

**Aus der Abteilung für Neurochirurgie
des Zentrums Neurologische Medizin
im Fachbereich Medizin der Universität Göttingen**

**„Zerebrale Perfusion in der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
– Einsatz der CT-Perfusion für die Erfassung der frühen Hirnschädigung und der
verzögerten zerebralen Ischämie“**

**Habilitationsschrift
(kumulatives Verfahren)
zur Erlangung der Venia Legendi
am Fachbereich Medizin
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

von

Vesna Malinova

Göttingen 2019

Diese kumulative Schrift gründet sich auf folgende Originalarbeiten:

1. **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 125:128-136, 2016 IF 4.059
2. **Malinova V**, Tsogkas I, Behme D, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D:
Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion.
Neurosurg Rev doi: 10.1007/s10143-019-0182-8 2019 IF 2.255
3. **Malinova V**, Iliev B, Tsogkas I, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D:
Assessment of tissue permeability after subarachnoid hemorrhage by early CT perfusion as a surrogate marker for early brain injury.
J Neurosurg 23:1-6, 2019 IF 4.318

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellen-, Graphiken- und Abbildungsverzeichnis	5
<u>1.</u> Einleitung	6
1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung.....	6
1.2. Zerebrale Vasospasmen und verzögerte zerebrale Ischämie.....	7
1.3. Veränderungen der zerebralen Perfusion und frühe Hirnschädigung.....	7
1.4. Diagnostik von verzögerter zerebraler Ischämie	9
1.5. CT-Perfusion	12
1.6. Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie.....	12
<u>2.</u> Zielsetzung	17
<u>3.</u> Material und Methoden	18
3.1. Frühe CT-Perfusion zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für verzögerte zerebrale Ischämie nach Subarachnoidalblutung.....	18
3.2. Definition der Grenzwerte zur Vorhersage der verzögerten zerebralen Ischämie nach Subarachnoidalblutung mithilfe der CT-Perfusion.....	19
3.3. Evaluation der Gewebepерmeabilität mithilfe der CT-Perfusion	21
<u>4.</u> Ergebnisse	23
4.1. Frühe CT-Perfusion zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für verzögerte zerebrale Ischämie nach Subarachnoidalblutung.....	23
4.2. Definition der Grenzwerte zur Vorhersage der verzögerten zerebralen Ischämie nach Subarachnoidalblutung mithilfe der CT-Perfusion.....	27
4.3. Evaluation der Gewebepерmeabilität mithilfe der CT-Perfusion	29
<u>5.</u> Diskussion.....	30
5.1. CT-Perfusion zur Vorhersage von verzögerter zerebraler Ischämie.....	30
5.2. CT-Perfusion zur Erfassung der frühen Hirnschädigung	33
<u>6.</u> Zusammenfassung	36
<u>7.</u> Literaturverzeichnis	37
<u>8.</u> Danksagung.....	47

Abkürzungsverzeichnis

aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CCT	zerebrale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	CT Angiographie
CTP	CT Perfusion
DCI	Delayed cerebral ischemia
DINDs	Delayed ischemic neurological deficits
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early brain injury
ICP	Intrakranieller Druck
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean transit time
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxid-Synthase
OR	Odds ratio
SPECT	Single-photon Emissions Computertomographie
PMB	Permeabilität
ROI	Region of interest
SAB	Subarachnoidalblutung
TCD	Transkranielle Doppler Sonographie
TOF	Time-of-flight
TTD	Time to drain
TTP	Time to peak
TTS	Time to start
VOI	Voxel of interest

Tabellen-, Graphiken- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Grenzwerte der CT-Perfusionsparameter für die Vorhersage von verzögerter zerebraler Ischämie

Graphik 1. Beispiel der quantitativen Analyse der computertomographischen Perfusionsparameter mit den markierten zu untersuchenden Volumina (linke Seite) und den dazugehörigen berechneten Perfusionsparameter (Tabelle rechts oben) sowie der Kurve des Kontrastmittels „first pass“ durch das definierte Hirnareal (rechts unten)

Graphik 2. Beispiel eines markierten Hirnareals (grün-gelb) mit gesteigerter Gewebepерmeabilität in einer farbmarkierten Mappe aus dem computertomographischen Perfusionsvolumendatensatz zur Darstellung der Permeabilität

Graphik 3. Gegenüberstellung der Patientenzahl mit Perfusionsdefiziten (roter und blauer Balken links) und der Patientenzahl ohne Perfusionsdefizite (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der Patientenzahl mit verzögerten neurologischen Defiziten (roter Balken rechts und links) und mit der Patientenzahl ohne verzögerte neurologische Defizite (blauer Balken rechts und links)

Graphik 4. Gegenüberstellung der Patientenzahl mit Perfusionsdefiziten (roter und blauer Balken links) und der Patientenzahl ohne Perfusionsdefizite (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der Patientenzahl mit verzögerten Infarkten (roter Balken rechts und links) und mit der Patientenzahl ohne verzögerte Infarkte (blauer Balken rechts und links)

Graphik 5. Ergebnisse der ROC-Analyse: Parallele Darstellung der individuellen ROC-Kurven zu jedem einzelnen Perfusionsparameter (CBF = blaue Kurve, CBV = grüne Kurve, MTT = orangene Kurve, TTD grüne gestrichelte Kurve, TTP lila gestrichelte Kurve und TTS ockerfarbige Kurve) im Vergleich, wobei auf der Ordinatenachse die Sensitivität und auf der Abszissenachse 100-Spezifität in % dargestellt sind

Graphik 6. Gegenüberstellung der prozentuelle Patientenanteil mit gesteigerter Permeabilität (roter und blauer Balken links) und der prozentuelle Patientenanteil mit normaler Permeabilität (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der prozentuellen Patientenanteil mit verzögerter zerebraler Ischämie (roter Balken rechts und links) und mit der prozentuellen Patientenanteil ohne verzögerte zerebrale Ischämie (blauer Balken rechts und links)

Abbildung 1. Beispiel von territorialen Perfusionsdefiziten in der computertomographischen Perfusionsbildgebung im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media rechts, dargestellt auf den berechneten farbkodierten Mappen für jeden einzelnen Perfusionsparameter (A), Beispiel von nicht-territorialen Perfusionsdefiziten beidseits, dargestellt auf den berechneten farbkodierten Mappen für jeden einzelnen Perfusionsparameter (B)

1. Einleitung

1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Die Ruptur eines Aneurysmas der zerebralen Arterien ist in 85% der Fälle die Ursache einer spontanen Subarachnoidalblutung (aneurysmatische Subarachnoidalblutung = aSAB). Die aSAB tritt mit einer jährlichen Inzidenz von 3 bis 23 pro 100000 Einwohner auf, die abhängig von der jeweils untersuchten Population variieren kann, wobei die Inzidenz in Japan und Skandinavien im Vergleich zum restlichen Europa und Nordamerika höher und in Süd- und Zentralamerika niedriger ist (**Stegmayr et al. (2004); Mackey et al. (2016)**). Die frühzeitige Versorgung des Aneurysmas innerhalb von 72 Stunden (**Kassell et al. (1990a) und (1990b)**), die Fortschritte der intensivmedizinischen Therapie sowie die frühzeitige Erkennung und effektive Behandlung von Komplikationen haben in den letzten Dekaden zur Reduktion der Letalität der aSAB von 50% auf ca. 35% geführt. Allerdings ist die aSAB weiterhin mit einer hohen Morbidität assoziiert, sodass nur etwa 30% der Patienten nach dieser Erkrankung in der Lage sind wieder ein selbständiges Leben zu führen (**Petridis et al. (2017)**). Der Krankheitsausgang ist einerseits durch die Schwere der Blutung und andererseits durch pathophysiologische Prozesse, die innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Blutungsereignis auftreten können, determiniert. Das Auftreten von verzögerten Ischämien (delayed cerebral ischemia = DCI) wird hierbei als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei den das Blutungsereignis überlebenden Patienten angesehen (**Galea et al. (2017)**). Die DCI nach aSAB kann reversibel sein, die mit der Ischämie einhergehenden Symptome sind dann transient. Die Ischämie kann aber auch in einen Infarkt mit irreversiblen neurologischen Defiziten einmünden. Die DCI stellt somit ein potentiell therapeutisch beeinflussbarer prognostischer Parameter nach der aSAB dar. Voraussetzung ist die frühzeitige Detektion und Initiierung einer effektiven Therapie. Über viele Jahre wurde hauptsächlich das Auftreten zerebraler Vasospasmen für die Entstehung der DCI verantwortlich gemacht. Experimentelle Studien in den letzten Jahren haben allerdings pathophysiologische Prozesse identifiziert, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aneurysma-Ruptur ablaufen und als frühe Hirnschädigung (early brain injury = EBI) zusammengefasst werden.

Die genaue klinische Relevanz dieser Prozesse ist noch nicht endgültig geklärt, es wird allerdings vermutet, dass diese mit dem Auftreten von DCI und somit mit der Prognose der Patienten zusammenhängen. Sowohl die DCI als auch EBI stehen daher im Fokus der aktuellen aSAB-Forschung.

1.2. Zerebrale Vasospasmen und verzögerte zerebrale Ischämie

Zerebrale Vasospasmen sind Konstriktionen der zerebralen Arterien, die in bis zu 70% der Fälle nach einer aSAB mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) diagnostiziert und als angiographische Vasospasmen bezeichnet werden. Erstmals wurde 1951 vom zerebralen Vasospasmus im Kontext der aSAB berichtet (**Ecker und Riemenschneider (1951)**). Wie bereits erwähnt, wurde das Auftreten zerebraler Vasospasmen lange als Hauptursache von verzögerten ischämischen Komplikationen nach aSAB angesehen. Heute wissen wir, dass die verzögerten ischämischen Komplikationen nach aSAB eine multifaktorielle Genese haben und der zerebrale Vasospasmus hierbei lediglich einen Faktor darstellt. Zerebrale Vasospasmen und verzögerte zerebrale Ischämie können sowohl zusammen als auch unabhängig voneinander auftreten. In etwa der Hälfte der Patienten verläuft der Vasospasmus klinisch stumm. In der anderen Hälfte geht dieser mit dem Auftreten verzögerter ischämischer neurologischer Defizite (delayed ischemic neurological deficits = DINDs) einher und wird als symptomatischer Vasospasmus bezeichnet (**Mijiti et al. (2016); Crowley et al. (2011)**). Die klinischen Symptome, die als DINDs erfasst werden, bestehen einerseits aus fokalen neurologischen Defiziten (Hemiparese, Aphasie), andererseits kommt es häufig zu fluktuierenden Bewusstseinsstörungen (**Vergouwen et al., 2010**).

Es handelt sich insbesondere bei Vasospasmus-assoziierten Bewusstseinsstörungen um eine Ausschlussdiagnose; andere mögliche Ursachen einer Bewusstseinsstörung wie epileptische Anfälle, Hydrozephalus, Infektion oder metabolische Störungen müssen ausgeschlossen worden sein. Verzögerte zerebrale Infarkte treten sowohl bei Patienten mit zerebralem Vasospasmus als auch bei Patienten ohne zerebralen Vasospasmus (**Sehba et al. (2012)**) auf. Der Begriff DCI wird in den meisten Studien als Überbegriff für eine klinische Verschlechterung nach Ausschluss anderer Ursachen und/oder Nachweis eines neuen Infarktes in der Computertomographie (CT) nach Ausschluss von therapie-assoziierten Infarkten definiert (**Frontera et al. (2009); Vergouwen et al. (2010)**).

1.3. Veränderungen der zerebralen Perfusion und frühe Hirnschädigung

Verschiedene Mechanismen sind an der Regulation der zerebralen Perfusion beteiligt. Unter physiologischen Bedingungen wird durch die zerebrale Autoregulation unabhängig von systemischen Blutdruckschwankungen ein stabiler zerebraler Blutfluss gewährleistet. Eine besondere Rolle spielt hierbei die neurovaskuläre Koppelung (ein komplexes Zusammenspiel zwischen den Neuronen und den Endothelzellen), wobei unter physiologischen Bedingungen

eine regionale Steigerung der kortikalen Aktivität mit einer regionalen Steigerung des zerebralen Blutflusses einhergeht (**Balbi et al. (2017)**).

Nach einer aSAB ist die Autoregulation gestört, sodass bei einer Steigerung der Hirnaktivität eine Steigerung des zerebralen Blutflusses ausbleibt mit daraus resultierender Hypoperfusion (**Xiao et al. (2017)**). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass es nach einer aSAB zu einer Störung der Polarisation der Zellen der glatten Muskulatur der kleinen zerebralen Arterien mit einem gesteigerten Calcium-Einstrom kommt, der zu einer Vasokonstriktion führt und mit einer Reduktion des zerebralen Blutflusses einhergeht. Durch die Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum kommt es zu einem Kaliumüberschuss, der eine kortikale Streudepolarisation auslösen kann, gefolgt von einer Vasokonstriktion im Sinne einer inversen neurovaskulären Koppelung (**Dreier et al. (2012)**). In tierexperimentellen Studien wurde ebenfalls eine Störung der neurovaskulären Koppelung nach einer SAB beschrieben, wobei eine Steigerung der kortikalen Aktivität mit einer Vasokonstriktion einhergeht (**Balbi et al. (2017)**). Es existiert zusätzlich eine zunehmende Evidenz über eine Störung der Stickoxid-Synthase (nitric oxide synthase = NOS) - Kaskade nach aSAB, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Regulation des zerebralen Blutflusses hat: Stickoxid (nitric oxide = NO) ist an der Regulation des Gefäßtonus sowie an der Thrombozytenaggregation und Migration von Mikroglia im Falle einer Endothelschädigung beteiligt. Diese Pathomechanismen resultieren in Mikrozirkulationsstörungen in der frühen Akutphase nach der aSAB.

Nach der Aneurysma-Ruptur kommt es durch den schnellen Blutaustritt in den Subarachnoidalraum zu einem abrupten Anstieg des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure = ICP), der wiederum eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes zur Folge hat. Das zerebrale Blutvolumen steigt aufgrund einer Vasoparalyse mit folgender Vasodilatation gleichzeitig an und führt zu einem weiteren ICP-Anstieg.

Das zusätzliche Vorliegen eines akuten Hydrozephalus geht mit einer Störung der spinalen Compliance und folglich mit einer weiteren Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion einher. Das Ergebnis dieser Prozesse ist eine globale zerebrale Ischämie, die ihrerseits den Zelltod der Endothelzellen und der perivaskulären Astrozyten triggert. Dies führt zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Steigerung der Gefäßpermeabilität (**Caner et al. (2012)**; **Cahill et al. (2006)**). Die Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum setzen ebenfalls die inflammatorische Kaskade über Aktivierung der Mikroglia in Gang, die wiederum die Freisetzung verschiedener pro-inflammatorischer und vasoaktiver Substanzen initiiert und unter anderem zu einer Vasokonstriktion führt (**De Oliveira Manoel et al. (2018)**). Die

Aktivierung des Gerinnungssystems nach einer aSAB führt zu Mikrothrombosen und Mikroembolien (**Frontera et al. (2016); Vergouwen et al. (2008)**). Das Endergebnis aller dieser Vorgänge sind eine Hypoperfusion und eine Hyperämie mit konsekutiver Ischämie und Hirnödemen (**Budohoski et al. (2014)**). Alle diese Vorgänge in den ersten 72 Stunden nach der aSAB tragen zur frühen Hirnschädigung bei (**Rowland et al. (2012); Caner et al. (2012); Cahill et al. (2006)**). Diese umfassen Störungen der Mikrozirkulation und der Autoregulation sowie Prozesse, die infolge der Aktivierung verschiedener Kaskaden wie beispielsweise jene der Gerinnung und der Inflammation zustande kommen und zu einer weiteren Hirnschädigung führen (**Budohoski et al. (2014); Veldemann et al. (2016); Sehba et al. (2012)**).

Es wird vermutet, dass diese frühen Störungen der Mikrozirkulation nach der aSAB ebenfalls mit dem Auftreten von späten ischämischen Komplikationen nach Aneurysma-Ruptur zusammenhängen. Daher spielt die Untersuchung dieser frühen Veränderungen eine zunehmende Rolle in der aSAB-Forschung.

1.4. Diagnostik von verzögerter zerebraler Ischämie

Die verlässliche Diagnosestellung ist die wichtigste Voraussetzung für eine frühzeitige Therapie der potentiell reversiblen verzögerten zerebralen Ischämie. Die höchste Sensitivität weist dabei die klinisch-neurologische Untersuchung der Patienten auf. Diese setzt allerdings einen wachen, neurologisch untersuchbaren Patienten voraus. Da ein relevanter Anteil der Patienten in der Akutphase nach einer aSAB komatös und/oder sediert ist, ist der Einsatz der neurologischen Untersuchung limitiert. Ferner verläuft die verzögerte zerebrale Ischämie in 20% der Fälle klinisch stumm, sodass man in der klinischen Praxis auf den Einsatz apparativer Diagnostik angewiesen ist (**Connolly et al. (2012)**). Die apparative Diagnostik zielt in diesem Zusammenhang hauptsächlich auf die Detektion zerebraler Vasospasmen ab, wobei die DSA den Goldstandard darstellt. Ein schwerwiegender angiographischer Vasospasmus liegt bei einer Gefäßkalibereinengung von $> 50\%$ vor, ein moderater angiographischer Vasospasmus bei einer 25-50%igen Gefäßkalibereinengung und ein milder angiographischer Vasospasmus bei einer Gefäßkalibereinengung von $< 25\%$ (**Mills et al. (2013)**). Die DSA erlaubt im Falle eines relevanten Vasospasmus anschließend die Durchführung einer endovaskulären Intervention zur Vasospasmolyse.

Die DSA ist allerdings eine invasive Untersuchung, die mit einer Strahlenbelastung einhergeht, eine Kontrastmittelgabe erforderlich macht und mit einer Komplikationsrate von 1-3% assoziiert ist (**Cloft et al. (1999)**).

Die CT-Angiographie (CTA) ist eine nicht invasive Alternative zur DSA, die eine vergleichbar gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von proximalen zerebralen Vasospasmen aufweist (**Chaudhary et al. (2008); Prestigiacomo et al. (2010); Agid et al. (2010)**). Allerdings kann die CTA aufgrund von Clip- oder Coil-Artefakten in der Visualisierung der Gefäße limitiert sein. Die MR-Angiographie (MRA) wurde ebenfalls in der Diagnostik zerebraler Vasospasmen nach aSAB eingesetzt. Diese zeigte eine exzellente Spezifität für Vasospasmen im Bereich der Arteria cerebri anterior, hatte allerdings eine relativ niedrige Sensitivität bei Vasospasmen im Bereich der Arteria cerebri media und Arteria carotis interna, sodass die MRA der CTA und der DSA in diesem Kontext unterlegen ist (**Grandin et al. (2000)**). Die DSA stellt die Methode der Wahl für die Diagnose zerebraler Vasospasmen dar, eignet sich aber aufgrund ihrer Invasivität nicht als Monitoring-Verfahren von zerebralen Vasospasmen. Die transkranielle Doppler-Sonographie (transcranial Doppler = TCD) wird seit Jahren als nicht invasive, bettseitige Methode zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit und damit zur Detektion zerebraler Vasospasmen im Bereich der basalen zerebralen Arterien (meistens im Bereich der Arteria cerebri media) verwendet (**Carrera et al. (2009)**). Die mittels TCD diagnostizierten Vasospasmen werden als TCD-Vasospasmen bezeichnet.

Eine der Limitationen dieser Methode ist die Untersucherabhängigkeit und die erschwerte Möglichkeit zur Differenzierung zwischen Vasospasmen und Hyperämie. Der am häufigsten verwendete Grenzwert für die Diagnose zerebraler Vasospasmen liegt bei > 120 cm/s für die gemessene mittlere Blutflussgeschwindigkeit, der mit einer Sensitivität von 90%, einer Spezifität von 71%, einem positiven prädiktiven Wert von 57% und einem negativen prädiktiven Wert von 91% zerebrale Vasospasmen detektieren kann (**Kumar et al. (2016)**).

Weder die DSA noch die CTA oder MRA liefern eine suffiziente Information über die zerebrale Perfusion. Aus diesem Grund wurden weitere Methoden zur Untersuchung der zerebralen Perfusion eingesetzt (**Kelcz et al. (1978); Engquisit et al. (2018); Engquisit et al. (2019)**). Die Xenon-CT-Technik erlaubt die Messung des regionalen zerebralen Blutflusses auf der Intensivstation. Die Hauptlimitationen der Xenon-CT-Technik sind die schlechte Auflösung und die Möglichkeit der Untersuchung nur eines Perfusionsparameters (cerebral blood flow = CBF) in vordefinierten Hirnarealen (region of interest = ROI) (**Rostami et al. (2017)**). Ferner erlaubt diese Technik keine Differenzierung zwischen reversiblen und permanenten Perfusionsdefiziten.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Anfertigung von Diffusions- und Perfusionswichtungen eingesetzt, wobei ein Diffusions-Perfusions-Mismatch für die Diagnose von reversiblen Perfusionsstörungen herangezogen wurde (**Ohntonari et al. (2008)**). Die MR-Perfusion erlaubt allerdings nur eine qualitative Auswertung der Perfusionsparameter und hat eine limitierte räumliche Auflösung (**Ohntonari et al. (2008)**). Zusätzlich ist der Einsatz der MRT bei einem kritisch kranken Patientenkollektiv nur eingeschränkt möglich, da während der langen Untersuchungszeit eine suffiziente Überwachung des Patienten kaum zu realisieren ist. Daher hat sich die MRT in diesem Kontext im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Auch nuklearmedizinische Verfahren wie die SPECT (single-photon emission computed tomography = SPECT) und die PET (positron emission tomography = PET) erlauben eine Evaluation der zerebralen Perfusion. In den 1990er Jahren wurden einige Studien zum Einsatz von SPECT zur Evaluation von Vasospasmus-assoziiierter Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses bei Patienten mit aSAB publiziert (**Lewis et al. (1992)**; **Naderi et al. (1994)**). Die Sensitivität und Spezifität der SPECT für die Detektion von zerebralen Vasospasmen waren jeweils 89% und 75% (**Mills et al. (2013)**). SPECT erlaubt allerdings nur relative und keine absoluten Messungen des zerebralen Blutflusses. Zudem ist die örtliche Auflösung gering und die Tracer-Vorbereitung aufwändig. Daher eignet sich die SPECT nicht zur Evaluation der zerebralen Perfusion in der Akutphase der aSAB (**Mills et al. (2013)**). Die PET ermöglicht nicht nur die Untersuchung des zerebralen Blutflusses, sondern auch die Evaluation des zerebralen Metabolismus (cerebral metabolic rate of oxygen = CMRO₂). In einer aktuell publizierten Studie wurde die PET eingesetzt, um mögliche Unterschiede der regionalen Perfusion zwischen Patienten mit DCI und Patienten ohne DCI in der Zeit zwischen Tag 7 und Tag 10 nach einer aSAB zu erfassen. Es wurden 61 Patienten mittels PET untersucht, wobei als regionale Hypoperfusion die Areale mit einem CBF < 25 ml/100 g/min definiert wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit DCI signifikant mehr minderdurchblutete Areale im Vergleich zu Patienten ohne DCI haben, auch wenn der mittlere globale CBF keinen signifikanten Unterschied zwischen der symptomatischen und asymptomatischen Hemisphäre sowie zwischen den Patienten mit und ohne DCI aufgewiesen hatte (**Jafri et al. (2019)**). Die nuklearmedizinischen Verfahren wie die SPECT und die PET erlauben auf der einen Seite die Untersuchung spezieller Fragestellung bezogen auf die zerebrale Perfusion nach aSAB. Andererseits handelt es sich dabei um aufwendige Untersuchungen, die sich zum routinemäßigen Einsatz für die Evaluation der zerebralen Perfusion in der Akutphase der aSAB im klinischen Alltag nicht durchgesetzt haben.

1.5. CT-Perfusion

Seit 2001 wird die CT-Perfusion (CTP) zunehmend bei Patienten mit aSAB eingesetzt, um Perfusionsdefizite zu detektieren (**Nabavi et al. (2001)**). Die CTP ist eine dynamische Untersuchung, bei der jodhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert wird und der „first pass“ des Kontrastmittels mit repetitiven Untersuchungen des zu untersuchenden Bereiches des Gehirns innerhalb von 60 Sekunden erfasst wird (**Hoeffner et al. (2004)**; **Harrigan et al. (2005)**). Die CTP erlaubt sowohl qualitative als auch quantitative Auswertungen der Perfusionsparameter. Ferner lässt sich aus der CTP eine CTA rekonstruieren, was die gleichzeitige Evaluation von zerebralen Vasospasmen ermöglicht (**Mills et al. (2013)**). Der Nachteil der CTP ist insbesondere die vergleichsweise hohe Strahlenbelastung. In den meisten CTP-Studien wurden nur bestimmte Bereiche des Gehirns untersucht, die als ROIs im Voraus definiert wurden; mögliche Perfusionsstörungen außerhalb der ROIs werden daher mit der ROI-basierten CTP nicht erfasst. Die neuesten CTP-Techniken erlauben allerdings die Erfassung der zerebralen Perfusion des gesamten Hirnparenchyms. Obwohl die CTP mittlerweile sowohl in der frühen Akutphase (Tag 1-3) nach der aSAB als auch in der sogenannten „Vasospasmus-Phase“ zwischen Tag 4 und 14 in vielen vaskulären Zentren durchgeführt wird, gibt es keine etablierten Protokolle für den Einsatz der CTP bei aSAB-Patienten. Die Erarbeitung solcher Protokolle ist von großem Interesse zur Vorhersage und frühzeitigen Detektion von DCI mit dem Ziel der Einleitung von therapeutischen Maßnahmen vor Eintreten eines permanenten Defizits, ohne auf der anderen Seite Patienten einer unnötigen Strahlenbelastung zu exponieren.

1.6. Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie

Aufgrund der multifaktoriellen Genese stellt das Management der verzögerten zerebralen Ischämie immer noch eine Herausforderung dar. Alle bisher zum Einsatz kommenden therapeutischen Maßnahmen haben als gemeinsames Therapieziel eine Verbesserung der zerebralen Perfusion herbeizuführen.

1.6.1. Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie, Hämodilution)

Die Therapie der verzögerten zerebralen Ischämie bestand traditionell aus der sogenannten Triple-H-Therapie (induzierte Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution). Aktuell wird allerdings bei fehlender Evidenz eines positiven Effekts durch Hypervolämie und

Hämodilution in den Leitlinien der „American Heart Association“ eine Euvolämie und lediglich eine induzierte Hypertension empfohlen. Die induzierte Hypertension wurde neulich als Therapie bei Patienten mit klinischen Symptomen einer verzögerten zerebralen Ischämie in einer randomisierten kontrollierten Studie (HIMALAIA-Studie) evaluiert (**Gathier et al. (2018)**). Es wurden bei langsamer Rekrutierung lediglich 21 Patienten in die Gruppe mit induzierter Hypertension und 20 Patienten in die Kontrollgruppe ohne induzierte Hypertension randomisiert und die Studie vorzeitig beendet, nachdem kein signifikanter Effekt auf die zerebrale Perfusion durch die induzierte Hypertension gezeigt werden konnte. Man geht davon aus, dass selbst bei Erreichen der initial vorgesehenen Patientenzahl kein positiver Effekt nachgewiesen wäre (**Gathier et al. (2018)**).

1.6.2. Einsatz von Vasodilatoren in der Therapie zerebraler Vasospasmen

Der Einfluss verschiedener Vasodilatoren (Clazosentan, Cilostazol, Fasudil, Nimodipin, Magnesium) auf die zerebralen Vasospasmen wurde in randomisierten kontrollierten Studien untersucht (**Veldemann et al. (2016)**). In allen diesen Studien konnte die Inzidenz der angiographischen Vasospasmen in unterschiedlichem Ausmaß reduziert werden, ohne dass dies einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten hatte. Lediglich die orale Gabe von Nimodipin war mit einer besseren Prognose verknüpft (**Veldemann et al. (2016)**; **Macdonald et al. (2011)**; **Macdonald et al. (2012)**; **Senbukoya et al. (2013)**; **Dorhout et al. (2012)**; **Pickard et al. (1989)**). Nimodipin ist daher das einzige Medikament, das zur Vasospasmus-Prophylaxe entweder oral oder intravenös routinemäßig verabreicht wird. Die systemische Gabe von Nimodipin geht allerdings in bis zu 56% der Patienten mit einer Hypotension einher, was das Erreichen der empfohlenen Nimodipin-Dosis, die für das Erzielen einer ausreichenden intrathekalen Konzentration erforderlich ist, erschweren kann. Zur Überwindung dieser Limitation wird die direkte intrathekale Gabe von Nimodipin intensiv erforscht. Hierbei wurden bereits mehrere Wege der Nimodipin-Applikation evaluiert: lokale Gabe nach Aneurysma-Clipping, Applikation über eine externe Ventrikeldrainage oder an Mikropartikel gebunden mit langsamer Freisetzung. EG-1962 ist ein Polymer aus Nimodipin und Hyaluronsäure, der in das Ventrikelsystem injiziert wird und über mindestens 21 Tage kontinuierlich Nimodipin freisetzt (**Hänggi et al. (2009)**). In einer Phase 1/2 Studie wurden 54 Patienten für die Gabe von EG-1962 und 18 Patienten für eine enterale Gabe von Nimodipin randomisiert, wobei gezeigt werden konnte, dass die EG-1962 Applikation sicher ist und mit einer Reduktion von DCI einhergeht (**Hänggi et al. (2017)**). Als Konsequenz wurde dann eine Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von EG-

1962 im Vergleich zur oralen Nimodipin-Gabe initiiert, die wiederum vorzeitig beendet werden musste, nachdem eine zu geringe Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines positiven Effektes im Vergleich zur Standardtherapie nach Einschluss von 210 Patienten berechnet worden war (**Hänggi et al. (2019)**).

Es wird kontrovers diskutiert ob der prognostisch günstige Effekt der Nimodipin-Gabe auf die vasodilatatorische Wirkung im Bereich der vasospastischen Arterien oder im Bereich der Gefäße der Mikrozirkulation zurückzuführen ist. Zudem wird diskutiert, ob ein eigenständiger direkt neuroprotektiver Effekt von Nimodipin für die bessere Prognose verantwortlich sein könnte. Die Tatsache, dass eine signifikante Reduktion der Inzidenz von moderaten und schwerwiegenden Vasospasmen (Reduktion um 55% im Vergleich zu Placebo) in drei randomisierten kontrollierten Studien (CONSCIOUS-1, 2 und 3 Studien) durch den Einsatz von Clazosentan (ein Endothelin-1 Rezeptor Antagonist) zu keiner Verbesserung der Prognose geführt hat, legt die Vermutung nahe, dass die Rolle des zerebralen Vasospasmus an sich für die Prognose der Patienten wesentlich kleiner ist als initial angenommen (**Macdonald et al. (2008)**; **Macdonald et al. (2011)**; **Macdonald et al. (2012)**).

In einer experimentellen Studie wurden mögliche neuroprotektive und neuroregenerative Effekte von Nimodipin in einer Zellkultur (rat adrenal pheochromocytoma cell line PC12), die häufig für die Untersuchung der neuronalen Differenzierung, des Neuritenwachstums und der Neurotoxizität eingesetzt wird, evaluiert (**Bork et al. (2015)**). Zellkulturen wurde jeweils einem zytotoxischen, einem osmotischen und einem hypoxischen Stress ausgesetzt, nachdem eine Zellkultur mit Nimodipin behandelt worden war und eine andere nicht. Die Zytotoxizität wurde durch Äthanol induziert und anhand der Produktion von Laktat-Dehydrogenase (LDH) gemessen. Nimodipin führte zu einer Reduktion der Äthanol-induzierten Zytotoxizität um 39,1%. Der osmotische Stress wurde durch NaCl induziert. Hier führte Nimodipin zu einer Reduktion der osmotisch bedingten Zytotoxizität um 34,7%. Nimodipin zeigte keinen positiven Effekt auf die Hypoxie-induzierten Zytotoxizität. Zusätzlich wurde die Zellkultur mit Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor = NGF) mit und ohne Nimodipin behandelt. Es wurde eine Steigerung des NGF-induzierten Neuritenwachstums in Anwesenheit von Nimodipin in niedriger Konzentration nachgewiesen (**Bork et al. (2015)**). Diese Ergebnisse sprechen für eine neuroprotektive und neuroregenerative Wirkung von Nimodipin, die auch im Falle der aSAB eine Rolle spielen können, wobei die genauen Mechanismen, die zu diesen Effekten führen, ungeklärt bleiben.

Nicardipin ist eine dem Nimodipin verwandte Substanz. In einer randomisierten Studie wurde der Effekt von lokal während des Aneurysma-Clippings applizierten Polymeren mit langsamer Nicardipin-Freisetzung (nicardipine prolonged-release implants = NPRIs) auf den zerebralen Vasospasmus untersucht (**Barth et al. (2007)**). Es wurden 32 Patienten in die Studie eingeschlossen, 16 Patienten wurden mit Nicardipin behandelt, 16 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Hierbei konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von angiographischen Vasospasmen in der mit Nicardipin behandelten Gruppe festgestellt werden konnte (7% vs. 73%). Auch die Inzidenz von verzögerten ischämischen Läsionen sowie die Mortalität waren in der Therapiegruppe signifikant niedriger (14% vs. 47% sowie 6% vs. 38%). Auch wenn diese Ergebnisse erfolgversprechend waren, erlaubt die zu geringe Zahl an eingeschlossenen Patienten keine Generalisierung der Resultate (**Barth et al. (2007)**). In einem aktuell publizierten systematischen Übersichtsartikel über den Einsatz von Nicardipin zur Behandlung von Vasospasmen bei Patienten mit einer aSAB unter Einschluss von 17 Studien wird eine erfolgreiche Behandlung von zerebralen Vasospasmen mit intrathekaler Gabe von Nicardipin bestätigt. Allerdings waren die Daten bezüglich der Langzeitprognose nicht einheitlich (**Dodson et al. (2019)**). Nachdem in einer präklinischen Studie die kontinuierliche Freisetzung von Nicardipin (NicaPlant®), ein aus zwei vollständig abbaubaren Polymeren als Medikamententräger (poly-lactide-co-glycolide = PLGA) bestehendes Implantat, über einem Zeitraum von 21 Tagen nachgewiesen werden konnte (**Bayerl et al. (2019)**), wurde aktuell eine klinische Studie gestartet (Phase IIb: Randomized, single-blind, safety, tolerability, efficacy and pharmacocinetic study of NicaPlant® in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients undergoing aneurysm clipping, EUDRACT-Nr. 2017-005159-10).

1.6.3. Endovaskuläre Interventionen als „Rescue Therapie“

Die Rolle der endovaskulären Interventionen als „Rescue Therapie“ bei Patienten mit verzögerter zerebraler Ischämie ist noch nicht definiert. Kürzlich wurden einige Studien mit teilweise ermutigenden Ergebnissen zu Ballonangioplastie und intraarterielle Applikation von Vasodilatoren als eine Therapieoption bei therapierefraktären zerebralen Vasospasmen publiziert (**Adami et al. (2019)**; **Jabbarli et al. (2019)**; **Labeyrie et al. (2019)**; **Weiss et al. (2019)**).

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Interventionen mit Komplikationen verbunden sind, die die Prognose der Patienten verschlechtern können. So kam es in einer Serie von 53 Patienten, die mit Angioplastie und intraarterieller Nimodipin-Applikation

behandelt wurden, in 6% der Fälle zu thromboembolischen Komplikationen und in 17% zu Infarkten (**Adami et al. (2019)**). Somit ist der therapeutische Nutzen dieser Interventionen noch nicht ausreichend nachgewiesen, weshalb eine sorgfältige Patientenselektion und eine verlässliche Identifikation von sogenanntem „tissue at risk“ bei der Indikationsstellung zur endovaskulären Intervention von essentieller Bedeutung sind.

2. Zielsetzung

Die intensive Forschung der letzten Dekade hat zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge, die in der Akutphase nach der Aneurysma-Ruptur ablaufen, beigetragen. Der Schwerpunkt lag und liegt immer noch auf die Erforschung der EBI und der DCI. Dies führte zur Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Konzepte für das Management der aSAB-Patienten. Dem Einsatz bildgebender Verfahren kommt dabei sowohl für die Früherkennung als auch für die Diagnosestellung der DCI eine besondere Bedeutung zu. Zusätzlich werden bildgebende Verfahren zunehmend eingesetzt, um EBI zu untersuchen und eine verlässlichere Risiko-Stratifizierung der Patienten in der Akutphase der aSAB zu ermöglichen sowie um eine gezieltere Planung weiterer diagnostischer Schritte und eine frühzeitige Initiierung therapeutischer Maßnahmen zu erlauben. Das Ziel dieser kumulativen Habilitationsschrift mit den ihr zugrundeliegenden Publikationen ist, den diagnostischen Wert der Volumen-CTP für die Vorhersage und die Früherkennung der DCI sowie für die Erfassung des Schweregrades der EBI darzulegen und damit zur Verbesserung des Managements der aSAB-Patienten in der Akutphase nach dem Blutungsereignis beizutragen.

3. Material und Methoden

3.1. Frühe CT-Perfusion zur Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für verzögerte zerebrale Ischämie nach Subarachnoidalblutung

„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 125:128-136, 2016“

Die Detektion von Perfusionsdefiziten zum Zeitpunkt der Manifestation von DINDs und DCI kann für die Einleitung einer Therapie zu spät sein. Daher wurde die CTP in der Akutphase durchgeführt, um eine frühe Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für DCI zu erlauben sowie um eine rechtzeitige Intensivierung der Diagnostik und Initiierung einer Therapie zu ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurde in unserer Klinik ein Standardprotokoll zum Einsatz der CTP bei Patienten mit aSAB in der Akutphase nach Aneurysma-Ruptur (Tag 1 bis Tag 14) definiert. Dieses Protokoll beinhaltet bei allen Patienten eine CTP an Tag 3, bei komatösen / sedierten Patienten zusätzlich eine CTP an Tag 7 sowie eine CTP im Falle eines klinischen DCI-Verdachts im Rahmen der neurologischen Untersuchung sowie im Falle einer erstmaligen Beschleunigung der Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien, gemessen mit TCD, von > 120 cm/s oder bei einer Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit um > 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden.

Es wurde dabei eine Volumen-CTP mit Erfassung des gesamten Hirnvolumens durchgeführt. Die Auswertung wurde nach qualitativer und quantitativer Analyse der einzelnen Perfusionsparameter vorgenommen. Folgende Perfusionsparameter wurden dabei ausgewertet:

- CBF (cerebral blood flow), definiert als das Blutvolumen, das durch ein definiertes Hirnvolumen in einer definierten Zeit fließt.
- CBV (cerebral blood volume), definiert als das fließende Blutvolumen in einem definierten Hirnvolumen.
- TTS (time to start), definiert als die Zeitspanne von der Kontrastmittelinjektion bis zur Ankunft des Kontrastmittels im Hirngewebe in einem definierten Hirnareal.
- TTP (time to peak), definiert als die Zeitspanne von der Kontrastmittelinjektion bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelaufnahme im Hirngewebe in einem definierten Hirnareal.

- TTD (time to drain), definiert als die Zeitspanne von der maximalen Kontrastmittelaufnahme im Hirngewebe bis zum vollständigen Kontrastmittelabfluten in einem definierten Hirnareal.
- MTT (mean transit time), definiert als die mittlere Zeitspanne, in der ein definiertes Blutvolumen durch ein definiertes Hirnvolumen fließt ($MTT=CBV/CBF$).

Im Rahmen dieser Studie haben wir den diagnostischen Wert der CTP an Tag 3 für die Vorhersage von verzögerten neurologischen Defiziten und verzögerten Infarkten bei Patienten mit einer aSAB untersucht.

DINDs waren definiert als neu aufgetretene neurologische Verschlechterung nach Ausschluss von anderen Ursachen wie Hydrozephalus, epileptischen Anfällen oder metabolischen Störungen. DCI war definiert als neu aufgetretener Infarkt nach Ausschluss von therapie-assoziierten Infarkten in der nativen CT-Untersuchung.

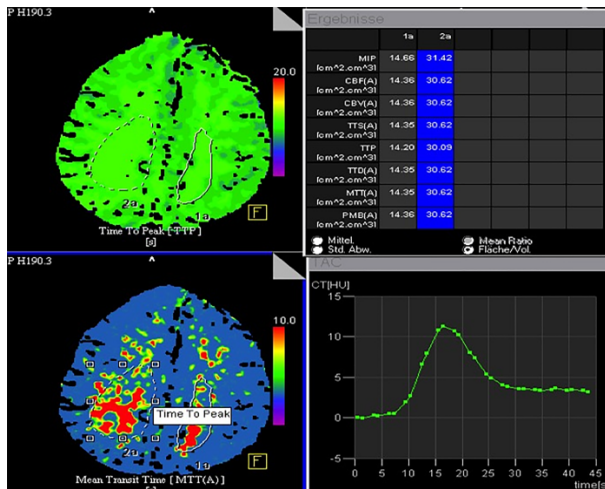
3.2. Definition der Grenzwerte zur Vorhersage der verzögerten zerebralen Ischämie nach Subarachnoidalblutung mithilfe der CT-Perfusion

„Malinova V, Tsogkas I, Behme D, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D. Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion. Neurosurg Rev doi: 10.1007/s10143-019-0182-8, 2019“

Die Interpretation der einzelnen Perfusionsparameter, akquiriert mithilfe der CTP, ist oft schwierig, da es keine etablierten Referenzwerte gibt. Die Gründe hierfür sind die Varianz der Referenzwerte je nach erfasstem Bereich des Hirnparenchyms sowie die unterschiedlichen Weisen der Datenanalyse. Insbesondere die Perfusionsdefizite in der frühen Akutphase der aSAB sind schwer zu interpretieren und können dadurch sogar übersehen werden, weil diese oft kleine Areale betreffen und in mehreren Gefäßterritorien diffus verteilt sein können (multifokale Defizite).

In dieser Studie haben wir den prädiktiven Wert der einzelnen Perfusionsparameter zur Vorhersage von DCI bei aSAB-Patienten untersucht und mithilfe einer ROC-Analyse für jeden einzelnen Perfusionsparameter Grenzwerte für die frühe Vorhersage von DCI definiert. Die CTP wurde bei allen Patienten an Tag 3 nach dem Blutungsereignis durchgeführt. Folgende Perfusionsparameter wurden in die Analyse dieser Studie eingeschlossen: CBF, CBV, MTT, TTS, TTP und TTD.

Es wurde eine Volumen-CTP-Untersuchung durchgeführt, die das gesamte Hirnparenchym erfasst. Der mit der CTP generierte Datensatz wurde mit einer Voxel-basierten Methode mit Definierung eines „voxel of interest“ (VOI) analysiert (Graphik 1). Es wurden dabei die o.g. Perfusionsparameter sowohl in den Arealen mit Perfusionsdefiziten als auch in den Arealen ohne Perfusionsdefizite, die als Kontrollgruppe verwendet wurden, evaluiert.



Graphik 1. Beispiel der quantitativen Analyse der computertomographischen Perfusionsparameter mit den markierten zu untersuchenden Volumina (linke Seite) und den dazugehörigen berechneten Perfusionsparameter (Tabelle rechts oben) sowie der Kurve des Kontrastmittels „first pass“ durch das definierte Hirnareal (rechts unten)

Der prädiktive Wert von jedem der untersuchten Perfusionsparameter für die Vorhersage von DCI wurde berechnet. DCI war definiert als neu aufgetretenes neurologisches Defizit nach Ausschluss anderer Ursachen (Hydrozephalus, epileptische Anfälle, metabolische Störungen, Infektion) und/oder ein neu aufgetretener Infarkt in der CT-Untersuchung nach Ausschluss von therapie-assoziierten Infarkten. Zusätzlich wurde ein möglicher Zusammenhang der frühen Perfusionsdefiziten mit dem klinischen Ergebnis der Patienten evaluiert. Das klinische Ergebnis wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) erfasst, wobei Grad 0-3 drei Monate nach dem Blutungsereignis als gutes klinisches Ergebnis definiert wurde.

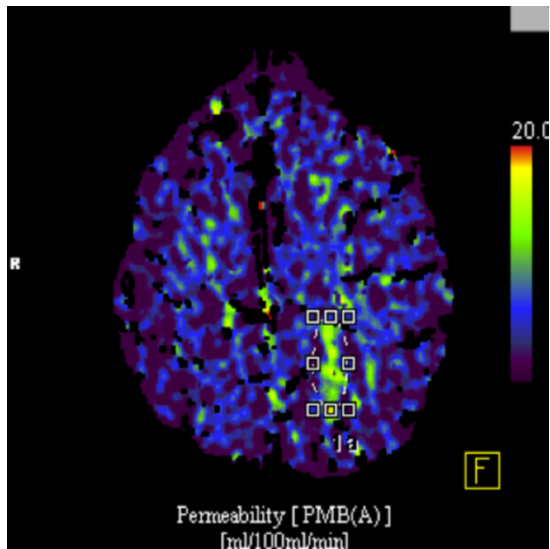
3.3. Evaluation der Gewebepерmeabilität mithilfe der CT-Perfusion

„Malinova V, Iliiev B, Tsogkas I, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D. Assessment of tissue permability after subarachnoid hemorrhage by early CT perfusion as a surrogate marker for early brain injury. J Neurosurg 23:1-6, 2019”

Die CTP erlaubt neben der Evaluation verschiedener Perfusionsparameter auch die Untersuchung der Gewebepерmeabilität und liefert damit Informationen über die Blut-Hirn-Schranke. Wir haben die Inzidenz der Gewebepерmeabilität in der Akutphase der aSAB mit der CTP am Tag 3 nach dem Blutungsereignis untersucht und deren Korrelation mit dem Auftreten von DCI und mit der Prognose der Patienten evaluiert. Die Graphik 2 zeigt ein Beispiel eines Areal mit gesteigerter Gewebepерmeabilität.

DCI war definiert als neu aufgetretenes neurologisches Defizit nach Ausschluss anderer Ursachen (Hydrozephalus, epileptische Anfälle, metabolische Störungen, Infektion) und/oder ein neu aufgetretener Infarkt in der konventionellen CT-Untersuchung nach Ausschluss von therapie-assoziierten Infarkten. Das klinische Ergebnis der Patienten wurde mit Hilfe mRS erfasst, wobei der Grad 0-2 als gutes klinisches Ergebnis drei Monate nach dem Blutungsereignis definiert wurde.

Die Störung der Blut-Hirn-Schranke wird als fester Bestandteil von EBI betrachtet. Der sogenannte SEBES (Subarachnoid hemorrhage early brain edema score = SEBES) - Score wurde zur Stratifizierung des EBI-Schweregrades neulich vorgestellt (Ahn et al. (2017)). In dieser Studie haben wir zusätzlich die Gewebepерmeabilität mit dem SEBES-Score verglichen, um eine mögliche Korrelation zu untersuchen.



Graphik 2. Beispiel eines markierten Hirnareals (grün-gelb) mit gesteigerter Gewebeporosität in einer farbmarkierten Karte aus dem computertomographischen Perfusionsvolumendatensatz zur Darstellung der Permeabilität

4. Ergebnisse

4.1. Frühe CT-Perfusion zur Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für verzögerte zerebrale Ischämie nach Subarachnoidalblutung

„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 125:128-136, 2016“

Insgesamt wurden 43 Patienten in die Studie eingeschlossen. Innerhalb der ersten zwei Wochen nach Aneurysma-Ruptur entwickelten 30% der Patienten DINDs, wobei es sich in 54% um transiente und in 46% um permanente neurologische Defizite handelte. DCI entwickelten 26% aller Patienten. Frühe Perfusionsdefizite wurden bei 33% der Patienten festgestellt (70% der Perfusionsdefizite waren territoriale und 30% nicht-territoriale Defizite). Der Großteil (72%) der Patienten mit Perfusionsdefiziten entwickelten im weiteren Verlauf DINDs; 40% der DINDs traten zwischen Tag 3-5 und 60% zwischen Tag 5-14 auf. Von den restlichen vier Patienten mit Perfusionsdefiziten entwickelten drei Infarkte, ohne vorher durch neurologische Defizite auffällig geworden zu sein. Ein Patient mit Perfusionsdefiziten entwickelte weder DINDs noch DCI.

Das Vorhandensein von frühen Perfusionsdefiziten konnte das Auftreten von DINDs mit einer Sensitivität von 77%, einer Spezifität von 87%, einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 71% und einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 90% vorhersagen. Für die Vorhersage von DCI lagen die Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV der frühen Perfusionsdefizite jeweils bei 82%, 84%, 93% und 64%. Frühe Perfusionsdefizite zeigten eine signifikante Korrelation sowohl mit DINDs als auch mit DCI.

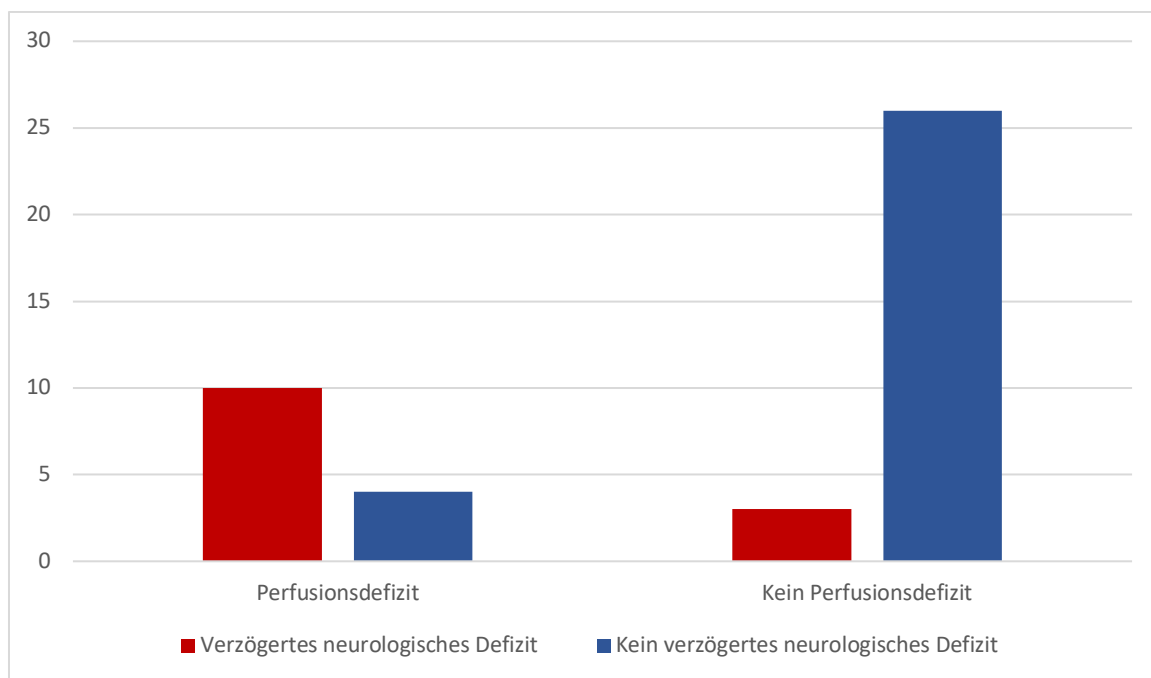
Die frühen Perfusionsdefizite konnten in zwei Gruppen unterteilt werden:

1-Territoriale Perfusionsdefizite, die einem Gefäßterritorium entsprachen; 2-Nicht-territoriale Perfusionsdefizite, die diffus und multifokal ohne Zuordnung zu einem Gefäßterritorium auftraten. Die Abbildung 4 zeigt jeweils ein Beispiel mit einem territorialen Perfusionsdefizit (A) sowie mit nicht-territorialen Perfusionsdefiziten (B).

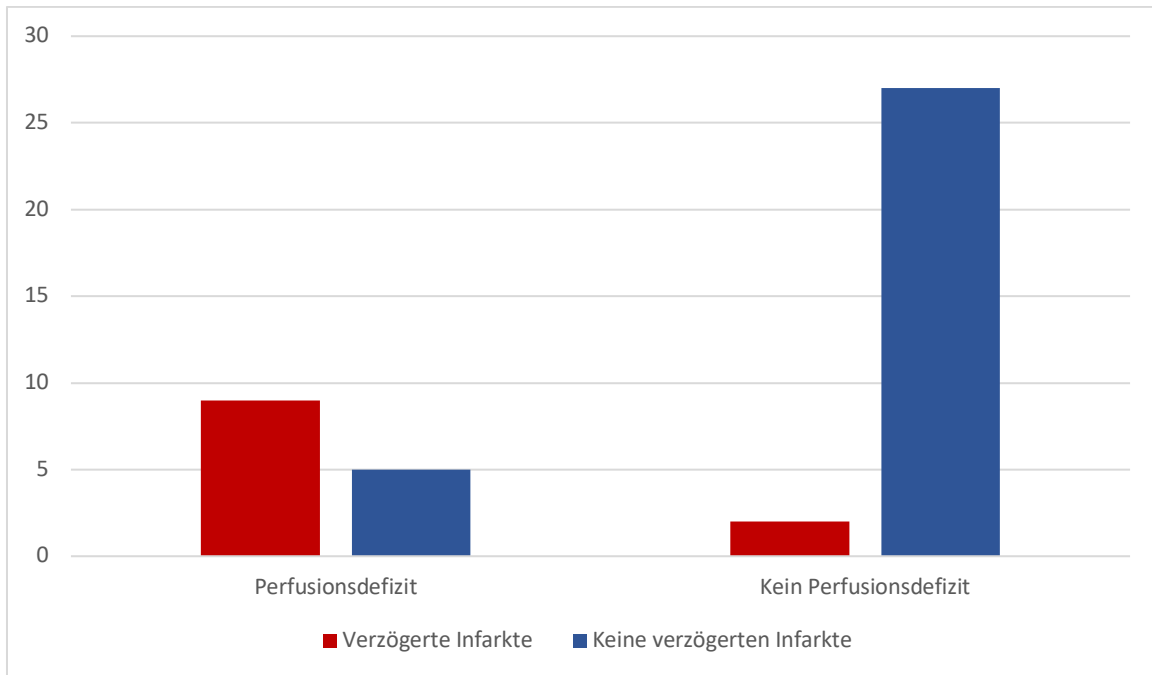
Eine Beschleunigung der Blutflussgeschwindigkeit gemessen mit TCD von > 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden konnte bei 19% (8/43) der in die Studie eingeschlossenen Patienten festgestellt werden. Nur bei drei dieser acht Patienten wurden nicht-territoriale Perfusionsdefizite festgestellt; zwei der drei Patienten entwickelten DCI ohne vorheriges

neurologisches Defizit und einer der drei Patienten hatte DINDs, aber keine DCI. Die restlichen fünf Patienten mit Blutflussgeschwindigkeitserhöhungen hatten weder Perfusionsdefizite noch DINDs oder DCI. Die CTP, durchgeführt im Falle einer Beschleunigung der Blutflussgeschwindigkeit um > 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden gemessen mit TCD, erlaubte die Identifikation von „tissue at risk“ mit Perfusionsdefiziten mit einer Sensitivität von 100%, Spezifität von 83%, einem positiven prädiktiven Wert von 67% und einem negativen prädiktiven Wert von 100%.

Bei 16% (7/43) der Patienten, die am Tag 7 noch komatös/sediert waren, wurde gemäß Protokoll eine weitere CTP durchgeführt. In 57% (4/7) dieser Patienten konnten Perfusionsdefizite detektiert werden. Diese waren nicht-territoriale Defizite in drei Patienten und territoriale Defizite in einem Patienten. Bei allen Patienten mit einem Perfusionsdefizit wurde DCI diagnostiziert.



Graphik 3. Gegenüberstellung der Patientenzahl mit Perfusionsdefiziten (roter und blauer Balken links) und der Patientenzahl ohne Perfusionsdefizite (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der Patientenzahl mit verzögerten neurologischen Defiziten (roter Balken rechts und links) und mit der Patientenzahl ohne verzögerte neurologische Defizite (blauer Balken rechts und links)



Graphik 4. Gegenüberstellung der Patientenzahl mit Perfusionsdefiziten (roter und blauer Balken links) und der Patientenzahl ohne Perfusionsdefizite (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der Patientenzahl mit verzögerten Infarkten (roter Balken rechts und links) und mit der Patientenzahl ohne verzögerte Infarkte (blauer Balken rechts und links)

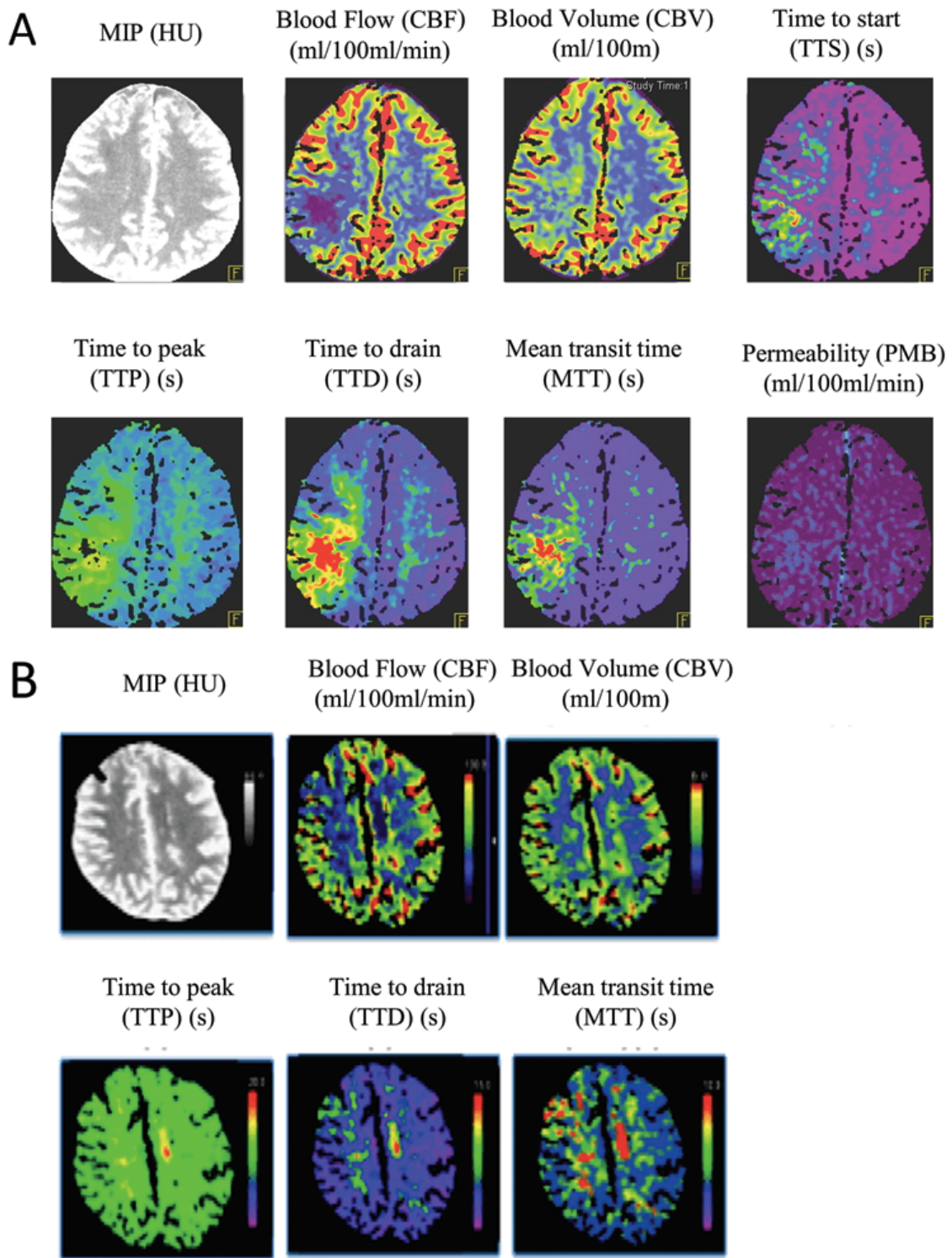


Abbildung 1. Beispiel von territorialen Perfusionsdefiziten in der computertomographischen Perfusionsbildgebung im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media rechts, dargestellt auf den berechneten farbkodierten Mappen für jeden einzelnen Perfusionsparameter (A), Beispiel von nicht-territorialen Perfusionsdefiziten beidseits, dargestellt auf den berechneten farbkodierten Mappen für jeden einzelnen Perfusionsparameter (B)

4.2. Definition der Grenzwerte zur Vorhersage der verzögerten zerebralen Ischämie nach Subarachnoidalblutung mithilfe der CT-Perfusion

„*Malinova V, Tsogkas I, Behme D, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D. Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion. Neurosurg Rev doi: 10.1007/s10143-019-0182-8, 2019*“

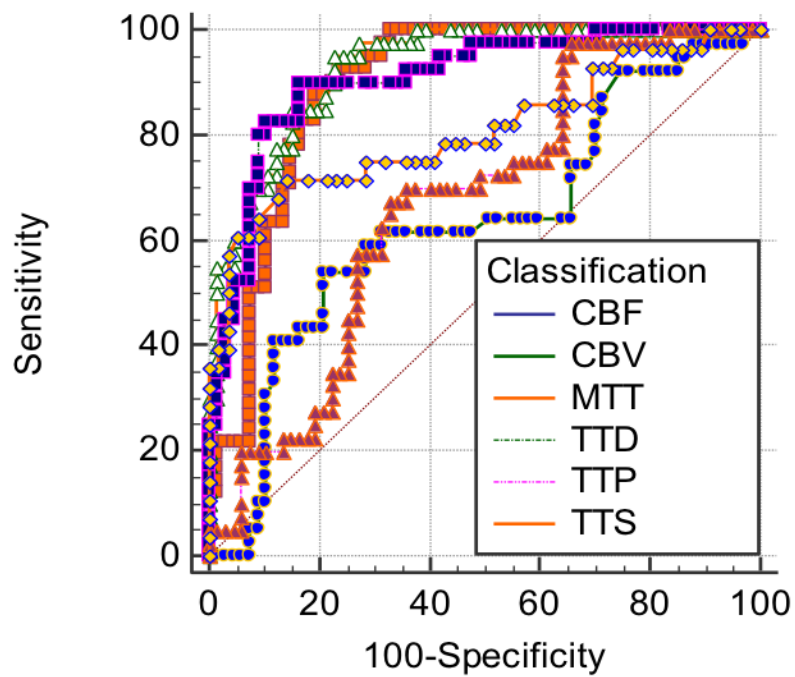
CTP an Tag 3 wurde bei 64 Patienten mit aSAB durchgeführt. Frühe Perfusionsdefizite konnten bei 28% (18/64) der Patienten detektiert werden. In 83% (15/18) dieser Patienten konnten gleichzeitig angiographische Vasospasmen festgestellt werden. Zwischen Tag 6 und Tag 13 entwickelten 56% (10/18) der Patienten mit frühen Perfusionsdefiziten eine DCI. Die DCI-Inzidenz in der Gesamtstudienpopulation war 23%. Das Vorhandensein früher Perfusionsdefizite war ein signifikanter Prädiktor für DCI (OR 10,25). Folgende Referenzwerte der einzelnen Perfusionsparameter für die frühe Vorhersage von DCI wurden definiert: CBF < 53,93 ml/100 ml/min; CBV < 3,14 ml/100 ml; TTS > 0,94 s; TTP > 9,28 s; TTD > 4,93 s und MTT > 4,25 s. Der Perfusionsparameter mit der höchsten Sensitivität war MTT. TTD war der Perfusionsparameter, der gleichzeitig eine hohe Sensitivität sowie Spezifität aufwies.

Die frühen Perfusionsdefizite korrelierten signifikant mit den angiographischen Vasospasmen sowie mit DCI. Ein gutes klinisches Ergebnis (modifizierte Rankin Skala Grad 0-3) erreichten 63% (40/64) der Patienten. Es gab keine Korrelation zwischen frühen Perfusionsdefiziten und dem klinischen Ergebnis.

Tabelle 1. Grenzwerte der CT-Perfusionsparameter für die Vorhersage von verzögerter zerebraler Ischämie

Parameter	Cut-off	Youden Index	AUC	Sensitivität (95%CI)	Spezifität (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	P-Wert
CBF	53,93 ml/100ml/min	0,68	89%	76% (80-98%)	93% (64-86%)	94% (85-98%)	70% (60-78%)	P<0,0001
CBV	3,14 ml/100ml	0,34	64%	79% (39-71%)	55% (67-88%)	75% (67-81%)	61% (48-73%)	P=0,006
MTT	4,25 s	0,72	93%	95% (83-99%)	77% (65-87%)	72% (62-80%)	96% (87-99%)	P=0,0005
TTS	0,94 s	0,57	81%	71% (51-87%)	86% (74-94%)	71% (56-83%)	86% (77-92%)	P=0,0005
TTP	9,28 s	0,35	67%	68% (51-81%)	67% (55-78%)	55% (45-65%)	78% (68-85%)	P=0,003
TTD	4,93 s	0,74	91%	90% (76-97%)	84% (73-92%)	77% (65-85%)	93% (85-97%)	P<0,0001

CBF = cerebral blood flow, CBV = cerebral blood volume, MTT = mean transit time, TTP = time to peak, TTS = time to start, TTD = time to drain, AUC = area under curve, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

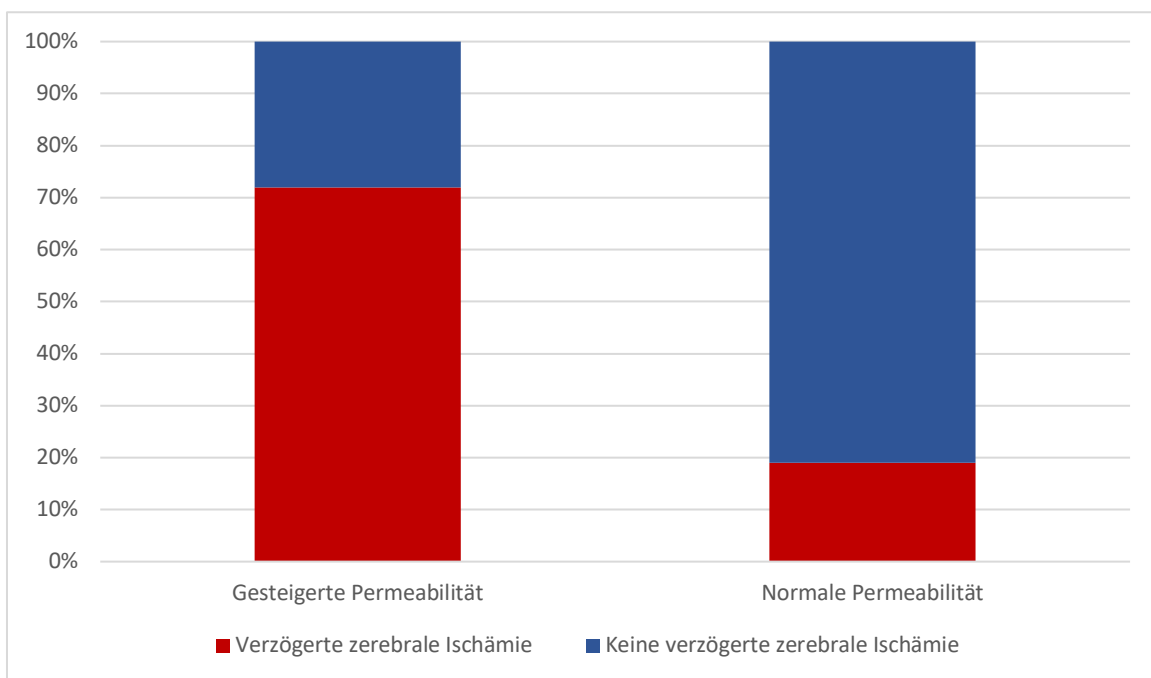


Graphik 5. Ergebnisse der ROC-Analyse: Parallele Darstellung der individuellen ROC-Kurven zu jedem einzelnen Perfusionsparameter (CBF = blaue Kurve, CBV = grüne Kurve, MTT = orangene Kurve, TTD grüne gestrichelte Kurve, TTP lila gestrichelte Kurve und TTS ockerfarbige Kurve) im Vergleich, wobei auf der Ordinatenachse die Sensitivität und auf der Abszissenachse 100-Spezifität in % dargestellt sind

4.3. Evaluation der Gewebepерmeabilität mithilfe der CT-Perfusion

„Malinova V, Iliev B, Tsogkas I, Rohde V, Psychogios MN, Mielke D. Assessment of tissue permeability after subarachnoid hemorrhage by early CT perfusion as a surrogate marker for early brain injury. *J Neurosurg* 2019”

Es wurden insgesamt 69 Patienten mit einer aSAB eingeschlossen. Eine fokale Steigerung der Gewebepерmeabilität wurde bei 10,14% der Patienten mittels früher CTP diagnostiziert. DCI entwickelten 25% (17/69) der Patienten. Das Vorhandensein einer lokal gesteigerten Gewebepерmeabilität korrelierte signifikant mit dem Auftreten von DCI (Graphik 6): Patienten mit einer gesteigerten Permeabilität hatten ein fünffach höheres DCI-Risiko als Patienten ohne gesteigerte Permeabilität. Ein gutes klinisches Ergebnis erreichten 40.6% (28/69) der Patienten. Die gesteigerte Gewebepерmeabilität war ein signifikanter Prädiktor von DCI (logistische Regression, $p=0.03$) aber kein Prädiktor des klinischen Ergebnisses (logistische Regression, $p=0.40$). Ein höherer SEBES-Score war nicht assoziiert mit einer lokal gesteigerten Permeabilität oder mit einer höheren Inzidenz von DCI.



Graphik 6. Gegenüberstellung der prozentuelle Patientenanteil mit gesteigerter Permeabilität (roter und blauer Balken links) und der prozentuelle Patientenanteil mit normaler Permeabilität (roter und blauer Balken rechts) jeweils mit der prozentuellen Patientenanteil mit verzögerter zerebraler Ischämie (roter Balken rechts und links) und mit der prozentuellen Patientenanteil ohne verzögerte zerebrale Ischämie (blauer Balken rechts und links)

5. Diskussion

5.1. CT-Perfusion zur Vorhersage von verzögerter zerebraler Ischämie

Die CTP ist eine etablierte Methode zur Untersuchung von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, wobei diese mit dem Ziel eingesetzt wird, den Infarktkern mit irreversibel geschädigtem Hirngewebe von der Penumbra, die das Areal mit potentiell reversibler Hirnschädigung darstellt, zu unterscheiden. Auch bei der Indikationsstellung zur Thrombektomie liefert die CTP wichtige Informationen, die es ermöglichen, Patienten, die von dieser Intervention profitieren können, zu identifizieren (**Shaker et al. (2019); Bouslama et al. (2017); Turk et al. (2012)**).

Da die Detektion von Perfusionsstörungen und die Differenzierung zwischen reversiblen und irreversiblen neurologischen Defiziten im Rahmen einer aSAB ebenso relevant sind, wurde in der letzten Dekade die CTP zunehmend auch im Kontext der aSAB eingesetzt. Das Ziel war insbesondere, die Diagnosestellung einer DCI zu erleichtern (**Hoeffner et al. (2004); Harringer et al. (2005); Dankbaar et al. (2011); Sanelli et al. (2011); Mir et al. (2014); Cremers et al. (2014); Sun et al. (2017); Fragata et al. (2019)**). Die CTP hat einige Vorteile, die sie zu einer guten Methode für die Untersuchung der zerebralen Perfusion bei Patienten mit aSAB machen. So ist die CTP schnell durchführbar, in den meisten vaskulären Zentren verfügbar und verschafft einen schnellen und umfassenden Überblick über die Durchblutung des Gehirns. Allerdings ist die Auswertung der CTP-Parameter bei Patienten mit einer aSAB aufwändiger als beim ischämischen Schlaganfall, wo prinzipiell ein Missverhältnis von nur zwei Parametern (CBF und CBV) genügt, um die diagnostische Fragestellung zu beantworten. Hierbei kann die kontralaterale, gesunde Hirnhemisphäre als Vergleich verwendet werden. Dies ist bei der aSAB nicht möglich, da Perfusionsdefizite in beiden Hemisphären auftreten und diese sowohl territorial als auch nicht-territorial sein können. Oft treten im Rahmen der aSAB Perfusionsdefizite an den Grenzzonen zweier Gefäßterritorien auf oder sind diffus verteilt (**Wagner et al. (2013)**). Die meisten existierenden Studien über die CTP bei aSAB basieren auf einer ROI-Auswertung, die nicht das gesamte Hirnparenchym umfasst. Daher besteht das Risiko, dass betroffene Areale mit Perfusionsdefiziten unentdeckt bleiben, wenn diese außerhalb der ROI liegen. So konnten wir in unserer ersten Volumen-CTP-Studie das gesamte Hirnparenchymvolumen umfassend untersuchen und bei 30% der Patienten nicht-territoriale Perfusionsdefizite an Tag 3 feststellen, deren Detektion mit Hilfe der ROI-basierten CTP möglicherweise misslungen wäre. Daraus folgernd erscheint eine Volumen-CTP mit VOI-basierter Auswertung bei Patienten mit einer aSAB zielführender als

eine ROI-basierte CTP. Da es aufgrund der Strahlenbelastung ethisch nicht vertretbar ist, sowohl eine VOI- als auch eine ROI-basierte CTP bei demselben Patienten durchzuführen, existieren keine Studien, die diesen direkten Vergleich beider Methoden vorgenommen haben.

In der Literatur herrscht eine große Variation bezüglich der einzelnen Perfusionsparameter, die bei der Auswertung der CTP-Daten herangezogen wurden. Ferner ist eine Variation bezüglich der Art der Auswertung (qualitativ vs. quantitativ) der Perfusionsparameter festzustellen. Übereinstimmend mit früheren Studien waren auch in unseren Studien CBF und MTT gute Prädiktoren von DCI (**Dankbaar et al. (2010); Sun et al. (2017)**). Diese Parameter sowie TTP widerspiegeln überwiegend die Funktion des arteriellen Systems (**Dankbaar et al. (2010); Duan et al. (2017); Sun et al. (2017)**). Passend hierzu wurden auch die bisherigen therapeutischen Ansätze der DCI auf das arterielle System fokussiert mit Einleitung einer induzierten Hypertension durch Anheben des mittleren arteriellen Blutdrucks. Wir konnten allerdings zeigen, dass TTD mit 90% der sensitivste CTP-Parameter bei gleichzeitig hoher Spezifität (84%) für die Vorhersage von DCI ist. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine pathologische Veränderung des venösen Systems, das durch TTD repräsentiert ist, wegen der engen Verknüpfung von arterieller Blutzufuhr und venösem Blutabfluss ebenfalls eine wichtige Rolle bei den Perfusionsstörungen nach aSAB spielt. So kann beispielsweise ein eingeschränkter venöser Abfluss infolge der aSAB den Effekt der induzierten Hypertension auf die zerebrale Perfusion beeinflussen. Diese fehlende Berücksichtigung des venösen Systems mag einer der Gründe sein, warum man in der HIMALAIA-Studie (**Gathier et al. (2018)**) keine signifikante Verbesserung der zerebralen Perfusion durch die induzierte Hypertension zeigen konnte. Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse sollte die TTD als Parameter, der die Funktion des venösen Systems repräsentiert, bei der Auswertung der zerebralen Perfusion in der frühen Akutphase der aSAB nicht fehlen. Der zeitliche Ablauf der Perfusionsstörungen genauso wie die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge nach aSAB unterscheiden sich von jenen beim ischämischen Schlaganfall und müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Störungen der zerebralen Perfusion beginnen mit der Aneurysma-Ruptur, können in den ersten Tagen nach dem Blutungsereignis durch EBI akzentuiert werden, manifestieren sich üblicherweise in den Tagen 7-14 nach der Blutung und können zu Infarkten führen. Aufgrund der komplexen, multifaktoriellen und teilweise noch nicht vollständig geklärten Pathomechanismen existieren bisher keine etablierten Protokolle für den Einsatz der CTP nach aSAB. Die unterschiedlichen Protokolle früherer CTP-Studien mit unterschiedlichen

Zeitpunkten der Untersuchung, Verwendung verschiedener Parameter und nicht zuletzt die variierenden Definitionen einer DCI erlauben keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studien.

Es gibt drei Hauptfragestellungen an die CTP im Kontext der aSAB, die zu verschiedenen Zeitpunkten relevant sind: 1- Prädiktion von DCI in der frühen Akutphase der aSAB; 2- Erfassung von EBI; 3-Detektion von „tissue at risk“ zum Zeitpunkt eines klinischen Verdachtes auf DCI. Die CTP ist mit einer Strahlenbelastung von ca. 5 mSv pro Untersuchung assoziiert, die im Vergleich zur nativen CCT-Untersuchung (Strahlenbelastung von 2 mSv) deutlich höher ist. Aus diesem Grund war es unser Ziel, ein vordefiniertes CTP-Protokoll mit strategisch definierten Zeitpunkten für die Vorhersage und Detektion von DCI zu evaluieren. Im Rahmen unseres CTP-Protokolls wurde eine routinemäßige CTP an Tag 3 sowie an Tag 7 nach Blutung bei sedierten / komatösen Patienten durchgeführt. Der Tag 7 wurde als Zeitpunkt für die CTP-Untersuchung festgelegt, weil zu diesem Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von DCI am höchsten ist. Der Zeitpunkt der CTP in der frühen Akutphase variierte bei anderen Studien zwischen 12 und 72 Stunden nach dem Blutungsereignis (**Etminan et al. (2015)**; **Dankbaar et al. (2010)**). Ab Tag 3 steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ischämischer Komplikationen nach aSAB. Aus diesem Grund haben wir Tag 3 als den geeignetsten Zeitpunkt zur Erhebung der Ausgangssituation angesehen, um eine möglichst frühe Risikoabschätzung bereits vor der Manifestation von ischämischen Komplikationen zu ermöglichen. Wir gingen davon aus, dass die Perfusionsdefizite in der frühen Akutphase der aSAB eher reversibler Natur sind, im Gegensatz zu den Perfusionsdefiziten, die in der Phase mit der höchsten DCI-Inzidenz detektiert werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützt: wir konnten in der CTP am Tag 7 tatsächlich häufiger territoriale Perfusionsdefizite, die irreversibel waren und zu einem Infarkt geführt haben, detektieren.

Weitere CTP-Untersuchungen folgten nach unserem Protokoll im Falle eines TCD-Vasospasmus sowie im Falle eines klinischen Verdachtes auf DCI. Die neurologische Untersuchung bei nicht komatösen oder nicht intubierten Patienten hat den höchsten Vorhersagewert für DCI (**Kunze et al. (2012)**). Bezogen auf die frühe Vorhersage von DCI hat die TCD im Vergleich zur CTP einen niedrigeren prädiktiven Wert (**Kunze et al. (2012)**). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Vasospasmus der großen Hirnarterien, der durch die TCD detektiert werden kann, nur einer von multiplen Faktoren ist, der zu DCI führen kann, ist dies nicht überraschend. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer früheren Studie gefunden (**Pham et al. (2007)**). Ein stufenweises Vorgehen mit dem Einsatz von nicht

invasiven und invasiven Verfahren erscheint unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung die zielführendste diagnostische Strategie in der Akutphase nach einer aSAB zur Vermeidung ischämischer Komplikationen zu sein. Wenn die TCD in der sogenannten DCI-Phase durchgeführt wird, könnte diese die Prätestwahrscheinlichkeit erhöhen und bei der Indikationsstellung zur erneuten CTP hilfreich sein. Dies wird durch die Ergebnisse unserer ersten CTP-Studie unterstützt, wobei die durch Veränderungen in der TCD initiierte CTP eine verlässliche Detektion vom „tissue at risk“ mit einer hohen Sensitivität (100%) und Spezifität (83%) ermöglichte. Die zeitnahe Detektion vom „tissue at risk“ mit Hilfe der CTP kann wiederum bei der Indikationsstellung zur DSA mit der bedarfsabhängigen Möglichkeit einer anschließenden endovaskulären Intervention eine wertvolle Hilfestellung sein. Obwohl dieses Konzept immer häufiger im klinischen Alltag eingesetzt wird, gibt es in diesem Zusammenhang keine etablierten Kriterien. Die Rolle der endovaskulären Intervention als DCI-Therapie ist noch nicht endgültig geklärt und soll in zukünftigen Studien evaluiert werden.

5.2. CT-Perfusion zur Erfassung der frühen Hirnschädigung

Etminan et al. haben in einer retrospektiven Studie von einem Zusammenhang zwischen frühen Perfusionsdefiziten (CTP < 12 Stunden nach Blutungsereignis) und einer schlechten Prognose der Patienten berichtet (**Etminan et al. (2013)**). In einer prospektiven Studie untersuchten Fragata et al. ebenfalls die Vorhersage der Prognose mithilfe einer CTP-Untersuchung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aneurysma-Ruptur. Diese Autoren fanden allerdings keine Korrelation zwischen den frühen Perfusionsdefiziten und der Prognose (**Fragata et al. (2019)**). Die Ergebnisse unserer Arbeiten stimmen mit den Resultaten von Fragata et al. überein. Diese hinsichtlich Prognoseabschätzung unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich am ehesten auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der CTP-Untersuchung nach aSAB zurückführen: Die CTP < 12 Stunden nach Blutungsereignis erfasst in erster Linie die primäre Hirnschädigung und ist somit Ausdruck der Schwere des initialen Blutungsereignisses. Im Gegensatz dazu spielen bei der CTP an Tag 3 sekundäre, die Perfusion beeinflussende Effekte eine Rolle, die als Folge der Aktivierung verschiedene Kaskaden (z.B. Inflammation und Koagulation) als Reaktion auf die Blutung zustande kommen. Die CTP am Tag 3 repräsentiert somit das Ergebnis der pathophysiologischen Prozesse, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aneurysma-Ruptur ablaufen und in Summe als frühe Hirnschädigung bezeichnet werden.

In den letzten Jahren hat vor allem die experimentelle SAB-Forschung zu einem erheblichen Wissenszuwachs über die pathophysiologischen Prozesse in der frühen Akutphase nach einer SAB beigetragen (**Rowland et al. (2012)**; **Caner et al. (2012)**; **Cahill et al. (2006)**; **Budohoski et al. (2014)**). Diese Erkenntnisse haben bisher leider noch wenig direkte Anwendung in der klinischen Praxis erfahren. Die CTP erlaubt zusätzlich zur Evaluation der zerebralen Perfusion die Untersuchung der Gewebepерmeabilität und lässt damit eine Beurteilung der Blut-Hirn-Schranke zu. Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass man mit Hilfe der CTP in der frühen Akutphase der aSAB in 10% der Fälle Permeabilitätsstörungen detektieren kann. Die Permeabilitätsstörungen korrelierten signifikant mit dem Auftreten von DCI. Es ist dabei diskussionswürdig, ob das von uns eingesetzte CTP-Protokoll mit einer Untersuchungsdauer von 60 Sekunden ausreichend ist, die Permeabilität umfassend zu untersuchen. Damit die Gewebepерmeabilität mit der CTP vollständig erfasst werden kann, sind möglicherweise längere Scanzeiten bis zum kompletten Übertritt des Kontrastmittels ins Gewebe notwendig. Wir können somit nicht ausschließen, dass wir mit einer längeren Untersuchungsdauer nicht möglicherweise häufiger Permeabilitätsstörungen in unserem Patientenkollektiv detektiert hätten. Weitere Untersuchungen können diesbezüglich Klarheit bringen.

Während die Lokalisation der Perfusionsdefizite nicht zwangsläufig mit der Lokalisation der Infarkte zusammenhing, stimmten die Areale mit gesteigerter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke in unserer Studie bei allen Patienten mit den Arealen der späteren Infarkte überein. Die Studie von Murphy et al. zeigte gegensätzliche Ergebnisse: es wurde keine Korrelation zwischen den Permeabilitätsstörungen und DCI festgestellt (**Murphy et al. (2015)**). Allerdings variierte in dieser Studie der Zeitpunkt der CTP-Untersuchung zwischen Tag 1 und Tag 3, während in unserer Studie die CTP durchweg an Tag 3 erfolgte. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass in der Studie von Murphy et al. mehr reversible und in unserer Studie ausschließlich irreversible Permeabilitätsstörungen detektiert wurden. Beide Studien konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen den Permeabilitätsstörungen und der Prognose der Patienten feststellen.

Die Rolle der fokalen Permeabilitätssteigerung nach aSAB bleibt somit noch unklar. Zukünftige prospektive Studien sollten den Verlauf der Permeabilitätsstörungen sowie ihre Interaktion mit therapeutischen Maßnahmen untersuchen. Ferner würde eine Differenzierung zwischen reversiblen und permanenten Permeabilitätsstörungen die Möglichkeit eröffnen, auf die Permeabilitätsstörungen Einfluss zu nehmen.

Bisher wurden in experimentellen Studien einige Faktoren wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor = VEGF), die Matrix-Proteinase und das Endothelin identifiziert, die bei der Pathophysiologie der Blut-Hirn-Schrankenstörungen im Rahmen einer SAB beteiligt sind und als potenzielle therapeutische Angriffspunkte dienen könnten (**Michinaga und Koyama (2017)**). Dies unterstreicht noch einmal die Relevanz weiterführender Untersuchungen der Gewebepерmeabilität nach einer aSAB.

Die Möglichkeit, mit der CTP die Gewebepерmeabilität in der Akutphase der aSAB direkt zu untersuchen, erlaubt die zusätzliche Erfassung des EBI-Schweregrades. Der sogenannte SEBES-Score basiert auf der Erfassung des Hirnödems als Surrogat-Parameter für EBI und dient der Bestimmung des EBI-Schweregrads (**Ahn et al. (2017)**). In unserer Studie konnten wir allerdings keinen Zusammenhang zwischen der mit der CTP gemessenen Gewebepерmeabilität und dem SEBES-Score feststellen. Einerseits kann dies ebenfalls am unterschiedlichen Zeitpunkt (Tag 1 vs. Tag 3) der Erfassung liegen, andererseits kann auch die unterschiedliche Untersuchungsmodalität (natives CCT vs. CTP) zu diesem Ergebnis beigetragen haben.

6. Zusammenfassung

Die frühzeitige Vorhersage und Detektion von DCI ist von hoher Bedeutung bei Patienten mit einer aSAB, weil DCI eine potentiell vermeidbare Ursache der immer noch hohen Morbidität und Mortalität nach einer aSAB darstellt. Eine frühe Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine DCI ermöglicht die zeitnahe Initiierung weiterführender diagnostischer sowie therapeutischer Maßnahmen.

Hierbei spielt die Untersuchung der zerebralen Perfusion eine zentrale Rolle. Die CTP scheint aus mehreren Gründen eine geeignete diagnostische Methode zur Erfassung von Perfusionsstörungen bei Patienten mit einer aSAB zu sein. In den dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten wurde der prädiktive Wert der einzelnen CTP-Parameter inklusive der Gewebeporosität für die frühe Vorhersage von DCI nach Anwendung eines im Vorfeld erarbeiteten Volumen-CTP-Protokolls untersucht. Wir konnten zeigen, dass die CTP am Tag 3 eine frühzeitige DCI-Vorhersage mit einem hohen positiven prädiktiven Wert erlaubt. Hierbei war der verlässlichste CTP-Parameter die TTD. Da die im Rahmen der aSAB auftretenden Mikrozirkulationsstörungen oft zu kleinen und multifokalen Perfusionsstörungen führen können, scheint eine Volumen-CTP mit Erfassung des gesamten Hirnparenchyms sensitiver hinsichtlich der Erfassung von DCI als eine CTP unter Verwendung von ROIs. Welche Rolle die Messung der Gewebeporosität mittels CTP bei Patienten mit einer aSAB spielen wird, müssen weitere Studien zeigen. Die diesbezüglichen Ergebnisse unserer Studie wecken eine gewisse Hoffnung, dass wir durch eine Optimierung des CTP-Protokolls möglicherweise eine umfassendere Evaluation der Gewebeporosität erzielen können.

7. Literaturverzeichnis

Ahn SH, Savarraj JP, Pervez M, Jones W, Park J, Jeon SB, Kwon SU, Chang TR, Lee K, Kim DH, Day AL, Choi HA. The subarachnoid hemorrhage early brain edema score predicts delayed cerebral ischemia and clinical outcomes. *Neurosurgery* doi: 10.1093/neuros/nyx364, 2017.

Adami D, Berkefeld J, Platz J, Konczalla J, Pfeilschiffer W, Weidauer S, Wagner M. Complication rate of intraarterial treatment for severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: worth the risk? *J Neuroradiol* 46:15-24, 2019.

Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, Farb RI, Söderman M. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? *Am J Neuroradiol* 31:696-705, 2010.

Balbi M, Koide M, Wellman GC, Plesnila N. Inversion of neurovascular coupling after subarachnoid hemorrhage in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 37:3625-3634, 2017.

Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thome C, Luecke T, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P. Effect of Nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke* 38:330-336, 2007.

Bayerl SH, Ghorri A, Nieminen-Kelha M, Adage T, Breitenbach J, Vajkoczy P, Prinz V. In vitro and in vivo testing of a novel local nicardipine delivery system to the brain: a preclinical study. *J Neurosurg* 25:1-8, 2019.

Bork K, Wurm F, Haller H, Strauss C, Scheller C, Gnanapragassam VS, Horstkorte R. Neuroprotective and neuroregenerative effects of Nimodipine in a model system of neuronal differentiation and neurite outgrowth. *Molecules* 20:1003-1013, 2015.

Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed tomographic perfusion selection and clinical outcomes after endovascular therapy in large vessel occlusion stroke. *Stroke* 48:1271-1277, 2017.

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 ischemia following subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:1343-1353, 2014.

Caner B, Hou J, Altay O, Fujii M, Zhang JH. Transition of research focus from vasospasm to

early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurochem* 123:12-21, 2012.

Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:1341-1353, 2006.

Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hol BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43:1711-1737, 2012.

Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, Fernandez L, Claasen J, Seder D, Lee K, Badjatia N, Connolly ES Jr, Mayer SA. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 65:316-323, 2009.

Chaudhary SR, Ko N, Dillon WP, Yu MB, Liu S, Cricqui GI, Higashida RT, Smith WS, Wintermark M. Prospective evaluation of multidetector-row CT angiography for the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage: a comparison with digital subtraction angiography. *Cerebrovasc Dis* 25:144-150, 2008.

Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation, a meta-analysis. *Stroke* 30:317-320, 1999.

Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, Vergouwen MD. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 34:200-207, 2014.

Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43, 1711-1737, 2012.

Cremers CHP, Dankbaar JW, Vergouwen MDI, Vos PC, Bennink E, Rinkel GJE, Velthuis BK, van der Schaaf IC. Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiol* 57:469-474, 2015.

Cremers CHP, Vos PC, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE. CT perfusion during delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: distinction between reversible ischemia and ischemia progressing to infarction. *Neuroradiol* 57:897-902, 2015.

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* 42:919-923, 2011.

Dankbaar JW, de Rooij NK, Smit EJ, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Changes in cerebral perfusion around the time of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients. *Cerebrovasc Dis* 32:133-140, 2011.

Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE, van der Schaaf IC. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 41:1927-1932, 2010.

Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiol* 51:813-819, 2009.

De Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 9:292, 2018.

Dodson V, Majmundar N, El-Ghanem M, Amuluru K, Gupta G, Nuoman R, Wainwright J, Kaur G, Cole C, Santarelli J, Chandy D, Bowers C, Gandhi C, Al-Mufti F. Intracranial administration of nicardipine after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *World Neurosurg* doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.103, 2019.

Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD000277, 2007.

Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, van Oostenbrugge RJ, Al-Shahi Salman R, Lavados PM, Rinkel GJ, van den Bergh WM; MASH-2 Study Group. Magnesium for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH-2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 380:44-49, 2012.

Dreier JP, Major S, Pannek HW, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, Martus P, Winkler MK, Hartings JA, Fabricius M, Speckmann EJ, Gorji A; COSBID study group. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain* 135:259-75, 2012.

Duan Y, Xu H, Li R, Zheng K, Hu Z, Wu N, Yang Y, Zhuge Q, Chen W. Computed tomography perfusion deficits during the baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage are predictive of delayed cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:162-168, 2017.

Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8:660–667, 1951.

Engquist H, Lewen A, Howells T, Johnson U, Ronne-Engström E, Nilsson P, Enblad P, Rostami E. Hemodynamic disturbances in the early phase after subarachnoid hemorrhage: regional cerebral blood flow studies by bedside Xenon-enhanced CT. *J Neurosurg Anesthesiol* 30:49-58, 2018.

Engquist H, Rostami E, Enblad P. Temporal dynamics of cerebral blood flow during the acute course of severe subarachnoid hemorrhage studied by bedside Xenon-enhanced CT. *Neurocrit Care* 30:280-290, 2019.

Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, Turowski B, Steiger HJ, Hänggi D. Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 44:1260-6, 2013.

Fragata I, Alves M, Papoila AL, Nunes AP, Ferreira P, Diogo M, Canto-Moreira N, Canhao P. Computed tomography perfusion as a predictor of delayed cerebral ischemia and functional outcome in spontaneous subarachnoid hemorrhage: a single center experience. *Neuroradiol J* 32:179-188, 2019.

Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 20, 277, 2016.

Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* 40:1963-1968, 2009.

Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, Weimer JM, Aledort L. The role of platelet activation and inflammation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 26:48-57, 2016.

Galea JP, Dulhanty L, Patel HC, on behalf of the UK and Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database Collaborators. Predictors of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: observations from a multicenter data set. *Stroke* 48:2958-2963, 2017.

Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, Slooter AJC, HIMALAIA Study group. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized clinical trial. *Stroke* 49:76-83, 2018.

Grandin CB, Cosnard G, Hammer F, Duprez TP, Stroobandt G, Mathurin P. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnosis with MR-angiography. *Am J Neuroradiol* 21:1611-1617, 2000.

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* 3:287-297, 2011.

Hänggi D, Etminan N, Macdonald RL, Steiger HJ, Mayer SA, Aldrich F, Diringner MN, Hoh BL, Mocco J, Strange P, Faleck HJ, Miller M. NEWTON: Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 23:274-284, 2015.

Hänggi D, Etminan N, Aldrich F, Steiger HJ, Mayer SA, Diringner MN, Hoh BL, Mocco J, Faleck HJ, Macdonald RL, NEWTON Investigators. Randomized, open-label, phase 1/2a study to determine the maximum tolerated dose of intraventricular sustained release nimodipine for subarachnoid hemorrhage (NEWTON: Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage). *Stroke* 48:145-151, 2017.

Hänggi D, Etminan N, Mayer SA, Aldrich EF, Diringner MN, Schmutzhard E, Faleck HJ, Ng D, Saville BR, Macdonald RL, NEWTON Investigators. Clinical trial protocol: phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy, and safety study comparing EG-1962 to standard of care oral nimodipine in adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (Newton-2: Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage). *Neurocrit Care* 30:88-97, 2019.

Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN. Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery* 56:304-317, 2005.

Hartings JA, York J, Carroll CP, Hinzman JM, Mahoney E, Krueger B, Winkler MKL, Major S, Horst V, Jahnke P, Woitzik J, Kola V, Du Y, Hagen M, Jiang J, Dreier JP. Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarctions. *Brain* 140:2673-2690, 2017.

Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, Carlos RC, Thompson BG, Harrigan MR, Mukherji SK. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology* 231:632-644, 2004.

Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, Darkwah Oppong M, Kaier K, Shah M, Taschner C, Mönninghoff C, Urbach H, Beck J, Sure U, Forsting M. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: more is more. *Neurology* 93:e458-e466, 2019.

Jafri H, Diringer MN, Allen M, Zazulia AR, Zipfel GJ, Dhar R. Burden of cerebral hypoperfusion in patients with delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 31:1-8, 2019.

Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73(1):18-36, 1990.

Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73(1):37-47, 1990.

Kelcz F, Hilal SK, Hartwell P, Joseph PM. Computed tomography measurement of the xenon brain-blood partition coefficient and implications for regional cerebral blood flow: a preliminary report. *Radiology* 127:385-392, 1978.

Killeen RP, Mushlin AI, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Delaney H, Dunning A, Sanelli PC. Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia. *Acad Radiol* 18:1094-1100, 2011.

Kumar G, Shahripour RB, Harrigan M. Vasospasm of transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 124:1257-1264, 2016.

Kumar G, Dumitrascu OM, Chiang CC, O'Carroll CB, Alexandrov AV. Prediction of delayed cerebral ischemia with cerebral angiography: a meta-analysis. *Neurocrit Care* 30:62-71, 2019.

Kunze E, Pham M, Raslan F, Stetter C, Lee JY, Solymosi L, Ernestus RI, Vince GH, Westermaier T. Value of perfusion CT, transcranial Doppler sonography and neurological examination to detect delayed vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Radiol Res Pract* Article ID 231206, 2012.

Labeyrie MA, Gaugain S, Boulouis G, Zetchi A, Brami J, Saint-Maurice JP, Civelli V, Froelich S, Houdart E. Distal balloon angioplasty of cerebral vasospasm decreases the risk of delayed cerebral infarction. *Am J Neuroradiol* 40:1342-1348, 2019.

La Pira B, Singh TD, Rabinstein AA, Lanzino G. Time trends in outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage over the past 30 years. *Mayo Clin Proc* 93:1786-1793, 2018.

Lewis DH, Hsu S, Eskridge J, Cohen W, Dalley R, Newell D, Douville C, Pendleton G, Chestnut CH 3rd, Winn HR. Brain SPECT and transcranial doppler ultrasound in vasospasm-induced delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2:12-21, 1992.

Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage, population-based study and systematic review. *Neurology* 74:1494-1501, 2010.

Mackey J, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Kissela BM, Flaherty ML, Adeoye O, Woo D, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Martini S, Khatri P, Broderick JP, Zuccarello M, Kleindorfer D. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology* 87:2192-2197, 2016.

Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 39:3015-3021, 2008.

Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 10:618-625, 2011.

Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Nowbakht P, Roux S, Kassell N. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 43:1463-1469, 2012.

Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: What is the most clinically relevant definition? *Stroke* 40:1963-1968, 2009.

Michinaga S, Koyama Y. Protection of the blood brain barrier as a therapeutic strategy for brain damage. *Biol Pharm Bull* 40:569-575, 2017.

Mills JN, Mehta V, Russin J, Amar AP, Rajamohan A, Mack WJ. Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurology Research International* Article ID 415960, 2013.

Mijiti M, Mijiti P, Axier A, Amuti M, Guohua Z, Xiaojiang C, Kadeer K, Xixian W, Geng D, Maimaitili A. Incidence and predictors of angiographic vasospasm, symptomatic vasospasm

and cerebral infarction in Chinese patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS ONE* 11:e0168657, 2016.

Mir DIA, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, Sanelli PC. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 35:866-871, 2014.

Murphy A, De Oliveira Manoel, Burgers K, Kouzmina E, Lee T, Machdonald RL, Bharatha A. Early CT perfusion changes and blood brain barrier permeability after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 57:767-773, 2015.

Nabavi DG, LeBlanc LM, Baxter B, Lee DH, Fox AJ, Lownie SP, Ferguson GG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 43:7-16, 2001.

Naderi S, Ozgüven MA, Bayhan H, Gökalp H, Erdogan A, Egeman N. Evaluation of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage using single photon emission computed tomography. *Neurosurg Rev* 17:261-265, 1994.

Ohtonari T, Kakinuma K, Kito T, Ezuka I, Kanazawa T. Diffusion-perfusion mismatch in symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir* 48:331-336, 2008.

Pahm M, Johnson A, Bartsch AJ. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 69:762-65, 2007.

Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 114:226-236, 2017.

Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 298:636-642, 1989.

Prestigiacomo CJ, Sabit A, He W, Jethwa P, Gandhi C, Russin J. Three dimensional CT angiography versus digital subtraction angiography in the detection of intracranial aneurysms in subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg* 2:385-389, 2010.

Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet Neurol* 10:349-356, 2011.

Rodriguez-Regent C, Hafsa M, Turc G, Ben Hassen W, Edjlali M, Sermet A, Laquay N, Trystram D, Al-Shareef F, Meder JF, Devaux B, Oppenheim C, Naggara O. Early

quantitative CT perfusion parameters variation for prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur Radiol* 26:2956-2963, 2016.

Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J of Anaesth* 109:315-329, 2012.

Rostami E, Engquist H, Howells T, Ronne-Engström E, Nilsson P, Hillered LT, Lewen A, Enblad P. The correlation between cerebral blood flow measurement by bedside Xenon-CT and brain chemistry monitored by microdialysis in the acute phase following subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 8:369, 2017.

Sanelli PC, Ugorec I, Johnson CE, Tan J, Segal AZ, Fink M, Heier LA, Tsiouris AJ, Comunale JP, John M, Stieg PE, Zimmerman RD, Mushlin AI. Using quantitative CT perfusion for evaluation of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 32:2047-2053, 2011.

Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, Segal AZ, Stieg PE, Zimmerman RD, Mushlin AI. Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 34:292-298, 2013.

Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 97:14-37, 2012.

Senbokuya N, Kinochi H, Kanemaru K, Ohashi Y, Fukamachi A, Yagi S, Shimizu T, Furuya K, Uchida M, Takeuchi N, Nakano S, Koizumi H, Kobayashi C, Fukasawa I, Takahashi T, Kuroda K, Nishiyama Y, Yoshioka H, Horikoshi T. Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective randomized open-label blinded end point trial. *J Neurosurg* 118:121-130, 2013.

Shaker H, Khan M, Mulderink T, Koehler TJ, Scurek R, Tubergen T, Packard L, Singer J, Mazaris P, Min J, Wees N, Khan N, Abdelhak T. The role of CT perfusion in defining the clinically relevant core infarction to guide thrombectomy selection in patients with acute stroke. *J Neuroimaging* 29:331-334, 2019.

Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke* 35:2059-2063, 2004.

Stienen MN, Germans M, Burkhardt JK, Neidert MC, Fung C, Bervini D, Zumofen D, Röthlisberger M, Marbacher S, Maduri R, Robert T, Seule MA, Bijlenga P, Schaller K, Fandino J, Smoll NR, Maldaner N, Finkenstädt S, Esposito G, Schatlo B, Kellner E, Bozinov

O, Regli L; Swiss SOS Study Group. Predictors of in-hospital death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of a nationwide database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke* 49:333-340, 2018.

Sun H, Li W, Ma J, Liu Y, You C. CT perfusion diagnoses delayed cerebral ischemia in the early stage of the time-window after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol* 44:313-318, 2017.

Turk A, Magarik JA, Chaudry I, Turner RD, Nicholas J, Holmstedt CA, Chalela J, Hays A, Lazaridis C, Jauch E, Chimowitz M, Turan T, Adams R. CT perfusion-guided patient selection for endovascular treatment of acute ischemic stroke is safe and effective. *J Neurointerv Surg* 4:261-265, 2012.

Veldemann M, Höllig A, Clusmann H, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. Delayed cerebral ischemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth* 117:17-40, 2016.

Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:1761-1770, 2008.

Wagner M, Steinbeins P, Güresir E, Hattingen E, du Mesnil de Rochemont R, Weidauer S, Berkefeld J. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol* 23:87-95, 2013.

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

Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, Vince GH, Kunze E. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care* 20:406-412, 2014.

Xiao M, Li Q, Feng H, Zhang L, Chen Y. Neural vascular mechanisms for the cerebral blood flow autoregulation after hemorrhagic stroke. *Hindawi Neural Plasticity* doi.org/10.1155/2017/5819514, 2017.

8. Danksagung

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Chef Prof. Dr. med. Veit Rohde für seine Unterstützung bei meiner klinischen und wissenschaftlichen Weiterentwicklung in den letzten Jahren bedanken. Vor allem bin ich ihm für die Möglichkeit eigene Forschungsideen zu entwickeln, verfolgen und umzusetzen, dankbar.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Frau Prof. Dr. Dorothee Mielke, die mich von Anbeginn meiner Facharztausbildung bis heute während meiner wissenschaftlichen Entwicklung begleitet und mich bei der Planung und der Umsetzung der Projekte unterstützt hat.

Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Marios Nikos Psychogios danken, der mich bei der Durchführung der Projekte mit seiner neuroradiologischen Fachkompetenz unterstützt hat.