae JS, Yang NR, Seo EK. The effect of anesthetic agents on cerebral vasospasms after subarachnoid hemorrhage: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11666.
110. Harders AG, Gilsbach JM. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1987; 66: 718–728.
111. 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: 735–743.

112. Whittle C, Hollingworth MA, Dulhanty L, Patel HC. What are the predictors of delayed cerebral ischaemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? An up-to-date systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2023; 165: 3643–3650.
113. Varughese S, Ahmed R. Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesth Analg* 2021; 133: 826–835.
114. Herzog-Niescery J, Seipp H-M, Weber TP, Bellgardt M. Inhaled anesthetic agent sedation in the ICU and trace gas concentrations: a review. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 667–675.
115. González-Rodríguez R, Muñoz Martínez A, Galan Serrano J, Moral García MV. Health worker exposure risk during inhalation sedation with sevoflurane using the (AnaConDa®) anaesthetic conserving device. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014; 61: 133–139.

## Danksagung

Herzlichster Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. med. habil. Claudia Ditz, PD Dr. med. habil. Jan KÜchler und Prof. Dr. med. Björn Machner für die Möglichkeit an diesem Projekt zu arbeiten, die großartige persönliche Betreuung, die immer schnelle Erreichbarkeit bei Problemen und die direkte Unterstützung.

Für die Gelegenheit zur Promotion in der Klinik für Neurochirurgie des UKSH Lübeck danke ich Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Prof. Dr. med. Jan Gliemroth und Prof. Dr. med. Naureen Keric.

Schließlich möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und allen anderen danken, die mich in der Zeit der Promotion (und sonst auch) motiviert und unterstützt haben.