



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Bedeutung von Interleukin-6, C-reaktivem Protein und Laktat für die Prädiktion von zerebralen Vasospasmen und Outcome nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen

Yannick Takeshi Fuchs

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz:

Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Maria Wostrack  
2. apl. Prof. Dr. Peter B. Lippa

Die Dissertation wurde am 15.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

Für meine Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABSTRACT	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung</b>	<b>10</b>
1.1.1. Definition und Inzidenz	10
1.1.2. Risikofaktoren	10
1.1.3. Leitsymptome	11
1.1.4. Diagnose	11
1.1.5. Klassifikation	12
1.1.6. Therapie	14
1.1.7. Komplikationen	15
1.1.8. Outcome	16
<b>1.2. Zerebrale Vasospasmen</b>	<b>17</b>
1.2.1. Definition, Inzidenz und Outcome	17
1.2.2. Ursachen und Risikofaktoren	18
1.2.3. Prophylaxe und Therapie	18
1.2.4. Diagnose von CVS	19
1.2.5. Transkranielle Dopplersonographie	19
<b>1.3. Prädiktive Biomarker bei aSAH</b>	<b>20</b>
1.3.1. Übersicht	20
1.3.2. Interleukin 6 in Blutserum und CSF	21
1.3.3. C-reaktives Protein im Blutserum	22
1.3.4. Laktat im CSF	22
<b>1.4. Fragestellung</b>	<b>23</b>
<b>2. METHODIK</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Studiendesign</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Studienteilnehmer und Ein-/Ausschlusskriterien</b>	<b>24</b>
<b>2.3. Verwendete Klassifikationssysteme</b>	<b>24</b>
<b>2.4. Erhobene Parameter</b>	<b>24</b>
<b>2.5. Mean Flow Velocity Berechnung der TCD-Messungen</b>	<b>25</b>
<b>2.6. Studiendefinition von Vasospasmen</b>	<b>25</b>
<b>2.7. Outcome-Einteilung</b>	<b>25</b>
<b>2.8. Statistische Auswertung und Ausarbeitung</b>	<b>25</b>

<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Altersverteilung und Patientenkollektiv</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Untersuchte Laborparameter</b>	<b>30</b>
3.2.1. Interleukin 6 im Blut	30
3.2.2. Interleukin 6 im Liquor	30
3.2.3. C-reaktives Protein im Blut	31
3.2.4. Laktat im Liquor	31
<b>3.3. Studienendpunkte</b>	<b>32</b>
3.3.1. Zerebrale Vasospasmen	32
3.3.2. Pathologische transkraniale dopplersonographische Messungen	38
3.3.3. Zerebrale Infarkte	44
3.3.4. Outcome	51
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Interpretation der Ergebnisse</b>	<b>60</b>
<b>4.3. Limitationen</b>	<b>62</b>
<b>4.4. Fazit</b>	<b>64</b>
<b>ANHANG</b>	<b>66</b>
<b>Danksagung</b>	<b>66</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>67</b>
<b>TABELLEN-, ABBILDUNGS- UND LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>68</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anterior cerebral artery (Arteria cerebialis anterior)
ACI	Arteria carotis interna
AcomA	Anterior communicating artery (Arteria communicans anterior)
AICA	Anterior inferior cerebellar artery (Arteria cerebelli inferior anterior)
aSAH	Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aneurysmatische Subarachnoidalblutung)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CRP	C-reaktives Protein im Blutserum
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CVS	Cerebral vasospasm (zerebrale Vasospasmen)
D	day (Tag)
DCI	Delayed cerebral ischemia (verzögerte zerebrale Ischämie)
Df	Zahl der Freiheitsgrade
DIND	Delayed ischemic neurologic deficit (verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
H&H	Hunt & Hess
MRI	Klinikum Rechts der Isar (Universitätsklinikum der Technischen Universität München)
IL6	Interleukin-6
IL6-B	Interleukin-6 im Blutserum
IL6-CSF	Interleukin-6 im Liquor cerebrospinalis
IVH	Intraventricular hemorrhage (intraventrikuläre Blutung)
KI	Konfidenzintervall
L-CSF	Laktat im Liquor cerebrospinalis
LP	Liquorpunktion
M	Männlich
M	Mittelwert

Max	Maximum
MCA	Middle cerebral artery (Arteria cerebralis media)
MFV	Mean Flow Velocity (mittlere Flussgeschwindigkeit)
Min	Minimum
N	Number (Anzahl)
OR	Odds Ratio
PCA	Posterior cerebral artery (Arteria cerebralis posterior)
PcomA	Posterior communicating artery (Arteria communicans posterior)
PICA	Posterior inferior cerebellar artery (Arteria cerebelli inferior posterior)
RC	Regressionskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAH	Subarachnoid hemorrhage (Subarachnoidalblutung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
W	Weiblich
Wald	Wald-Test
Z	Z-Wert

## Abstract

Präsentiert auf dem EANS Kongress 2021 in Hamburg am 04.10.2021

Local inflammation seems to play a significant role for the development of cerebral vasospasms (CVS) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) by damaging the blood-brain barrier and leading to higher concentration of spasmogenic substances. So far, no reliable early blood serum or CSF markers to predict CVS and outcome in aSAH have been integrated into the clinical routine.

We retrospectively recruited 233 patients treated due to aSAH at our hospital between 2017 and 2019. Sixty-two patients with SAH were excluded due to a cause other than aneurysm rupture, 10 patients who died before day 4, as well as 9 patients admitted after day 9 after aSAH. We measured IL6 in serum and CSF, lactate in CSF and CRP in serum (day 0-4, day 5-9 and day 10-14) for two weeks after the aSAH. Occurrence of CVS was measured radiographically on digital subtraction or CT-angiography. Clinical symptomatic CVS was defined as development of new focal neurological signs, deterioration in level of consciousness, or both, together with imagine evidence of vasospasm. Statistical analysis was performed with SPSS.

We included 152 patients, median age 55 years. The majority had Hunt and Hess grades 1-3 (n=93). Sixty-one patients underwent microsurgical clipping, 90 were treated endovascularly and one patient did not receive treatment. CVS was observed in 65 patients (43%), of whom 44 received intra-arterial spasmolysis. Favorable outcome at discharge (GOS 4-5) was achieved by 50 patients, whereas 102 patients presented with moderate to severe disability (GOS 1-3). Serum IL6 was elevated in patients with CVS ( $p=.062$ ;  $p=.001$ ;  $p=.095$ ) as well as in patients with less favorable outcome ( $p=.003$ ;  $p=.000$ ;  $p=.006$ ). Furthermore, CSF lactate was elevated in patients with less favorable outcome ( $p=.009$ ;  $p=.162$ ;  $p=.011$ ).

Outcome prediction might be, at least in part, possible based on inflammation markers, especially elevated IL6 in serum. However, the exact meaning remains to be evaluated in further studies.

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Welchen Einfluss haben die Entzündungsmarker Interleukin-6, das C-reaktive Protein und das Laktat auf die Vorhersage zerebraler Vasospasmen und das funktionelle Outcome nach aSAH? Wie stellt sich der Zusammenhang mit pathologisch erhöhten Flussgeschwindigkeiten in TCD-Messungen oder neu aufgetretenen zerebralen Infarzierungen dar? Können klinische Entscheidungen anhand dieser Marker getroffen werden?

**Hauptargument:** Bei der Entstehung von CVS nach aSAH scheint ein lokales, sowie systemisches Entzündungsgeschehen eine entscheidende Rolle zu spielen. Im Rahmen der Entzündung kommt es zu einer Fehlfunktion der Blut-Hirn-Schranke, was wiederum zu höheren Konzentrationen spasmogener Substanzen im Gehirn führt.

**Begründung:** Die Marker Interleukin-6 im Blutserum sowie CSF, CRP im Blutserum und Laktat im CSF, sind klinisch routinemäßig und leicht bestimmbare Laborparameter. Sie spielen eine elementare Rolle im Entzündungsgeschehen oder dem dabei veränderten Stoffwechsel. Aus diesen Gründen gelten sie als zuverlässige Entzündungsmarker.

**Forschungslücke:** Trotzdem existiert aktuell noch kein verlässlicher laborchemischer Marker für das Auftreten von CVS oder die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach aSAH. Des Weiteren haben bislang vorhandene Studien meist nur geringe Fallzahlen und oft nur isolierte Studienendpunkte untersucht. Die vorliegende Studie untersucht an 152 Patienten die folgenden vier Studienendpunkte: Auftreten von CVS, pathologische TCD-Flussgeschwindigkeiten, zerebrale Infarkte und DCI sowie das Outcome nach aSAH und deren Assoziation mit laborchemischen Entzündungsmarkern.

**Ergebnisse:** Mit den Daten der durchgeführten Studie lassen sich Zusammenhänge zwischen den untersuchten Entzündungsmarkern und den Studienendpunkten CVS, pathologischen TCD-Messungen, zerebralen Infarkten und ungünstigem Outcome darstellen. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen erhöhten Werten von Interleukin-6 im Blutserum sowie Laktat im CSF für Patienten mit ungünstigerem Outcome bei Entlassung. Des Weiteren zeigte sich Interleukin-6 bei Patienten mit neu aufgetretenen zerebralen Infarkten sowohl im Blut als



auch im CSF im Verlauf nach aSAH erhöht. Zwischen CRP und den untersuchten Studienendpunkten konnte kein Zusammenhang ermittelt werden.

**Fazit:** Aufgrund der Zusammenhänge zwischen erhöhtem Interleukin-6 und Laktat und den Studienendpunkten pathologischer TCD-Messungen, zerebraler Infarkte und ungünstigem Outcome, könnte eine engmaschigere Kontrolle und gegebenenfalls intensiviertere Therapie ausgewählter Patienten in Zukunft sinnvoll sein. Hier bedarf es weiterer, insbesondere prospektiver, extern validierter Beobachtungen eines größeren unabhängigen Patientengutes, um einen Benefit und einen wahren prädiktiven Wert der untersuchten Marker für Patienten nach aSAH zu ermitteln.

# 1. Einleitung

## 1.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

### 1.1.1. Definition und Inzidenz

Eine Subarachnoidalblutung (SAH) bezeichnet eine Einblutung in den Subarachnoidalraum, welcher zwischen den Hirnhäuten, der Arachnoidea und der Pia mater, liegt. Die weltweite Inzidenz liegt bei etwa 9 pro 100.000 Personen (de Rooij et al., 2007), damit macht sie 5% aller Schlaganfälle aus (van Gijn et al., 2007). Der Grund für eine Subarachnoidalblutung ist in 85% der Fälle ein rupturiertes Aneurysma der hirnversorgenden Gefäße (Feigin et al., 2009). Diese Fälle werden als aneurysmatische Subarachnoidalblutungen (aSAH) bezeichnet. Sie enden zu 50% tödlich (van Gijn et al., 2007). Zum Zeitpunkt der SAH weist ein Viertel der Patienten ein Zweitaneurysma auf (Wermer et al., 2005).

### 1.1.2. Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen sind arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und chronischer Alkoholabusus ( $\geq 150\text{g}/\text{Woche}$ ) (Feigin et al., 2005), weibliches Geschlecht (de Rooij et al., 2007), eine positive Familienanamnese (erstgradige Verwandte) (Bor et al., 2008) sowie verschiedene erbliche Erkrankungen, wie zum Beispiel die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (Ronkainen et al., 1997; Vlak et al., 2011). Des Weiteren besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Aneurysmen und erblichen Erkrankungen, die sich auf die Beschaffenheit des Bindegewebes auswirken, wie zum Beispiel dem Marfan-Syndrom (Schievink et al., 1997), der Neurofibromatose Typ 1 (Schievink et al., 2005), dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Pepin et al., 2000) oder der fibromuskulären Dysplasie bei Frauen (Lather et al., 2017).

Zur Abschätzung des Rupturrisikos eines intrakraniellen Aneurysmas wurden in der Vergangenheit verschiedene Scores erstellt. Einer der bedeutendsten ist der PHASES-Score, der das 5-Jahres-Rupturrisiko eines intrakraniellen Aneurysmas abschätzt (Greving et al., 2014). Dieser errechnet sich aus Herkunft und Alter des Patienten, dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, der Größe und Lokalisation des Aneurysmas sowie der Tatsache ob bereits früher eine aSAH stattgefunden hat (Greving et al., 2014). Bezüglich der Herkunft besteht ein erhöhtes Rupturrisiko für Patienten japanischer oder finnischer Abstammung und

bezüglich der Lokalisation ein erhöhtes Risiko für Aneurysmen des hinteren Stromkreises (Greving et al., 2014).

Faktoren, die unter Umständen mit einer Reduktion in der Frequenz von SAH einhergehen sind Hormonersatztherapie, Hypercholesterinämie und Diabetes (Feigin et al., 2005).

### 1.1.3. Leitsymptome

Das charakteristische Symptom einer aSAH sind plötzlich auftretende, heftigste Kopfschmerzen, der sogenannte Vernichtungskopfschmerz (Perry et al., 2010; van Gijn et al., 2007). Weitere mögliche Symptome sind Krampfanfälle, Meningismus, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit sowie eine Abnahme der Vigilanz. Darüber hinaus können auch Hirnnervenausfälle auftreten, insbesondere, wenn ein Aneurysma schnell an Größe zugenommen hat, ein Risikofaktor für eine imminente Ruptur (Brisman et al., 2006). In 25% der Fälle kommt es zu einer Warnblutung, welche zwischen einer Woche und zwei Monaten vor der späteren SAH auftritt und meist mit Kopfschmerzen einher geht (Verweij et al., 1988). Ebenso können kardiale Symptome auftreten. So zeigen sich in mehr als 90% auffällige EKG-Befunde (Petridis et al., 2017). Es kann zu Elektrolytstörungen oder aufgrund der kardialen Belastung zu einer Hypotonie kommen, welche die zerebrale Perfusion zusätzlich vermindert (Naidech et al., 2005; Rose, 2011; van Gijn & van Dongen, 1982).

### 1.1.4. Diagnose

Bei Vorliegen eines der oben genannten Symptome sollte der Verdacht auf eine aSAH durch eine Computertomographie (CT) gesichert werden (Westerlaan et al., 2011). Dabei bietet die Untersuchung innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn die höchste Sensitivität und Spezifität (van Gijn et al., 2007). In der CT stellt sich eine aSAH hyperdens dar. Eine Magnetresonanztomographie ist aufgrund der längeren Dauer und vermehrten Kosten nicht erste Wahl, kann eine SAH aber sensitiver als eine CT darstellen, besonders bei länger zurückliegender Blutung (Bederson et al., 2009). Alternativ kann durch eine Liquorpunktion (LP) mittels Dreigliäserprobe ebenfalls eine SAH festgestellt werden. Diese Dreigliäserprobe ist meist erst nach 6 - 12 Stunden positiv. Deshalb sollte sie erst bei mehr als 12 Stunden zurückliegendem Symptombeginn als Ergänzung zu einer unauffälligen CT stattfinden (Martin et al., 2015; Sidman et al., 1996). Zur Bestätigung der Blutungsquelle wird als Goldstandard

eine digitale Substraktionsangiografie durchgeführt. Diese kann, zum Beispiel bei dringlicher OP Indikation, durch eine CT-Angiografie (CTA) ersetzt werden (de Oliveira Manoel et al., 2014). Die Kombination von CT und CTA sowie LP reduziert die Wahrscheinlichkeit bei akut auftretenden Kopfschmerzen eine aSAH zu übersehen auf <1% (McCormack & Hutson, 2010).

### 1.1.5. Klassifikation

In der Praxis finden verschiedene Klassifikationssysteme zur Einteilung einer aSAH Verwendung.

#### *Fisher-Graduierung*

Ein verwendetes System, das die Beurteilung der Blutmenge im CT beinhaltet, ist die Graduierung nach Fisher (Fisher et al., 1980). Diese stellt einen Zusammenhang zwischen der Blutung und dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen (CVS), einer Komplikation der aSAH, dar. Die Fisher-Graduierung existiert in einer modifizierten Form (Frontera et al., 2006) (Tabelle 1), welche aufgrund des Einbezugs einer intraventrikulären Blutung (IVH) einen deutlicheren linearen Zusammenhang zwischen der Blutungsausdehnung und dem Auftreten von CVS hat (Kramer et al., 2008).

*Tabelle 1: modifizierte Fisher Graduierung nach Frontera (2006)*

SAH	IVH	Fisher Grad	Modifizierter Fisher Grad
Diffus und dick	Ja	3	4
	Nein	3	3
Lokalisiert und dick	Ja	3	4
	Nein	3	3
Diffus und dünn	Ja	4	2
	nein	2	1
Lokalisiert und dünn	Ja	4	2
	Nein	1	1
Keine	Ja	4	2
	Nein	1	0

#### *Glasgow Coma Scale*

Zur Einteilung von Schädelhirntraumata wurde 1974 die Glasgow Coma Scale (GCS) eingeführt (Teasdale & Jennett, 1974) (Tabelle 2), welche mittlerweile auch zur Einteilung nach stattgefundenen SAH verwendet wird. Diese zeigt eine hohe Reliabilität unter erfahrenen Anwendern (Rowley & Fielding, 1991), ist simpler als andere Einteilungen und besonders in

den mittelgradigen Klassifikationsstufen sicherer (Lindsay et al., 1982b). Darüber hinaus liefert die GCS konsistentere Ergebnisse (Lindsay et al., 1982a), da diese Einteilung die besten Voraussagen bezüglich Mortalität und Outcome, gemessen mit der Glasgow Outcome Scale (GOS), macht (Oshiro et al., 1997; St Julien et al., 2008).

*Tabelle 2: Glasgow Coma Scale nach Teasdale und Jennett (1974)*

	<b>Funktion</b>	<b>GCS-Wert</b>
<b>Augenöffnen</b>	Spontan	4
	Auf Ansprache	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
<b>Verbale Reaktion</b>	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Unzusammenhängende Worte	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine Reaktion	1
<b>Motorische Reaktion</b>	Befolgt Aufforderungen	6
	Gezielte Abwehr	5
	Ungezielte Abwehr	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine Reaktion	1

### *WFNS Graduierung*

Eine weitere Einteilung ist der World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) Score, welcher 1988 eingeführt wurde ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988) (Tabelle 3). Vorschläge zur Verbesserung der Skala bestehen in einer Änderung der Definition für den Grad 5 (Fung et al., 2016), sowie der Einführung eines WFNS Scores, welcher den Grad nach neurologischer Wiederbelebung mit einbezieht (rWFNS) (van Donkelaar et al., 2017).

*Tabelle 3: Einteilung nach WFNS (1988)*

Grad	GCS-Score	Motordefizit
I	15	Absent
II	14 - 13	Absent
III	14 - 13	Absent
IV	12 - 7	Präsent oder absent
V	6 - 3	Präsent oder absent

### *Klassifikation nach Hunt und Hess*

Eine weitere Einteilung von Subarachnoidalblutungen richtet sich nach der Skala von Hunt und Hess (H&H) (Hunt & Hess, 1968) (Tabelle 4). Diese ist dem WFNS Score bezüglich der

Voraussage des Outcomes überlegen (Aggarwal et al., 2018), weshalb sie in im klinischen Alltag mit unter die häufigste Verwendung findet.

*Tabelle 4: Klassifikation nach Hunt und Hess (1968)*

Grad	Kriterien
I	Asymptomatisch oder minimaler Kopfschmerz und leicht nuchale Rigidität
II	Moderater bis schwerer Kopfschmerz, nuchale Rigidität, kein anderes neurologisches Defizit außer Hirnnervenlähmung
III	Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichtes fokales Defizit
IV	Stupor, mittelschwere bis schwere Hemiparese, eventuell frühe Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen
V	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, sterbendes Aussehen

### 1.1.6. Therapie

Die Therapie von aSAH sollte unverzüglich in einem neurovaskulären Versorgungszentrum (van Lieshout et al., 2017) durch Ausschaltung der Blutungsquelle stattfinden. Generell zeigt die vorhandene Evidenz, dass die Versorgung innerhalb der ersten 48 Stunden (Mahaney et al., 2011; Siddiq et al., 2012) spätestens innerhalb der ersten 72 Stunden stattfinden sollte (Nieuwkamp et al., 2005). Dies geschieht in der Regel durch Coiling oder Clipping. Beim Coiling wird das Aneurysma von innen mit Platinspiralen, sogenannten Coils, verschlossen. Beim Clipping wird das Aneurysma von außen mit einem Metallclip verschlossen. Eine Versorgung innerhalb von 24 Stunden durch Coiling scheint das beste Outcome zu liefern (Phillips et al., 2011). Generell lässt sich sagen, dass die Auswahl des Verfahrens individuell von der Lokalisation und Beschaffenheit des Aneurysmas abhängig ist und der Grad des initialen Aneurysmaverschlusses das Rerupturrisiko bestimmt (Johnston et al., 2008).

Neuroradiologische Studien wie die ISAT-Studie ermittelten Vorteile des Coiling für kleine Aneurysmen des vorderen Stromkreises bei Patienten mit gutem Aufnahmezustand (D'Souza, 2015). Die ISAT-Studien berichten ein höheres 1- (Molyneux et al., 2002), 5-Jahres-Überleben (Molyneux et al., 2009), einen Überlebensvorteil nach 7 Jahren und ein geringeres Auftreten von Epilepsien (Molyneux et al., 2005) sowie letztlich ebenfalls ein höheres 10-Jahres-Überleben ohne Einschränkung (Molyneux et al., 2015). Das Coiling zeigt sich bei älteren, multimorbiden Patienten als überlegen aufgrund des reduzierten unmittelbaren Interventionsrisikos (Gonzalez et al., 2010). Jedoch besteht nach Coiling ein erhöhtes Nachblutungsrisiko aufgrund der erhöhten Reperfusionrate. Die BRAT-Studie (McDougall et al., 2012) berichtete ein besseres Outcome nach Coiling im Vergleich zu Clipping, deren

Ergebnisse aber unter dem Gesichtspunkt, dass ein Drittel der fürs Coiling-erwählten Patienten in die mit Clipping-behandelte Gruppe wechselte, zu werten sind.

Eine weitere endovaskuläre Versorgungsart ist die Versorgung mittels Flow-Diverter, welcher den Blutfluss in das Aneurysma abschwächt und so, nach einer Latenzzeit, zum Aneurysmaverschluss und somit zu einem verringerten Rupturrisiko führt (Yu et al., 2012). Die Verschlussraten liegen hier nach einem halben bis dreiviertelten Jahr bei etwa 75% (Arrese et al., 2013; Brinjikji et al., 2013). Zwar birgt diese Art der Intervention verglichen mit dem Coiling eine geringere Perforationsgefahr, sollte jedoch aufgrund der verzögerten Verschlussresultate und der Notwendigkeit einer anschließenden dualen Plättchenhemmung mit einem wiederum erhöhten Blutungsrisiko, bei akuten aSAH vermieden werden (D'Souza, 2015).

Ein Vorteil des Clippings ergibt sich bei Patienten unter 40 Jahren (Mitchell et al., 2008) im Sinne eines geringeren Reblutungsrisiko (Molyneux et al., 2005). Des Weiteren gibt es Giantaneurysmen, Aneurysmen mit einem Hals-Kuppel-Verhältnis  $> 0.5$ , fusiforme Aneurysmen und Aneurysmen an arteriellen Bifurkationen, welche nicht durch Coiling, sondern nur durch Clipping versorgt werden können (D'Souza, 2015; Suarez et al., 2006).

Parallel zur Ausschaltung der Blutungsquelle gilt es in der Akutphase den intrakraniellen Druck, insbesondere bei Patienten mit verminderter neurologischer Vigilanz, zu messen und gegebenenfalls zu reduzieren. Dies wird oftmals durch das Anlegen einer externen Ventrikeldrainage durchgeführt. Sollte es dabei unter konservativer Therapie zu persistierend erhöhten intrakraniellen Drücken kommen, kann eine Kraniektomie notwendig werden, um den intrakraniellen Druck zu reduzieren. Bei im Verlauf persistierender Notwendigkeit der Liquorableitung, kann die Anlage eines Ventrikulo-peritonealen Shunts erwogen werden. Zusätzlich benötigt es bei jeglicher Vigilanzminderung eine intensivmedizinische Überwachung und Stabilisierung.

#### 1.1.7. Komplikationen

Die hohe Sterblichkeit bei aSAH ergibt sich mitunter aus dem Auftreten von Komplikationen. Diese Komplikationen können in akute, frühe Komplikationen (Tag 0-3), subakute, später auftretende Komplikationen (Tag 3-13) und chronische sogenannte Langzeitkomplikationen (ab Tag 14) eingeteilt werden. Eine der wichtigsten Komplikationen, sind zerebrale

Vasospasmen (CVS) sowie ischämische Infarkte (Kassell, Torner, Haley, et al., 1990). Diese werden im nächsten Einleitungspunkt 1.2. ausführlich beschrieben.

Beispiele für frühe Komplikationen im Sinne einer frühen Hirnverletzung (early brain injury) sind akuter Hydrozephalus (18%) (Demirgil et al., 2003), generalisiertes Hirnödem (10-14%), Intrazerebralblutung (7-11%), Reruptur des Aneurysmas (4% in den ersten 24 Stunden; gesamt 11%) (Haley et al., 1992; Kassell, Torner, Haley, et al., 1990; Kassell, Torner, Jane, et al., 1990). Letztere beiden gehen mit einer Mortalität von 70-90% einher (Petridis et al., 2017). Später auftretende Komplikationen können ein subakuter Hydrozephalus (5%) sowie ein chronischer Hydrozephalus (4%) sein, wobei die Wahrscheinlichkeit insgesamt für das Auftreten eines Hydrocephalus nach aSAH bei 28% liegt (Demirgil et al., 2003). Darüber hinaus gilt es Elektrolytstörungen, kardiale Störungen, sowie epileptische Anfälle (4-7%) (Haley et al., 1992) zu nennen.

#### 1.1.8. Outcome

Die 1-Monats-Sterblichkeit nach einer aSAH liegt in Europa, Australien, Neuseeland und China zwischen 32-42% (Broderick et al., 1994; Hijdra et al., 1987) ("Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)," 2000; Fischer et al., 2005; Ingall et al., 2000; Koffijberg et al., 2008; Sandvei et al., 2011). Im Mittel liegt sie bei etwa 33% (Cross et al., 2003). In den USA wird sie mit 50-60% beschrieben (le Roux & Wallace, 2010). Ein Zehntel bis ein Viertel der Patienten versterben vor Eintreffen im Krankenhaus (van Gijn et al., 2007). Dabei liegt die häufigste Ursache in der initialen Blutung (Broderick et al., 1994). Betrachtet man die Ursachen für Versterben und für schwerste Beeinträchtigung zusammen ergibt sich folgende Verteilung: Initialblutung 16%, Reblutung 18%, verzögerte zerebrale Ischämie 15% (Hijdra et al., 1987). 95% der Patienten tragen ein kognitives Defizit davon (Passier et al., 2010) und die Hälfte aller Patienten bleiben für Aufgaben des täglichen Lebens abhängig von Fremdhilfe (le Roux & Wallace, 2010). Selbst unter Patienten mit gutem Aufnahmezustand liegen die 1-Jahres-Mortalität und -Morbidität kumulativ bei 31% (Ropper & Zervas, 1984) wobei 46% sich vollständig erholen, 44% zur ursprünglichen Arbeit zurück kehren, 20% unter erleichterten Bedingungen arbeiten und ein Viertel unter emotionalen oder psychologischen Beeinträchtigungen im täglichen Leben leidet (Ropper & Zervas, 1984).



## Glasgow Outcome Scale

Die Glasgow Outcome Scale (GOS) (Jennett & Bond, 1975) bietet durch gute Interraterreliabilität (Brennan & Silman, 1992) und Einfachheit eine praktikable und besonders zuverlässige Beurteilungsskala für das Outcome (Wilson et al., 1998) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale nach Jennett und Bond (1975)

GOS-Score	Kriterien
1	Tod
2	Neurovegetativer Zustand; Patient nicht ansprechbar und sprachlos
3	Schwere Einschränkung; Patient von täglicher Unterstützung abhängig
4	Mittelschwere Einschränkung; Patient im Alltag selbstständig
5	Gute Besserung; Wiederaufnahme eines normalen Lebens mit leichten neurologischen und psychischen Defiziten

## 1.2. Zerebrale Vasospasmen

### 1.2.1. Definition, Inzidenz und Outcome

Beim Vasospasmus steigert sich die calciumgetriggerte Aktivität der glatten Muskelzellen in den Wänden der Blutgefäße (Tani & Matsumoto, 2004), was zu einer Kontraktion und somit Einengung des Gefäßdurchmessers führt. So kann es zu Minderperfusionen in den dahinterliegenden Gebieten kommen. Ein zerebraler Vasospasmus (CVS) ist ein Vasospasmus der gehirnversorgenden Gefäße. Das Gehirn ist in seiner Blutversorgung autoreguliert und anfällig für Perfusionsdefizite. Eine Verminderung des zerebralen Blutflusses führt deshalb rasch zu Ischämien, diese werden als Delayed Cerebral Ischemia (DCI) bezeichnet und resultieren meist in Läsionen oder zerebralen Infarzierungen (Geraghty & Testai, 2017). Diese können auch Delayed Ischemic Neurologic Deficits (DIND) zur Folge haben (Yamaki et al., 2019).

CVS sind in bis zu 67% der Patienten mit aSAH nachweisbar und sind in 30-40% symptomatisch (Baggott & Aagaard-Kienitz, 2014). Sie beginnen etwa am dritten Tag nach aSAH und erlangen ihr Maximum zwischen dem 6. und 8. Tag (Weir et al., 1978). Anschließend bilden sie sich über 2-4 Wochen langsam zurück (Mayberg et al., 1994). Symptomatische CVS tragen beträchtlich zu einem schlechteren Outcome bei (Claassen et al., 2001). Sie führen in 7,2 % zum Tod und in 6,3 % zu schweren Beeinträchtigungen (Kassell, Torner, Haley, et al., 1990). Umgekehrt lassen sich 39% aller schweren Beeinträchtigungen nach aSAH auf CVS zurück führen (Kassell, Torner, Haley, et al., 1990).

### 1.2.2. Ursachen und Risikofaktoren

Die Ursachen der Entstehung von CVS sind nicht hinreichend geklärt, wobei der Menge an Blut im Subarachnoidalraum eine wichtige Bedeutung zugesprochen wird (Fisher et al., 1980). Darüber hinaus könnte eine verlängerte arterielle Kontraktion bedingt durch eine Erhöhung des intrazellulären Calciums auslösend sein (Dietrich & Dacey, 2000). Weiterhin werden Blutabbauprodukte, Katecholamine, Angiotensin, Serotonin, Prostaglandine (Weir et al., 1999) und Hämoglobin (Macdonald, 2001) aufgrund ihrer spasmogenen Wirkung diskutiert. Zuletzt gilt es noch als mögliche Ursache lokales Entzündungsgeschehen vermittelt durch Mediatoren wie Substanz P oder CGRP zu nennen (Tran Dinh et al., 1994). Dabei kommt es zu einer Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke (Sercombe et al., 2002), welche den Übertritt von weiteren spasmogenen Stoffen fördern kann.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von CVS gelten eine schwere aSAH (Graf & Nibbelink, 1974), Zeitpunkt und Anzahl an Blutungen oder Reblutungen (Heros et al., 1983), Alter unter 35 Jahren (Rabb et al., 1994), Hypertension (Inagawa, 2016), Nikotinkonsum (Weir et al., 1999) und Kokainabusus (Harrod et al., 2005). Die Größe und Lokalisation des rupturierten Aneurysmas gelten als fragliche Risikofaktoren für das Auftreten von CVS (Harrod et al., 2005).

### 1.2.3. Prophylaxe und Therapie

Die Prophylaxe von CVS besteht aus Gabe des liquorgängigen Calciumkanalblockers Nimodipin und der Vermeidung einer Hypovolämie mit gegebenenfalls Einleitung einer Triple H Therapie, welche aus induzierter Hypervolämie, arterieller Hypertension und Hämodilution besteht (Bederson et al., 2009). Der Nutzen der Triple H Therapie resultiert aus einer Verbesserung der bei aSAH gestörten Autoregulierung der zerebralen Blutversorgung (Treggiari & Hemorrhage, 2011). Darüber hinaus haben sich intraarterielle vasodilatierende Therapien bewährt, welche jedoch ausschließlich therapeutisch und nicht prophylaktisch angewandt werden (Connolly et al., 2012; Diringer et al., 2011): Ballonangioplastie (Santillan et al., 2011), sowie intraarterielle Gabe von Papaverin oder alternativ Verapamil, Milirinon oder Nimodipin (Kundra et al., 2014). Ebenso zeigen Patienten mit einer Statinvormedikation eine niedrigere Inzidenz von CVS (Parra et al., 2005).

#### 1.2.4. Diagnose von CVS

Zur Diagnose von CVS werden verschiedene Verfahren verwendet. Besonders radiologische Verfahren wie digitale Subtraktionsangiographie, Magnetresonanztomographie und CTA (Mills et al., 2013) werden im klinischen Alltag verwendet, wobei die CTA den Goldstandard bildet. Sie weist eine Sensitivität von 81%, sowie eine Spezifität von 70% auf (van der Harst et al., 2019) und ist wenig risikobehaftet (Le Roux et al., 1998). CVS können radiologisch übersehen werden, insbesondere wenn besonders kleine Gefäße betroffen sind oder die betroffenen Gefäße sich schlecht darstellen lassen (Dorsch, 2002) und die Interraterreliabilität der CTA ist nur moderat (Letourneau-Guillon et al., 2020). Im klinischen Alltag werden die Möglichkeiten der Diagnose durch Bildgebung besonders durch den zeitlichen Aufwand sowie die erhöhten Kosten limitiert. In der Praxis werden daher zur täglichen Kontrolle von CVS transkranielle dopplersonographische Messungen (TCD) angewandt (Mills et al., 2013). Sie stellen ein kostengünstigeres Verfahren dar. Bei TCD handelt es sich um Messungen der Flussgeschwindigkeiten der gehirnversorgenden Gefäße, welche im folgenden Gliederungspunkt geschildert werden. Des Weiteren können CVS klinisch durch DIND diagnostiziert werden. DIND sind definiert durch ein neu aufgetretenes fokales neurologisches Defizit oder eine Verschlechterung in der GCS um  $\geq 2$  Punkte (Macdonald, 2013) bei gleichzeitigem Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Zudem können typische zerebrale Infarkte, für deren Ursache nach Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen, am ehesten DCI in Frage kommt, einen Hinweis auf erfolgte CVS bieten.

#### 1.2.5. Transkranielle Dopplersonographie

Die TCD fußt auf der Emission von Ultraschallwellen und deren Reflektion (Purkayastha & Sorond, 2012). Bei der dopplersonographischen Untersuchung wird die Bewegung von Partikeln analysiert. Diese Analyse folgt im Wesentlichen der Beobachtung, dass die unterschiedlich reflektierte Dopplerverschiebungsfrequenz sich direkt proportional zur Geschwindigkeit des Blutflusses verhält (Purkayastha & Sorond, 2012). Hieraus kann eine Flusskurve abgebildet werden, welche in ihrer Amplitude ein maximale, sowie eine minimale Geschwindigkeit darstellt. In den Blutgefäßen des Körpers entspricht dabei die maximale Flussgeschwindigkeit dem systolischen Blutdruck und die minimale Flussgeschwindigkeit dem diastolischen Blutdruck. Da der Schädelknochen in seiner Dicke ein wesentliches Hindernis für Ultraschallwellen darstellt und dahinterliegende Strukturen daher meist schlecht schallbar

sind, macht man sich anatomisch dünnere Schichten des Schädelknochens wie zum Beispiel die Orbita, den nuchalen Schädelknochen oder die Pars squamosa, den sogenannten Schuppenteil, des Schläfenbein, zu Nutze. Aufgrund der anatomischen Nähe können über das transtemporale Fenster folgende Gefäße dargestellt und die Flussgeschwindigkeiten beurteilt werden: ACA, MCA, PCA, ACI (Diehl & Berlit, 1996). Dabei werden wie bereits erwähnt systolische sowie diastolische Flussgeschwindigkeiten ermittelt. Daraus kann eine mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV, Mean Flow Velocity) ähnlich zum peripheren Blutdruck nach der Formel  $(V_{max}+2*V_{min})/3$  geschätzt werden. Da die MFV am ehesten vom Gefäßlumen abhängig ist (Harrod et al., 2005) können hierüber Rückschlüsse über das Vorliegen von CVS getätigt werden. Dabei werden TCD-Messungen der MCA nach MFV in die folgenden Grade eingeteilt (Samagh et al., 2019; Vora et al., 1999) (Tabelle 6):

*Tabelle 6: CVS-Einteilung nach MFV in TCD der MCA*

MFV in cm/s	CVS
< 120	keine
120 - 149	mild
150 - 199	moderat
≥ 200	schwer

TCD wird in der Praxis besonders aufgrund ihrer fehlenden Invasivität sowie ihrer geringen Kosten geschätzt. Ein weiterer Vorteil der TCD liegt in der 84% Sensitivität sowie der 89% Spezifität verglichen mit der Angiographie (Okada et al., 1999). Limitationen der TCD liegen besonders in der Untersucherabhängigkeit sowie der Möglichkeit falsch negativer Messungen zum Beispiel aufgrund peripherer CVS (Harrod et al., 2005) oder falsch positiver Messungen (Laumer et al., 1993), was selten der Fall ist (Sloan et al., 1989).

### 1.3. Prädiktive Biomarker bei aSAH

#### 1.3.1. Übersicht

Prädiktive Biomarker sind schon seit längerer Zeit Gegenstand größeren Interesses. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein einziger Marker ausschlaggebend ist, ist gering. So kamen die Autoren einer Übersichtsarbeit zum Vorschlag sich auf mehrere Marker zur Prädiktion möglicher Ereignisse nach aSAH zu konzentrieren (Przybycien-Szymanska & Ashley, 2015). In

dieser Übersichtsarbeit wurden unterschiedliche Moleküle untersucht, welche bereits als Marker für Zellschäden, Entzündungen, Stoffwechselveränderungen, Gefäßtonus oder als Mikropartikel bekannt sind. Des Weiteren wurde eine Übersicht genetischer Marker skizziert, welche in Studien mit einer erhöhten Anzahl an Ereignissen, wie CVS, DCI oder schlechtem Outcome, einhergehen. Folgend werden einige Marker genannt:

Gene: Apolipoprotein E Gen (Wu et al., 2010; Wu et al., 2011) und Haptoglobin Gen (Kantor et al., 2014; Ohnishi et al., 2013) im Blut;

Marker von Zellschäden und -tod: NSE, UCHL1, CCSctf und CCSntf im CSF (Siman et al., 2011), pNF-H sowie SBDP (Lewis et al., 2007; Lewis et al., 2008);

Inflammatorische Marker im Blut: ICAM-1, VCAM-1 (Kim et al., 2014), TNF Alpha (Chou et al., 2012), CRP (Fountas et al., 2009);

Stoffwechsellmarker im CSF: S100B im Serum für DCI, sowie Glutamat, Glutamin, Glycerin und Histidin für CVS (Jung et al., 2013); Letztere können jedoch nur durch die Mikrodialyse ermittelt werden (Jung et al., 2013).

Marker des veränderten Gefäßtonus: Endothelin-1 im Blut und CSF (Bellapart et al., 2014), Calcium im CSF (Alexander et al., 2008), Nitrat und Nitrit jeweils im CSF (Lin et al., 2006);

Andere Mikropartikel: CD142, CD41a, CD 105, CD235a CD146, CD66b und VWF im Blut (Lackner et al., 2010; Sanborn et al., 2012);

In einer anderen Übersichtsarbeit (Harrod et al., 2005) wurden weitere Adhäsionsmoleküle wie E-Selektin und L-Selektin, eine Leukozytenzahl über 20.000 pro  $\mu\text{l}$  Blut, Lipidperoxide wie PCOOH und CEOOH, sowie eine Hypomagnesiämie aufgeführt.

Da die meisten genannten Marker im klinischen Alltag nicht routinemäßig bestimmt werden liegt der Fokus unserer Studie in routinemäßig bestimmten Marker wie Interleukin-6 im Serum (IL6-B) und CSF (IL6-CSF), Laktat im CSF (L-CSF) und CRP im Blut.

### 1.3.2. Interleukin 6 in Blutserum und CSF

Interleukin-6 (IL6) gilt als früher und hochempfindlicher sowie spezifischer Entzündungsparameter. Dabei fungiert es als Aktivator der Akute-Phase-Proteine und als Lymphozytenstimulator. Aufgrund dieser Eigenschaften und der geringen Halbwertszeit ist es bereits klinisch als wichtigster akuter Entzündungsmarker etabliert. Sowohl IL6-B als auch IL6-CSF sind in der Akutphase nach aSAH erhöht. In einer Studie zeigte sich IL6-CSF am vierten Tag sowie in einer anderen über den Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH sehr stark, IL6-B

jedoch kaum erhöht (Đuriš et al., 2018) (Ridwan et al., 2021). Aus diesem Grund ist die Unterscheidung der beiden Biomarker von großer Bedeutung. Die Studienlage ist noch unklar. So beschreiben manche Studien eine Erhöhung von IL6-B als signifikant vergesellschaftet mit dem Auftreten von CVS und einem schlechteren Outcome (Chaudhry et al., 2017; Kao et al., 2015), während andere keinen Zusammenhang ermitteln konnten (Rasmussen et al., 2019; Ridwan et al., 2021; Simon & Grote, 2021; Đuriš et al., 2018). Auch für das Auftreten von Infarkten und DCI bestehen widersprüchliche Angaben (Chaudhry et al., 2017) (Sarrafzadeh et al., 2010).

Eindeutiger ist die Studienlage zu IL6-CSF welches sich bei Patienten mit CVS nach aSAH signifikant erhöht zeigt (Lenski et al., 2017; Osuka et al., 1998; Simon & Grote, 2021). Es besteht die Hypothese, dass IL6-CSF eine Rolle bei der Induktion von CVS spielt (Osuka et al., 1998). Auch bei Patienten mit zerebralen Infarkten und DCI zeigte sich IL6-CSF signifikant erhöht (Ridwan et al., 2021; Sarrafzadeh et al., 2010; Simon & Grote, 2021). Zudem haben Patienten mit erhöhten IL6-CSF-Werten signifikant häufiger ein schlechtes Outcome (Niwa et al., 2016; Đuriš et al., 2018).

#### 1.3.3. C-reaktives Protein im Blutserum

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein und gilt als gängigster unspezifischer klinischer Laborparameter in der Beurteilung von systemischem Entzündungsgeschehen. Bei Patienten mit aSAH mit erhöhten CRP-Werten zeigen sich signifikant häufiger CVS (Fountas et al., 2009; Hurth et al., 2020; Hwang et al., 2013; Rasmussen et al., 2019). Wiederum unklar ist jedoch der Einfluss auf zerebrale Infarkte und DCI (Juvela et al., 2012; Ma et al., 2021; Romero et al., 2014). Eindeutiger erscheint die aktuelle Datenlage zum schlechteren Outcome bei erhöhten CRP-Werten in der Akutphase zu sein (Csajbok et al., 2015; Fountas et al., 2009; Juvela et al., 2012; Lee et al., 2020; Rasmussen et al., 2019; Romero et al., 2012; Romero et al., 2014; Turner et al., 2015).

#### 1.3.4. Laktat im CSF

Ein weiterer klinischer Laborparameter, der zur Beurteilung von Infektionen und Stoffwechselbedingungen herangezogen wird, ist Laktat. Für gewöhnlich dient es besonders der Beurteilung systemischer Prozesse. Dabei gilt es als unspezifischer Marker von Sauerstoffmangel (Harrod et al., 2005). Die Laktatbestimmung aus dem CSF könnte Hinweise

auf zerebrale Stoffwechselveränderungen offenlegen. Nach aSAH zeigt sich das Laktat im CSF (L-CSF) bereits in der Frühphase (Harrod et al., 2005) aber auch über mehrere Tage erhöht (Shimoda et al., 1989). Studien zeigten einen (Mori et al., 1993) (Renfrow et al., 2018) Zusammenhang zwischen erhöhten L-CSF-Werten und dem Auftreten von CVS. L-CSF gilt als frühester prädiktiver Marker für zerebrale Infarkte und DCI (Sarrafzadeh et al., 2002). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten L-CSF-Werten und dem Auftreten zerebraler Infarkte und DCI konnte auch in weiteren Studien ermittelt werden (Anan et al., 2020; Staub et al., 2000). Ebenfalls konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten L-CSF-Werten und einem schlechteren Outcome gezeigt werden (Renfrow et al., 2018; Sarrafzadeh et al., 2004; Staub et al., 2000; Taccone et al., 2020; Wang et al., 2015).

#### 1.4. Fragestellung

Mit dieser Studie wollen wir folgende Fragen beantworten:

- Welcher klinische Wert kommt den Entzündungsmarkern IL6-B, IL6-CSF, CRP und L-CSF in der Vorhersage von CVS und Outcome nach aSAH zu?
- Hängen diese Marker mit anderen Hinweisen auf CVS, wie pathologisch erhöhte MFV in der TCD oder neuauftretenden zerebralen Infarzierungen, zusammen oder können sie diese sogar vorhersagen?
- Wie könnten geläufige Entzündungsmarker in die klinische Entscheidungsfindung bezüglich der Therapie von CVS bei aSAH eingegliedert werden?

## 2. Methodik

### 2.1. Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive unizentrische klinische Studie. Es wurden Daten aus dem klinikeigenen Informations- und Laborsystem erhoben und statistisch analysiert. Die Bedingungen der Deklaration von Helsinki wurden erfüllt. Darüber hinaus liegt ein positives Votum der Ethikkommission für diese Studie vor.

### 2.2. Studienteilnehmer und Ein-/Ausschlusskriterien

Betrachtet wurden in dieser Studie alle Patienten mit SAH, welche von August 2017 bis Dezember 2019 in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar in München behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit frischer aSAH. Ausschlusskriterien: Vorliegen nicht-aneurysmatischer SAH (traumatische SAH, Reblutungen vergangener SAH, sowie andere zugrunde liegende strukturelle Ursachen wie arteriovenöse Malformationen), Zuverlegung an unsere Klinik nach mehr als neun Tagen nach aSAH oder Versterben innerhalb der ersten drei Tage nach aSAH.

### 2.3. Verwendete Klassifikationssysteme

Im Rahmen der Studie und der Auswertung wurden folgende Klassifikationssysteme verwendet, welche ausführlich in der Einleitung, sowie unter 2.5. genannt werden: Hunt und Hess Skala (Hunt & Hess, 1968), Fisher Skala (Fisher et al., 1980), die Glasgow Outcome Skala (Jennett & Bond, 1975) und die Einteilung der MFV der durchgeführten TCD-Messungen (Samagh et al., 2019).

### 2.4. Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, aSAH-Tag bei Aufnahme, Hunt & Hess Grad, Fisher Grad, Aneurysmalokalisation, Versorgungsart und -tag des Aneurysmas, MFV in TCD der MCA innerhalb der ersten 15 Tage, das Auftreten von Vasospasmen, die Durchführung von Spasmolytika in Anzahl und Tagen seit Auftreten der aSAH, der radiologische Nachweis zerebraler Infarkte, das Vorliegen von Zweitaneurysmen, der Tag der letzten Entlassung von der Intensivstation seit Auftreten der aSAH und GOS bei Entlassung.



Zusätzlich wurden retrospektiv die durchgeführten labormedizinischen Untersuchungen der ersten zwei Wochen nach aSAH identifiziert und erhobene Werte für IL6-B, IL6-CSF, CRP und L-CSF ermittelt. Der mittlere Verlauf der Laborparameter in den ersten zwei Wochen nach aSAH wurde graphisch dargestellt (siehe Abbildungen 2-5). Als normwertig wurden folgende Intervalle erachtet: IL6-B < 7,0 pg/ml (Ruland, 2020), IL6-CSF < 8,7 pg/ml (Kleine et al., 2003), CRP < 0,5 mg/dl (Ruland, 2020), L-CSF 1,2 – 2,1 mmol/l (Holbrook et al., 2007);

## 2.5. Mean Flow Velocity Berechnung der TCD-Messungen

Wir errechneten aus den TCD der MCA eine MFV nach der Formel  $((V_{max} + 2 * V_{min}) / 3)$  (Nicoletto & Burkman, 2009). Die Ausprägung wurde in vier Gruppen abgestuft: keine CVS, milde und moderate sowie schwere TCD-CVS. Auch erfolgte eine Einteilung in hochgradig-pathologische und nicht hochgradig pathologische TCD-Flüsse. Dabei wurden  $MFV \geq 150 \text{ cm/s}$  als pathologisch gewertet.

## 2.6. Studiendefinition von Vasospasmen

Das Vorliegen von CVS wurde durch eines der folgenden Kriterien erfüllt (Frontera et al., 2009):

Angiografischer Nachweis von CVS, klinisch eindeutiger Hinweis auf CVS in Form eines neu aufgetretenen neurologischen Defizites oder einer Verschlechterung der GCS um mehr als einen Punkt, sowie radiologischer Hinweis auf CVS-bedingte Infarkte nach Ausschluss anderer Ursachen.

## 2.7. Outcome-Einteilung

Wir dichotomisierten das Outcome in günstiges und ungünstiges Outcome bei Entlassung. Hierbei wurde ein Wert auf der GOS von 4 oder 5 als günstig und ein Wert von 1-3 als ungünstig gewertet (Rackauskaite et al., 2018; Seule et al., 2020).

## 2.8. Statistische Auswertung und Ausarbeitung

Es erfolgte eine Einteilung der Laborparameter der ersten zwei Wochen nach aSAH in eine frühe (Tag 0 bis Tag 4), mittlere (Tag 5 bis Tag 9) sowie späte Phase (Tag 10 bis Tag 15). Die untersuchten Studienendpunkte Auftreten von CVS, pathologisch erhöhte MFV in der TCD,

Auftreten zerebraler Infarkte, sowie ungünstiges Outcome wurden deskriptiv dargestellt. Anschließend erfolgte eine univariable Auswertung zur Ermittlung signifikant unterschiedlicher Parameter mit einem Signifikanzniveau von  $p < .05$ . Diese ermittelten Parameter, sowie Alter und Geschlecht wurden daraufhin in eine multivariable logistische Regressionsanalyse eingesetzt. Für jeden Studienendpunkt wurde eine ROC-Analyse durchgeführt zur Ermittlung des bestmöglichen Wertes einer prädiktiven Aussage über den jeweiligen Studienendpunkt. Zuletzt wurden die untersuchten Laborparameter graphisch visualisiert, um die ermittelten signifikanten Unterschiede sowie die Verläufe darzustellen. Die statistische Auswertung und graphische Ausarbeitung erfolgte mit der Software SPSS Statistics für Macintosh (Version 23) von IBM (Armonk, USA).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Altersverteilung und Patientenkollektiv

Es wurden 152 Patienten eingeschlossen, 97 Frauen (64%) und 55 Männer (36%) mit einem mittleren Alter von 56.75 Jahren (23.63-89.96 Jahre) (Tabelle 7). Wobei ein signifikanter Unterschied im Alter nach Geschlecht bestand ( $p=.049$ ) (Abbildung 1).

Tabelle 7: Alter des Patientenkollektivs

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
Alter	152	23,63	89,96	56,75	13,83

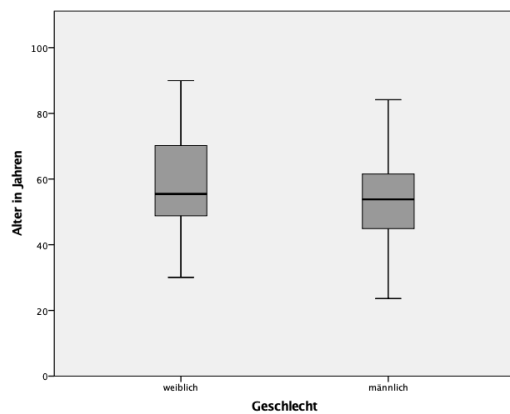


Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht

Die Schweregradeinteilung der aSAH erfolgte sowohl anhand der Fisher-Skala wie auch nach H&H. Fisher Grad 3 (90%) und H&H Grad 2 (31%) waren die häufigsten Schweregrade (Abbildung 2 und 3).

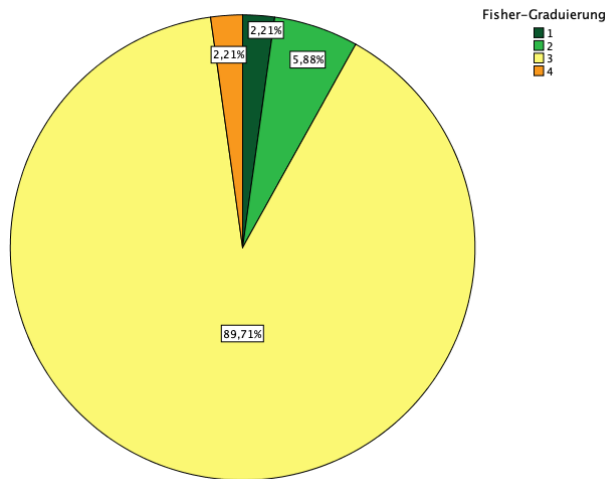


Abbildung 2: Fisher-Graduierung

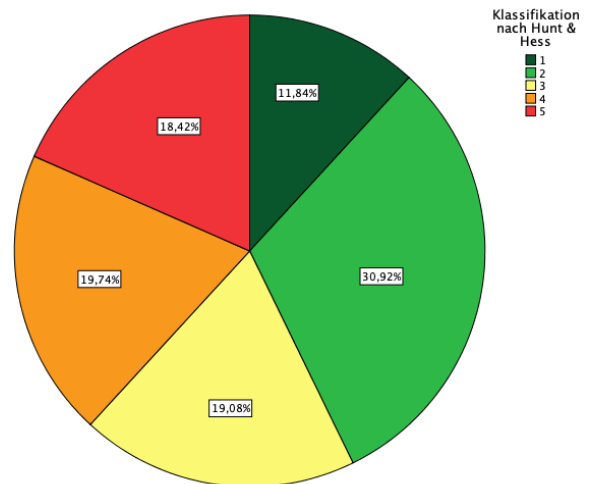


Abbildung 3: Klassifikation nach Hunt & Hess

Am häufigsten fanden sich Aneurysmen der AcomA (38%), gefolgt von der MCA (26%) und PcomA (12%). Multiple Aneurysmen lagen bei 32% der Patienten vor. Die Versorgung des rupturierten Aneurysmas erfolgte in 40% mikrochirurgisch und in 60% endovaskulär. Einzig ein Patient (<1%) wurde, aufgrund eines kleinen Befundes und einer kaum ausgeprägten Klinik, ausschließlich konservativ, somit ohne eine Intervention behandelt.

In der TCD der ersten zwei Wochen wurden bei 49% pathologisch erhöhte MFV von  $\geq 150$  cm/s nachgewiesen mit 23%  $\geq 200$  cm/s. CVS wurden bei 65 Patienten (43%) nachgewiesen und in 68% spasmolysiert. Von allen Patienten mit CVS zeigten 48% im Verlauf CVS-bedingte Infarkte. Das häufigste Outcome bei Entlassung war ein GOS von 3 mit 36% (Tabelle 8). Anhand der GOS hatten 33% ein günstiges und 67% ein ungünstiges Outcome bei Entlassung (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patientencharakteristika

		n	%
Patientenzahl		152	100,00%
Geschlecht	W	97	63,82%
	M	55	36,18%
Fisher-Gradierung	1	3	2,21%
	2	8	5,88%
	3	122	89,71%
	4	3	2,21%
Hunt & Hess Skala	1	18	11,84%
	2	47	30,92%
	3	29	19,08%
	4	30	19,74%
	5	28	18,42%

Aneurysmalokalisation	AcomA	58	38,16%
	PcomA	18	11,84%
	ACA	4	2,63%
	MCA	39	25,66%
	PCA	3	1,97%
	A. basiliaris	9	5,92%
	ACI	14	9,21%
	PICA & AICA	6	3,95%
	A. vertebralis	1	0,66%
Multiple Aneurysmen	nein	103	68,21%
	ja	48	31,79%
Versorgung des Aneurysmas	Clipping	61	40,13%
	Coiling	78	51,32%
	Web device	10	6,58%
	Flow diverter	2	1,32%
	keine	1	0,66%
TCD Mean Flow Velocity (=MFV) (*)	< 120 cm/s	48	32,65%
	120-149 cm/s	27	18,37%
	150-199 cm/s	38	25,85%
	≥ 200 cm/s	34	23,13%
TCD pathologische Flussbeschleunigung (*)	nein	75	51,02%
	ja	72	48,98%
CVS (*)	nein	86	56,95%
	ja	65	43,05%
Spasmolyse	nein	108	71,05%
	ja	44	28,95%
Zerebrale Infarkte nachweisbar	nein	111	78,17%
	ja	31	21,83%
Glasgow Outcome Scale	5	26	17,11%
	4	24	15,79%
	3	55	36,18%
	2	27	17,76%
	1	20	13,16%
Outcome (*)	günstig	50	32,89%
	ungünstig	102	67,11%

(\*) Die errechneten prozentualen Werte beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen das Merkmal beurteilbar war.

Der Tag des Blutungsereignisses wurde als Tag 0 gezählt. Die Versorgung des Aneurysmas erfolgte zwischen dem Tag des Blutungsereignisses bis zu 14 Tage nach Auftreten der SAH, wobei der Median dem Tag der Blutung entsprach. Als Ende der intensivmedizinischen Behandlung wurde der Tag der Verlegung von der Intensivstation gewertet. Die

intensivmedizinische Behandlung endete zwischen einem und 91 Tagen nach SAH, wobei der Median bei zwei Wochen lag. Die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte ebenfalls zwischen einem und 91 Tagen nach SAH, wobei der Median bei etwa einem Monat nach Auftreten der SAH lag (Tabelle 9).

Tabelle 9: Tag der Therapie, des Ende der intensivmedizinischen Therapie und der Hospitalisation

	n	Median	Min	Max	Quartilen in Tagen		
Tag der finalen Therapie	151	Tag 0	Tag 0	Tag 15	0	0	1
Ende der intensivmedizinischen Behandlung	152	Tag 16	Tag 1	Tag 92	10	16	23
Entlassung aus dem Krankenhaus	152	Tag 24	Tag 1	Tag 92	18	24	36

## 3.2. Untersuchte Laborparameter

### 3.2.1. Interleukin 6 im Blut

Die Konzentration von IL6-B stieg in den ersten Tagen nach dem Blutungsereignis bis zu Tag 3 an. Danach nahm sie bis zu Tag 9 ab, wobei sie sich weiterhin auf einem pathologisch erhöhten Niveau hielt. Dieses Niveau war bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konstant (Abbildung 4).

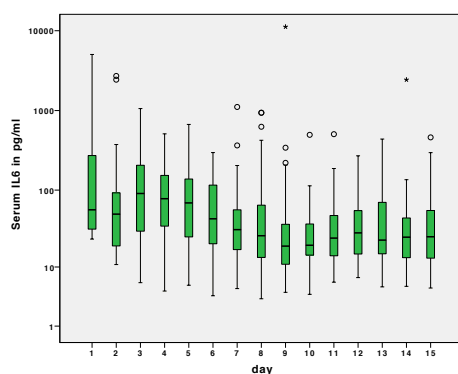


Abbildung 4: IL6-B: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

### 3.2.2 Interleukin 6 im Liquor

Die Konzentration von IL6-CSF zeigte sich ebenfalls bereits initial pathologisch erhöht. Im mittleren Verlauf wurden die maximal gemessenen Werte an Tag 6 nach aSAH erreicht. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren die Werte wieder auf das Initialniveau des Tages der aSAH gesunken (Abbildung 5).

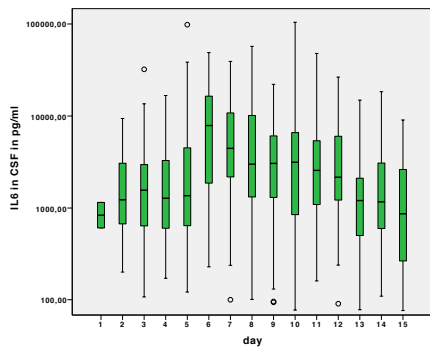


Abbildung 5: IL6-CSF: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

### 3.2.3. C-reaktives Protein im Blut

Die gemessenen Werte des CRP zeigten sich initial am Tag der aSAH normwertig. Innerhalb der ersten vier Tage erreichten sie ihr Maximum und fielen nach einer Plateauphase in den Tagen 5 bis 9 bis zum Ende des beobachteten Zeitraumes wieder auf hoch normale Werte ab (Abbildung 6).

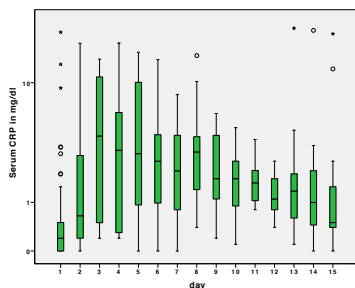


Abbildung 6: CRP: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

### 3.2.4. Laktat im Liquor

Das im CSF gemessene Laktat zeigte sich in den ersten zwei Wochen nach aSAH leichtgradig, jedoch auf konstantem Niveau, erhöht (Abbildung 7).

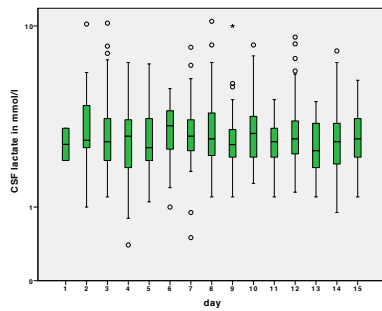


Abbildung 7: L-CSF: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

### 3.3. Studienendpunkte

#### 3.3.1. Zerebrale Vasospasmen

Das mittlere Alter von Patienten mit CVS zeigte sich im Vergleich zu Patienten ohne CVS als signifikant niedriger ( $53 \pm 13$  Jahre versus  $59 \pm 14$  Jahre,  $p=.008$ ) (Tabelle 10).

Tabelle 10: CVS: Altersverteilung

CVS	nein		ja		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Alter	59,160	13,690	53,140	13,010	-2,661	.008

CVS traten bei Männern in 35% und bei Frauen in 47% auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CVS bezüglich des Fisher Grads. Patienten mit CVS zeigten jedoch signifikant höhere H&H Grade (Grad 5: 28% versus 12%,  $p=.012$ ). Im Hinblick auf die Lokalisation ergaben sich ebenfalls Unterschiede: AcomA Aneurysmen verzeichneten seltener (30%,  $p=.011$ ) und MCA Aneurysmen häufiger CVS (56%,  $p>.05$ ). Zudem hatten Patienten mit CVS häufiger multiple Aneurysmen (38% versus 27%,  $p>.05$ ). Patienten welche geclippt wurden, litten signifikant häufiger an CVS (51% versus 31%,  $p=.016$ ). 68% der Patienten mit CVS erhielten eine intraarterielle Spasmolyse (Tabelle 11).

Tabelle 11: CVS: Übersicht

	Zerebrale Vasospasmen					p-Werte <0.05	
	nein		ja		nein	ja	
	n	%	n	%			
Geschlecht	w	51	59,30%	46	70,77%		
	m	35	40,70%	19	29,23%		
Fisher-Graduierung	1	1	1,32%	2	3,33%		



		2	6	7,89%	2	3,33%	
		3	67	88,16%	55	91,67%	
		4	2	2,63%	1	1,67%	
Klassifikation nach Hunt & Hess		1	14	16,28%	4	6,15%	
		2	31	36,05%	16	24,62%	
		3	15	17,44%	13	20,00%	
		4	16	18,60%	14	21,54%	
		5	10	11,63%	18	27,69%	.012
Lokalisation des Aneurysmas	AcomA	40	46,51%	17	26,15%	.011	
	PcomA	10	11,63%	8	12,31%		
	ACA	2	2,33%	2	3,08%		
	MCA	17	19,77%	22	33,85%		
	PCA	1	1,16%	2	3,08%		
	A. basiliaris	4	4,65%	5	7,69%		
	ACI	6	6,98%	8	12,31%		
	PICA & AICA	5	5,81%	1	1,54%		
	A. vertebralis	1	1,16%	0	0,00%		(*)
Zweitaneurysma	nein	63	73,26%	40	61,54%		
	ja	23	26,74%	25	38,46%		
Therapie	keine	1	1,16%	0	0,00%		(*)
	Clipping	27	31,40%	33	50,77%		.016
	Coiling	49	56,98%	29	44,62%		
	Web device	7	8,14%	3	4,62%		
	Flow diverter	2	2,33%	0	0,00%		(*)
Intraarterielle Spasmolyse	nein	86	100,00%	21	32,31%		(*)
	ja	0	0,00%	44	67,69%		(*)

(\*) Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil gleich 0 oder 1 ist. Die Ergebnisse beruhen auf zweiseitigen Tests. Für jedes signifikante Paar wird die Erläuterung der Kategorie mit den kleineren Spaltenanteilen in der Kategorie mit den größeren Spaltenanteilen angezeigt. Für p-Werte <.05 werden die exakten Werte angegeben.

CVS-bedingte Infarkte traten ausschließlich bei Patienten mit CVS auf, insgesamt bei 51%. Patienten der CVS-Gruppe zeigten signifikant häufiger pathologische MFV in der TCD als die Nicht-CVS-Gruppe (75% versus 28%,  $p=.000$ ). Patienten mit CVS hatten häufiger ein ungünstiges Outcome bei Entlassung (74% versus 62%,  $p=.114$ ) (Tabelle 12).

Tabelle 12: CVS: Vergleich der Studienendpunkte

CVS		nein	ja	p-Wert
Pathologische MFV in TCD	nein	58 71,60%	16 24,62%	.000
	ja	23 28,40%	49 75,38%	
Zerebrale Infarkte	nein	81 100,00%	30 49,18%	.000
	ja	0 0,00%	31 50,82%	
Outcome	günstig	33 38,37%	17 26,15%	.114
	ungünstig	53 61,63%	48 73,85%	

Vergleich der Patienten mit und ohne CVS:

Die gemessenen Werte für IL6-B stellten sich in der univariablen Auswertung über die zwei Wochen nach aSAH pathologisch erhöht dar. In der mittleren Phase von Tag 5 bis Tag 9 erwies sich der Unterschied als signifikant (215 pg/ml versus 53 pg/ml,  $p=.001$ ). IL6-CSF war bei Patienten mit CVS größtenteils niedriger als bei Patienten ohne CVS. In der mittleren Phase von Tag 5 bis Tag 9 stellte sich dieser Unterschied auch hier als signifikant dar (5951 pg/ml versus 7520 pg/ml,  $p=.027$ ). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CRP-Werte im Blutserum, sowie der L-CSF-Werte (Tabelle 13, Abbildungen 9 bis 12).

Tabelle 13: CVS: Univariante Auswertung der gemessenen Laborparameter

CVS	nein		ja		Z	p-Wert	
	M	SD	M	SD			
IL6-B	d0-d4	122,750	282,310	230,910	401,330	-1,867	.062
	d5-d9	53,450	81,810	214,710	433,070	-3,221	.001
	d10-d14	38,190	36,390	109,010	211,640	-1,680	.095
IL6-CSF	d0-d4	3308,200	5195,310	3321,910	5919,480	-1,574	.117
	d5-d9	7520,400	7975,690	5951,150	9588,320	-2,210	.027
	d10-d14	3116,840	3232,640	2933,570	3867,570	-0,823	.414
CRP	d0-d4	1,170	2,470	1,430	3,260	-0,041	.968
	d5-d9	2,230	1,800	3,680	4,320	-0,534	.607
	d10-d14	1,770	3,110	2,850	5,890	-0,691	.498
L-CSF	d0-d4	3,080	1,230	3,020	1,420	-0,747	.458
	d5-d9	3,050	1,170	3,060	1,260	-0,254	.802
	d10-d14	2,930	1,080	2,920	1,240	-0,441	.662

Zur möglichen Vorhersage des Auftretens von CVS anhand der ermittelten Parameter wurde eine logistische Regression errechnet und eine ROC-Analyse durchgeführt.

Die multivariable logistische Regression für 52 Patienten, die Alter, Geschlecht, sowie die Laborwerte der mittleren Phase Tag 5 bis Tag 9 für IL6-B und IL6-CSF beinhaltete, ergab ein  $R^2$  von 0.335 (Tabelle 14).

Tabelle 14: CVS: Logistische Regression

Variablen der Gleichung	RC	SE	Wald	df	n = 52 p-Wert	$R^2 = 0,335$ OR	OR: 95% KI	
							Min	Max
Geschlecht m	-0,339	0,729	0,216	1	.642	0,712	0,171	2,974
Alter	-0,055	0,026	4,437	1	.035	0,946	0,899	0,996
IL6-B d5-d9	0,009	0,004	5,662	1	.017	1,009	1,002	1,017
IL6-CSF d5-d9	0,000	0,000	1,951	1	.162	1,000	1,000	1,000
Konstante	2,830	1,572	3,243	1	.072	16,951		

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0.793 (Abbildung 8, Tabelle 15). Der höchste Summenwert von 1.429 ergab sich aus der Sensitivität von 0.75 und der Spezifität von 0.679 (Tabelle 16).

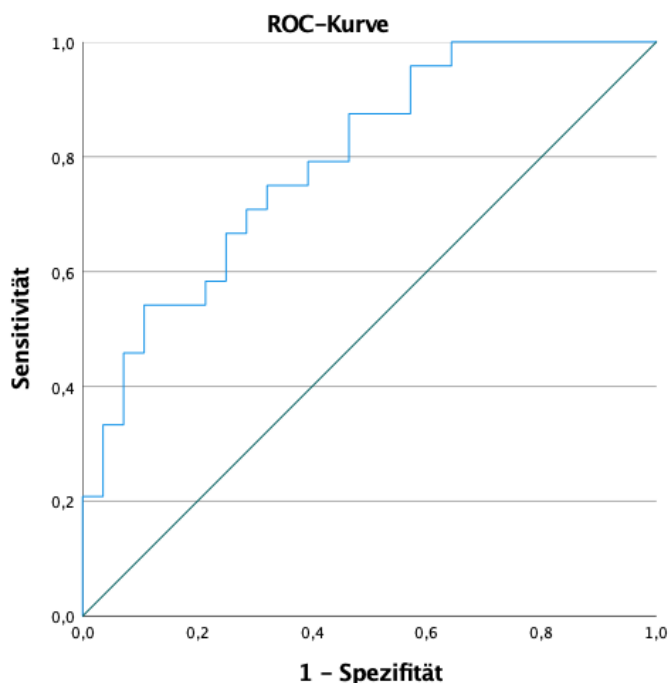


Abbildung 8: CVS: ROC-Analyse

Tabelle 15: CVS: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit CVS

Fläche	SE	p-Wert	Asymptotisches 95% KI	
			Min	Max
0,793	0,061	.000	0,674	0,912

Tabelle 16: CVS: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve

Positiv, wenn größer oder gleich A	Sensitivität	1 - Spezifität	Summe
0,4272817	0,750	0,321	1,429

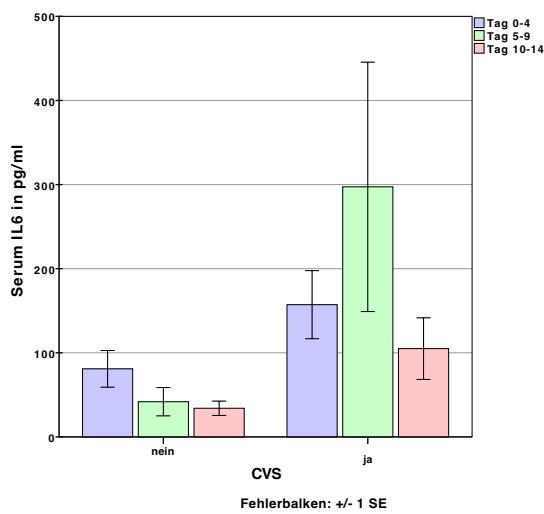


Abbildung 9: IL6-B bei CVS

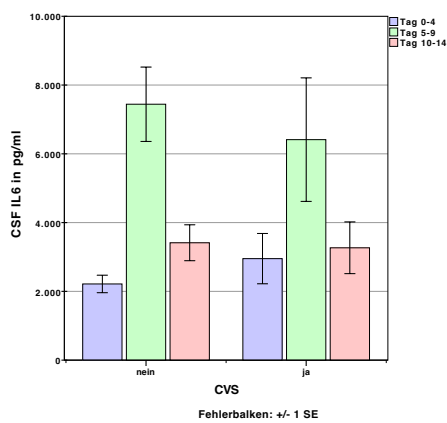


Abbildung 10: IL6-CSF bei CVS

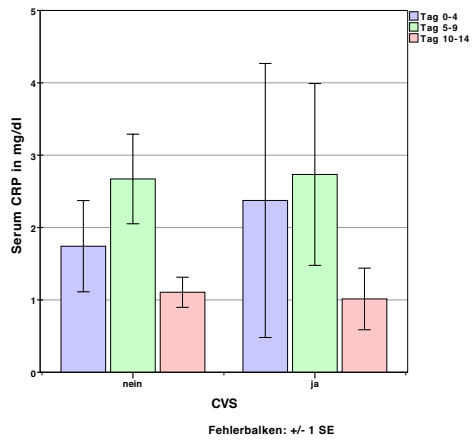


Abbildung 11: CRP bei CVS

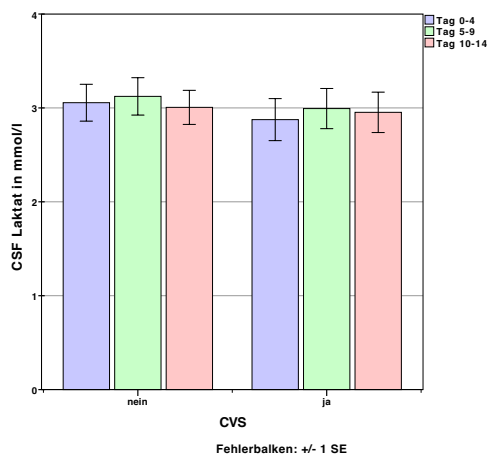


Abbildung 12: L-CSF bei CVS

Folgend dargestellt finden sich die Behandlungszeiten der Patienten mit und ohne CVS. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Dauer der intensivmedizinischen Therapie (21 versus 16 Tage,  $p=.355$ ), sowie der gesamten Hospitalisation. Patienten mit CVS waren signifikant länger hospitalisiert (34 versus 26 Tage,  $p=.001$ ) (Abbildung 13).

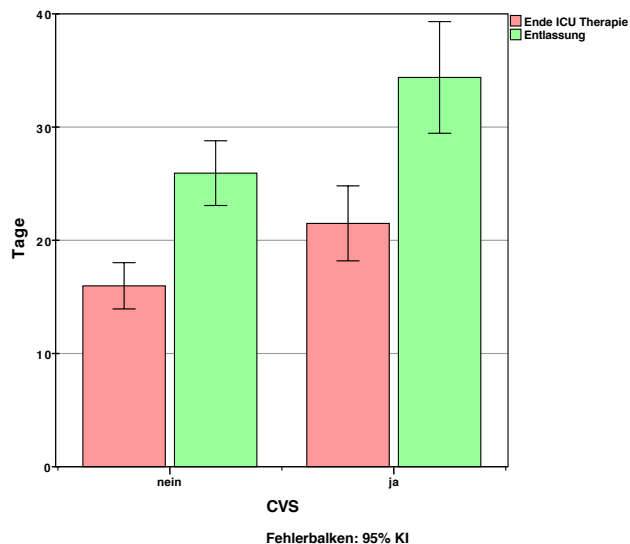


Abbildung 13: Behandlungszeiten bei CVS

### 3.3.2. Pathologische transkranielle dopplersonographische Messungen

Patienten mit pathologischer MFV in der TCD waren signifikant jünger als Patienten mit normwertigen MFV ( $50 \pm 11$  Jahre versus  $62 \pm 13$  Jahre,  $p=.000$ ) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Pathologische MFV in TCD: Altersverteilung

Pathologische MFV TCD	nein		ja		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Alter	62,320	12,850	50,120	11,440	-5,276	.000

Pathologisch erhöhte MFV in der TCD traten bei Männern in 43% und bei Frauen in 53% auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne pathologischer MFV bezüglich der Fisher-Graduierung sowie des H&H Grads. Hinsichtlich der Aneurysmalokalisation und der MFV ergaben sich signifikante Unterschiede: Patienten mit erhöhter MFV hatten seltener Aneurysmen im Bereich der AcomA (33%,  $p=.004$ ), jedoch häufiger im Bereich der MCA (67%,  $p=.010$ ) und ACI (83%,  $p=.013$ ). Patienten mit erhöhter MFV hatten häufiger multiple Aneurysmen (40% versus 26%,  $p>.05$ ). Patienten, welche mit Clipping versorgt wurden, hatten häufiger eine erhöhte MFV (51% versus 31%,  $p=.016$ ). Eine intraarterielle Spasmolyse erfolgte signifikant häufiger bei Patienten mit erhöhter MFV in der TCD (49% versus 12%,  $p=.000$ ) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Pathologische MFV in TCD: Übersicht

pathologische MFV TCD						p-Werte <0.05	
		nein		ja		nein	ja
		n	%	n	%		
Geschlecht	w	44	58,67%	49	68,06%		
	m	31	41,33%	23	31,94%		
Fisher-Graduierung	1	2	3,03%	1	1,52%		
	2	6	9,09%	2	3,03%		
	3	56	84,85%	62	93,94%		
	4	2	3,03%	1	1,52%		
Klassifikation nach Hunt & Hess	1	11	14,66%	7	9,72%		
	2	24	32,00%	23	31,94%		
	3	14	18,67%	13	18,06%		
	4	13	17,33%	15	20,83%		
	5	13	17,33%	14	19,44%		
Lokalisation des Aneurysmas	AcomA	37	49,33%	19	26,39%	.004	
	PcomA	9	12,00%	8	11,11%		
	ACA	2	2,67%	2	2,78%		
	MCA	13	17,33%	26	36,11%	.010	
	PCA	1	1,33%	2	2,78%		
	A. basiliaris	7	9,33%	2	2,78%		
	ACI	2	2,67%	10	13,89%	.013	
	PICA & AICA	4	5,33%	2	2,78%		
	A. vertebralis	0	0,00%	1	1,39%	(*)	
Zweitaneurysma	nein	55	74,32%	43	59,72%		
	ja	19	25,68%	29	40,28%		
Therapie	keine	0	0,00%	0	0,00%	(*) (*)	
	Clipping	23	30,67%	38	52,78%	.007	
	Coiling	46	61,33%	28	38,89%	.007	
	Web device	5	6,67%	5	6,94%		
	Flow diverter	1	1,33%	1	1,39%		
Intraarterielle Spasmolyse	nein	66	88,00%	37	51,39%	.000	
	ja	9	12,00%	35	48,61%	.000	

(\*) Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil gleich 0 oder 1 ist. Die Ergebnisse beruhen auf zweiseitigen Tests. Für jedes signifikante Paar wird die Erläuterung der Kategorie mit den kleineren Spaltenanteilen in der Kategorie mit den größeren Spaltenanteilen angezeigt. Für p-Werte <.05 werden die exakten Werte angegeben.

Das Auftreten von CVS zeigte sich in der Gruppe pathologischer MFV signifikant erhöht (68% versus 22%,  $p=.000$ ).

Ebenso traten CVS-bedingte neuauftretene Infarzierungen häufiger in der Gruppe pathologischer MFV auf (34% versus 11%,  $p=.001$ ). Das Outcome beider TCD-Gruppen bei Entlassung war in zwei Drittel der Fälle ungünstig und unterschied sich nicht ( $p=.859$ ) (Tabelle 19).

*Tabelle 19: Pathologische MFV in TCD: Vergleich der Studienendpunkte*

Pathologische MFV in TCD		nein	ja	p-Wert
CVS	nein	58 78,38%	23 31,94%	.000
	ja	16 21,62%	49 68,06%	
Zerebrale Infarkte	nein	63 88,73%	44 65,67%	.001
	ja	8 11,27%	23 34,33%	
Outcome	günstig	25 33,33%	25 34,72%	.859
	ungünstig	50 66,67%	47 65,28%	

Vergleich der Patienten mit und ohne pathologischer MFV in der TCD:

Die gemessenen Werte für IL6-B und IL6-CSF stellten sich in der univariablen Auswertung pathologisch erhöht, jedoch nicht signifikant unterschiedlich dar.

Ebenso ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der CRP-Werte im Blutserum. L-CSF hingegen war bei Patienten mit pathologisch erhöhter MFV erniedrigt, wobei der Unterschied im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 4 signifikant war (2,77 mmol/l versus 3,37 mmol/l,  $p=.009$ ) (Tabelle 20, Abbildungen 15 bis 18).



Tabelle 20: Pathologische MFV in TCD: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter

Pathologische MFV TCD	nein		ja		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
IL6-B						
d0-d4	191,000	329,530	164,820	374,650	-1,265	.209
d5-d9	93,890	127,180	174,960	427,070	-0,202	.848
d10-d14	104,050	223,690	53,120	78,680	-0,962	.344
IL6-CSF						
d0-d4	2391,810	2178,030	4027,020	7246,860	-0,007	.997
d5-d9	7727,580	8779,370	6386,410	8988,890	-0,865	.390
d10-d14	3563,300	4378,960	2922,300	3512,230	-0,231	.821
CRP						
d0-d4	1,180	2,870	1,280	2,750	-0,363	.719
d5-d9	2,760	3,440	3,020	2,740	-0,408	.698
d10-d14	1,910	3,610	2,220	4,540	-0,129	.902
L-CSF						
d0-d4	3,370	1,340	2,770	1,230	-2,614	.009
d5-d9	3,160	1,210	2,970	1,210	-1,045	.298
d10-d14	3,060	1,160	2,790	1,130	-1,607	.109

Zur möglichen Vorhersage des Auftretens von pathologischen MFV in der TCD anhand der ermittelten Parameter wurde eine logistische Regression errechnet und eine ROC-Analyse durchgeführt.

Eine multivariable logistische Regression für 94 Patienten, die Alter, Geschlecht, sowie die L-CSF-Werte von Tag 0 bis Tag 4 beinhaltete, ergab ein  $R^2$  von 0.455 (Tabelle 21).

Tabelle 21: Pathologische MFV in TCD: Logistische Regression

Variablen in der Gleichung	Reg.- koeffizient	Std.- fehler	Wald	df	p-Wert	n = 94 OR	R <sup>2</sup> = 0,455 OR: 95% KI	
							Min	Max
Geschlecht m	1,747	0,576	9,184	1	.002	5,735	1,853	17,745
Alter	-0,114	0,026	19,807	1	.000	0,892	0,849	0,938
L-CSF d0-d4	-0,220	0,196	1,261	1	.262	0,802	0,546	1,178
Konstante	6,012	1,467	16,793	1	.000	408,489		

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0.841 (Abbildung 14, Tabelle 22). Der höchste Summenwert von 1.568 ergab sich aus der Sensitivität von 0.938 und der Spezifität von 0.63 (Tabelle 23).

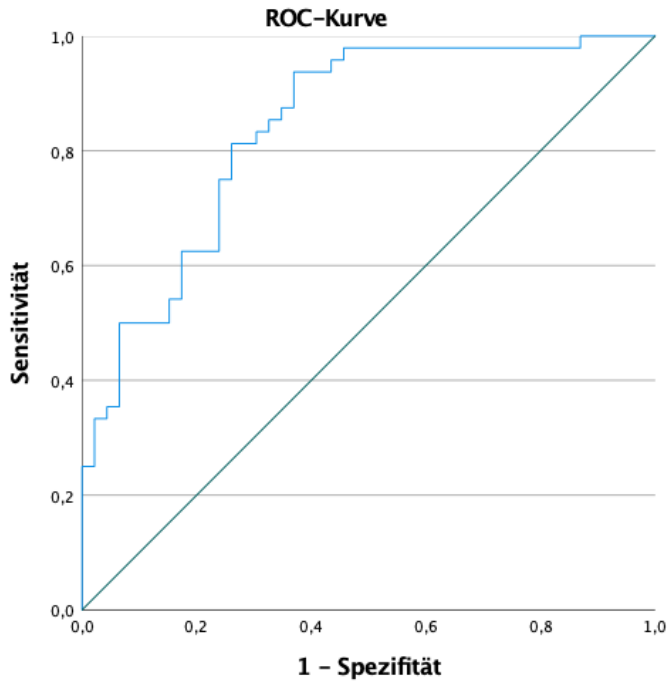


Abbildung 14: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse

Tabelle 22: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit pathologischer MFV in TCD

Fläche	SE	p-Wert	Asymptotisches 95% KI	
			Min	Max
0,841	0,04	.000	0,761	0,920

Tabelle 23: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve

Positiv, wenn größer oder gleich A	Sensitivität	1 - Spezifität	Summe
	0,3061677	0,938	1,568
	0,5016895	0,813	1,552

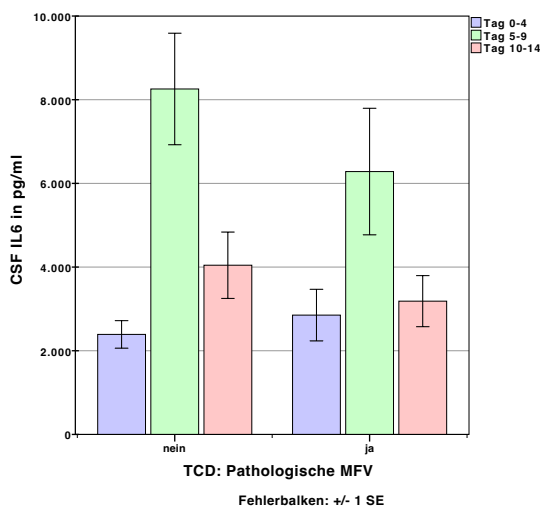


Abbildung 15: IL6-CSF bei pathologischer MFV in TCD

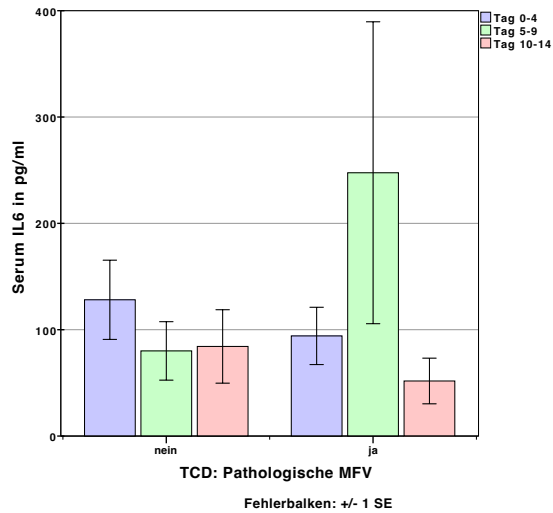


Abbildung 16: IL6-B bei pathologischer MFV in TCD

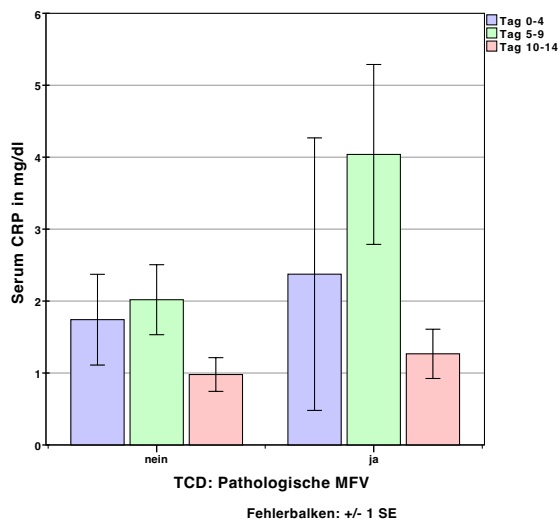


Abbildung 17: CRP bei pathologischer MFV in TCD

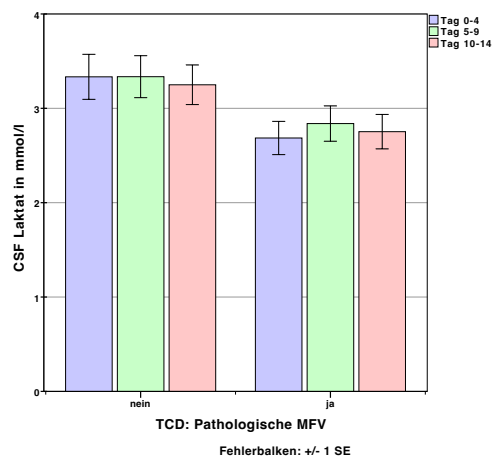


Abbildung 18: L-CSF bei pathologischer MFV in TCD

Folgend dargestellt finden sich die Behandlungszeiten der Patienten mit und ohne pathologischer MFV in der TCD (Abbildung 19). Diese unterscheiden sich hinsichtlich der

Dauer der intensivmedizinischen Therapie (21 versus 17 Tage,  $p=.708$ ), sowie der gesamten Hospitalisation. Patienten mit pathologischer MFV in TCD waren signifikant länger hospitalisiert (34 versus 26 Tagen,  $p=.014$ ).

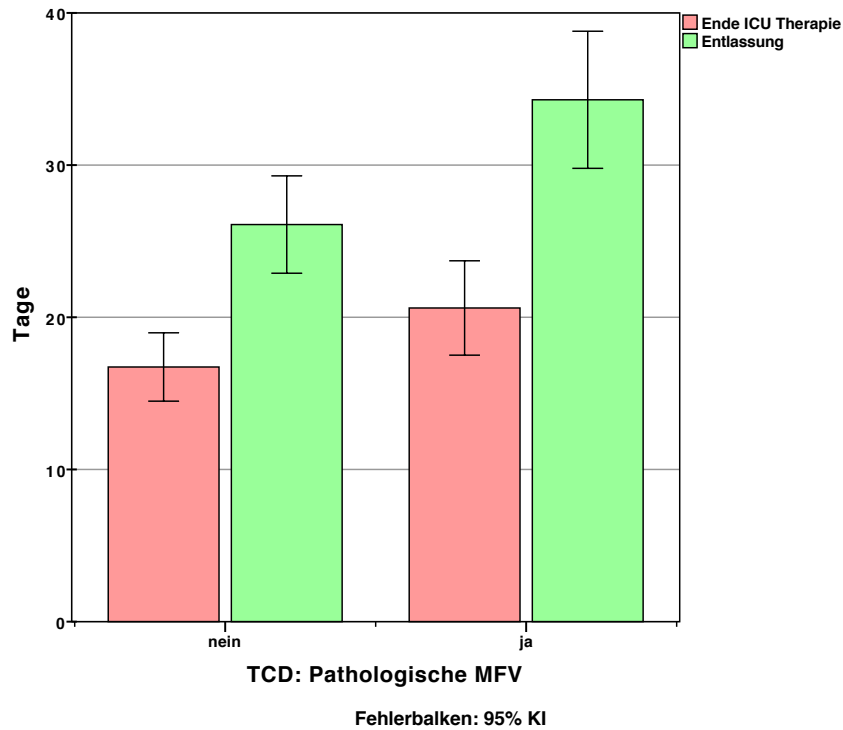


Abbildung 19: Behandlungszeiten bei pathologischer MFV in TCD

### 3.3.3. Zerebrale Infarkte

Das mittlere Alter der Infarkt-Gruppe unterschied sich im Vergleich zur Nicht-Infarkt-Gruppe nicht signifikant ( $55 \pm 14$  Jahre versus  $57 \pm 14$  Jahre,  $p=.539$ ) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Zerebrale Infarkte: Altersverteilung

Zerebrale Infarkte	nein		ja		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Alter	57,05	13,77	55,09	14,02	-0,62	.539

Zerebrale Infarkte traten bei Männern in 20% und bei Frauen in 23% auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Infarkt bezüglich des Fisher Grads. Patienten mit Infarkten zeigten erhöhte H&H Grade (Grad 5: 39% versus 12%,  $p=.000$ ). Ebenso zeigten sich bei der Lokalisation der Aneurysmen Unterschiede: AcomA Aneurysmen verzeichneten seltener (13%,  $p=.045$ ) und MCA Aneurysmen häufiger Infarkte (35%,  $p=.023$ ).

Zudem hatten Patienten mit Infarkten häufiger multiple Aneurysmen (39% versus 28%,  $p>.05$ ). Patienten welche geclippt wurden zeigten signifikant häufiger Infarkte (58% versus 34%,  $p=.016$ ). Eine intraarterielle Spasmolyse erfolgte häufiger in der Infarkt-Gruppe (39% versus 25%,  $p>.05$ ) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Zerebrale Infarkte: Übersicht

Zerebrale Infarkte						p-Werte <0.05	
		nein		ja		nein	ja
		n	%	n	%		
Geschlecht	w	70	63,06%	21	67,74%		
	m	41	36,94%	10	32,26%		
Fisher-Graduierung	1	2	1,90%	1	3,23%		
	2	7	6,67%	1	3,23%		
	3	93	88,57%	29	93,55%		
	4	3	2,86%	0	0,00%		(*)
Klassifikation nach Hunt & Hess	1	15	13,51%	1	3,23%		
	2	38	34,23%	5	16,13%		
	3	23	20,72%	5	16,13%		
	4	22	19,82%	8	25,81%		
	5	13	11,71%	12	38,71%		.000
Lokalisation des Aneurysmas	AcomA	47	42,34%	7	22,58%	.045	
	PcomA	14	12,61%	3	9,68%		
	ACA	3	2,70%	1	3,23%		
	MCA	24	21,62%	13	41,94%		.023
	PCA	1	0,90%	2	6,45%		
	A. basiliaris	7	6,31%	1	3,23%		
	ACI	10	9,01%	3	9,68%		
	PICA & AICA	4	3,60%	1	3,23%		
	A. vertebralis	1	0,90%	0	0,00%		(*)
Zweitaneurysma	nein	80	72,07%	19	61,29%		
	ja	31	27,93%	12	38,71%		
Therapie	keine	0	0,00%	0	0,00%	(*)	(*)

	Clipping	38	34,23%	18	58,06%		.016
	Coiling	62	55,86%	12	38,71%		
	Web device	9	8,11%	1	3,23%		
	Flow diverter	2	1,80%	0	0,00%		
Intraarterielle Spasmolyse	nein	83	74,77%	19	61,29%		
	ja	28	25,23%	12	38,71%		

(\*) Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil gleich 0 oder 1 ist. Die Ergebnisse beruhen auf zweiseitigen Tests. Für jedes signifikante Paar wird die Erläuterung der Kategorie mit den kleineren Spaltenanteilen in der Kategorie mit den größeren Spaltenanteilen angezeigt. Für p-Werte <.05 werden die exakten Werte angegeben.

CVS-bedingte neuauftretene Infarzierungen traten ausschließlich bei Patienten mit CVS auf. Patienten mit Infarkten zeigten signifikant häufiger erhöhte MFV in TCD (74% versus 41%,  $p=.001$ ). Patienten mit Infarkten hatten signifikant häufiger ein ungünstiges Outcome bei Entlassung (87% versus 61%,  $p=.007$ ) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Zerebrale Infarkte: Vergleich der Studienendpunkte

Zerebrale Infarkte		nein	ja	p-Wert		
CVS	nein	81	72,97%	0	0,00%	.000
	ja	30	27,03%	31	100,00%	
Pathologische MFV TCD	nein	63	58,88%	8	25,81%	.001
	ja	44	41,12%	23	74,19%	
Outcome	günstig	43	38,74%	4	12,90%	.007
	ungünstig	68	61,26%	27	87,10%	

Vergleich der Patienten mit und ohne zerebrale Infarkte:

Die gemessenen Werte für IL6-B stellten sich in der univariablen Auswertung über die zwei Wochen nach aSAH pathologisch erhöht dar. In der mittleren und späten Phase von Tag 5 bis Tag 14 erwies sich der Unterschied als signifikant (129 pg/ml und 148 pg/ml versus 84 pg/ml und 36 pg/ml,  $p=.015$  und  $p=.005$ ).

IL6-CSF zeigte sich in der Infarkt-Gruppe über den gesamten beobachteten Zeitraum erniedrigt im Vergleich zur Nicht-Infarkt-Gruppe. In der mittleren Phase von Tag 5 bis Tag 9 stellte sich dieser Unterschied als signifikant dar (3499 pg/ml versus 7684 pg/ml,  $p=.007$ ). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CRP-Werte im Blutserum, sowie der L-CSF-Werte (Tabelle 27, Abbildungen 21 bis 24).

Tabelle 27: Zerebrale Infarkte: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter

Zerebrale Infarkte	nein		ja		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
IL6-B						
d0-d4	197,04	411,22	141,2	126,03	-1,204	.235
d5-d9	84,18	126,96	129,3	154,7	-2,419	.015
d10-d14	35,69	32,95	148,14	246,54	-2,634	.008
IL6-CSF						
d0-d4	3223,52	5131,76	3506,79	6688,94	-1,286	.201
d5-d9	7684	9336,75	3499,38	3837,99	-2,695	.007
d10-d14	3308,26	3563,29	2183,67	3354,68	-1,852	.064
CRP						
d0-d4	0,98	2,18	0,95	2	-0,084	.935
d5-d9	1,97	1,7	6,2	5,82	-1,497	.142
d10-d14	1,66	2,92	1,57	0,78	-0,779	.461
L-CSF						
d0-d4	2,96	1,22	3,37	1,57	-0,757	.453
d5-d9	3,01	1,13	3,19	1,45	-0,053	.960
d10-d14	2,91	1,13	2,96	1,22	-0,024	.983

Zur möglichen Vorhersage des Auftretens von zerebralen Infarkten anhand der ermittelten Parameter wurde eine logistische Regression errechnet und eine ROC-Analyse durchgeführt. Eine multivariable logistische Regression für 37 Patienten, die Alter, Geschlecht, sowie die Laborwerte der mittleren Phase Tag 5 bis Tag 9 für IL6-B und IL6-CSF sowie der späten Phase Tag 10 bis Tag 14 für IL6-B beinhaltetete, ergab ein  $R^2$  von 0.357 (Tabelle 28).

Tabelle 28: Zerebrale Infarkte: Logistische Regression

Variablen in der Gleichung	RC	SE	Wald	df	p-Wert	n = 37	R <sup>2</sup> = 0,357	
						OR	OR: 95% KI	
							Min	Max
Geschlecht m	-0,778	0,956	0,663	1	.416	0,459	0,07	2,992
Alter	-0,022	0,031	0,528	1	.468	0,978	0,92	1,039
IL6-CSF d5-d9	0	0	0,816	1	.366	1	1	1
IL6-B d5-d9	0,002	0,005	0,199	1	.656	1,002	0,993	1,011
IL6-B d10-d14	0,014	0,009	2,643	1	.104	1,014	0,997	1,032
Konstante	0,133	1,696	0,006	1	.938	1,142		

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0.801 (Abbildung 20, Tabelle 29). Der höchste Summenwert von 1,496 ergab sich aus der Sensitivität von 0,727 und der Spezifität von 0,769 (Tabelle 30).

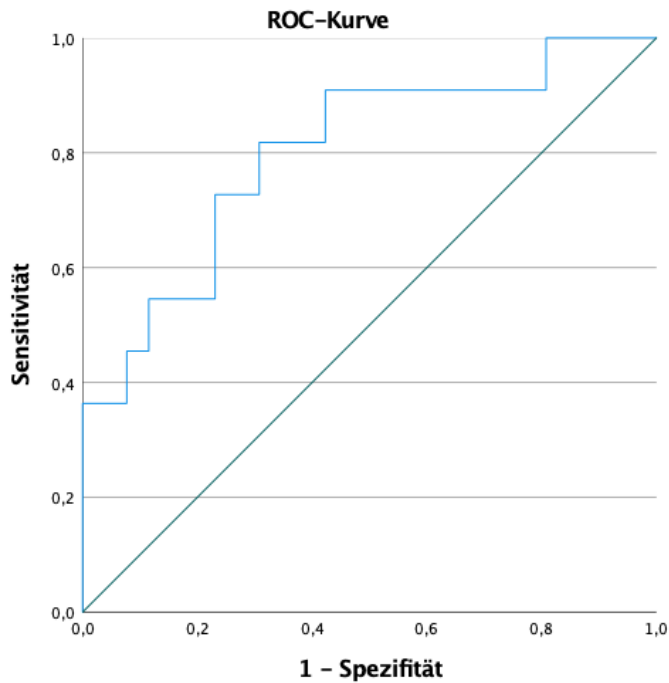


Abbildung 20: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse

Tabelle 29: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit zerebraler Infarkte

Fläche	SE	p-Wert	Asymptotisches 95% KI	
			Min	Max
0,801	0,083	.004	0,639	0,963

Tabelle 30: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve

Positiv, wenn größer oder gleich A	Sensitivität	1 - Spezifität
0,2456519	0,727	0,231 1,496



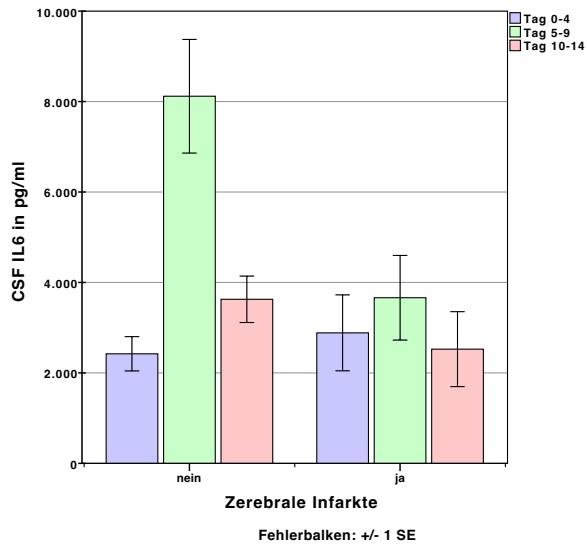


Abbildung 21: IL6-CSF bei zerebralen Infarkten

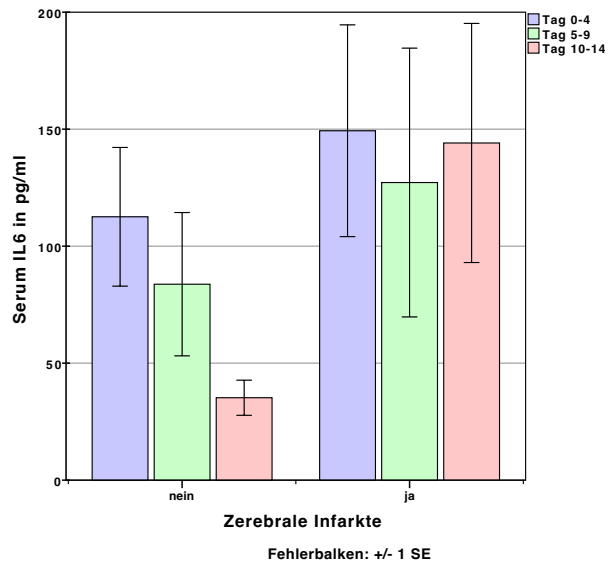


Abbildung 22: IL6-B bei zerebralen Infarkten

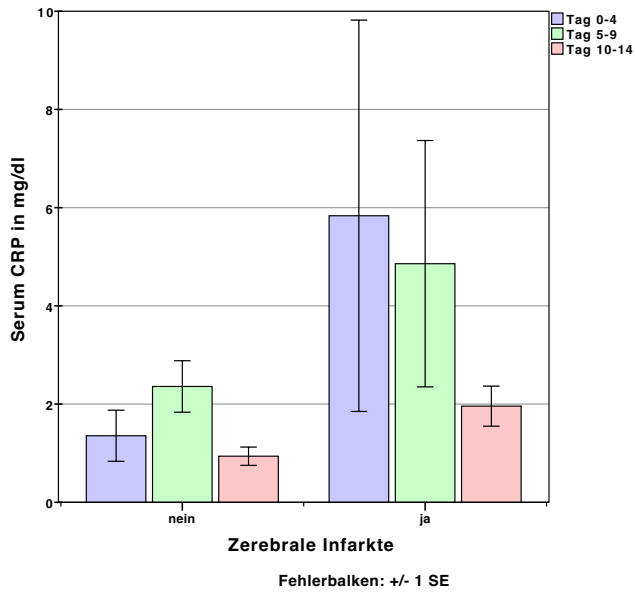


Abbildung 23: CRP bei zerebralen Infarkten

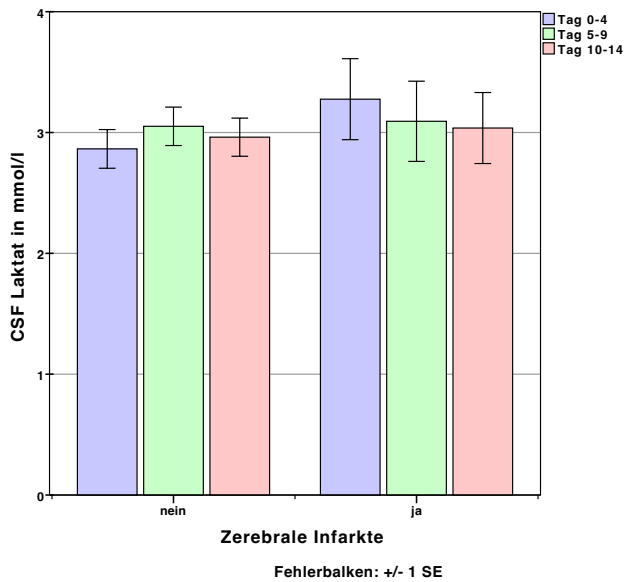


Abbildung 24: L-CSF bei zerebralen Infarkten

Folgend dargestellt finden sich die Behandlungszeiten der Patienten mit und ohne Infarkte. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Dauer der intensivmedizinischen Therapie (23 versus 18 Tage,  $p=0.394$ ), sowie der gesamten Hospitalisation. Patienten mit Infarkten waren signifikant länger hospitalisiert (36 versus 29 Tage,  $p=0.002$ ) (Abbildung 25).

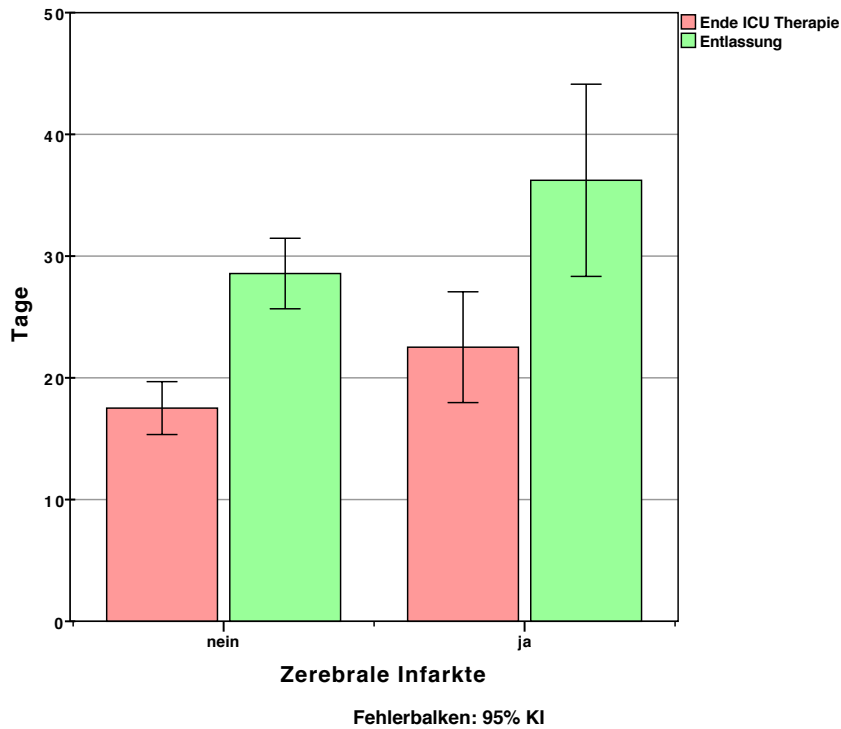


Abbildung 25: Behandlungszeiten bei zerebralen Infarkten

### 3.3.4. Outcome

Das mittlere Alter von Patienten mit ungünstigem Outcome zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit günstigerem Outcome als signifikant höher ( $59 \pm 14$  Jahre versus  $52 \pm 12$  Jahre,  $p=.006$ ) (Tabelle 31).

Tabelle 31: Outcome: Altersverteilung

Outcome	günstig		ungünstig		Z	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Alter	52,36	12,26	58,90	14,09	-2,735	.006

Ein ungünstiges Outcome trat bei Männern in 69% und bei Frauen in 66% auf. Der Fisher Grad zeigte sich bei Patienten mit ungünstigem Outcome erhöht. Die Häufigkeit des Grad 2 nach Fisher unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit ungünstigem und günstigem Outcome (3% versus 12%,  $p=.046$ ). Patienten mit ungünstigem Outcome zeigten signifikant häufiger hohe H&H Grade (Grad 4: 25% versus 8%,  $p=.011$ ; Grad 5: 26% versus 2%,  $p=.000$ ). In Hinblick auf die Aneurysmalokalisation ergaben sich Unterschiede: Patienten mit einem PcomA Aneurysma verzeichneten ein signifikant günstigeres Outcome bei Entlassung (20%

versus 8%,  $p=.029$ ). Patienten mit ungünstigem Outcome hatten seltener multiple Aneurysmen (28% versus 40%,  $p>.05$ ) Die Art der Aneurysmaversorgung führte zu keinen signifikanten Unterschieden im Outcome bei Entlassung. Eine intraarterielle Spasmolyse wurde nur bei Patienten mit CVS durchgeführt. Die Häufigkeit einer intraarteriellen Spasmolyse unterschied sich nicht signifikant bei Patienten mit ungünstigem und günstigem Outcome (27% versus 32%,  $p>.05$ ) (Tabelle 32).

Tabelle 32: Outcome: Übersicht

Outcome		p-Werte <0.05					
		günstig		ungünstig		günstig	ungünstig
		n	%	n	%		
Geschlecht	w	33	66,00%	64	62,75%		
	m	17	34,00%	38	37,25%		
Fisher- Graduierung	1	0	0,00%	3	3,19%	(*)	
	2	5	11,90%	3	3,19%	.046	
	3	37	88,10%	85	90,43%		
	4	0	0,00%	3	3,19%	(*)	
Klassifikation nach Hunt & Hess	1	10	20,00%	8	7,84%	.016	
	2	23	46,00%	24	23,53%	.005	
	3	12	24,00%	17	16,67%		
	4	4	8,00%	26	25,49%		.011
	5	1	2,00%	27	26,47%		.000
Lokalisation des Aneurysmas	AcomA	19	38,00%	39	38,24%		
	PcomA	10	20,00%	8	7,84%	.029	
	ACA	1	2,00%	3	2,94%		
	MCA	10	20,00%	29	28,43%		
	PCA	0	0,00%	3	2,94%	(*)	
	A. basiliaris	4	8,00%	5	4,90%		
	ACI	3	6,00%	11	10,78%		
	PICA & AICA	2	4,00%	4	3,92%		
	A. vertebral is	1	2,00%	0	0,00%		(*)
	Zweitaneurys ma	nein	30	60,00%	73	72,28%	

	ja	20	40,00%	28	27,72%	
Therapie	keine	0	0,00%	1	0,98%	(*)
	Clipping	16	32,00%	45	44,12%	
	Coiling	27	54,00%	51	50,00%	
	Web device	5	10,00%	5	4,90%	
	Flow diverter	2	4,00%	0	0,00%	(*)
Intraarterielle Spasmolyse	nein	34	68,00%	74	72,55%	
	ja	16	32,00%	28	27,45%	

(\*) Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil gleich 0 oder 1 ist. Die Ergebnisse beruhen auf zweiseitigen Tests. Für jedes signifikante Paar wird die Erläuterung der Kategorie mit den kleineren Spaltenanteilen in der Kategorie mit den größeren Spaltenanteilen angezeigt. Für p-Werte <.05 werden die exakten Werte angegeben.

CVS traten in der Gruppe mit ungünstigem Outcome häufiger auf (48% versus 34%,  $p=.114$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen pathologischer MFV in der TCD und ungünstigem Outcome. Zerebrale Infarkte traten häufiger in der Gruppe mit ungünstigem Outcome auf (28% versus 9%,  $p=.007$ ) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Ungünstiges Outcome: Vergleich der Studienendpunkte

Ungünstiges Outcome		nein		ja		p-Wert
CVS	nein	33	66,00%	53	52,48%	.114
	ja	17	34,00%	48	47,52%	
Pathologische MFV in TCD	nein	25	50,00%	50	51,55%	.859
	ja	25	50,00%	47	48,45%	
Zerebrale Infarkte	nein	43	91,49%	68	71,58%	.007
	ja	4	8,51%	27	28,42%	

Vergleich der Patienten mit und ohne ungünstigem Outcome:

Die gemessenen Werte für IL6-B stellten sich in der univariablen Auswertung in allen Phasen der zwei Wochen nach aSAH in der Gruppe mit einem ungünstigen Outcome signifikant erhöht dar (frühe Phase d0-d4: 218 pg/ml versus 55 pg/ml,  $p=.003$ ; mittlere Phase d5-d9: 161 pg/ml versus 19 pg/ml,  $p=.000$ ; späte Phase d10-d14: 91 pg/ml versus 23 pg/ml,  $p=.006$ ). Die IL6-CSF-Werte sowie die CRP-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Outcomegruppen. Die L-CSF-Werte zeigten sich bei Patienten mit ungünstigem Outcome gegenüber Patienten mit günstigem Outcome über den gesamten Beobachtungszeitraum

erhöht, wobei es sich dies in der frühen Phase d0-d4 (3,25 mmol/l versus 2,4 mmol/l,  $p=.009$ ) und in der späten Phase d10-d14 (3,07 mmol/l versus 2,5 mmol/l,  $p=.011$ ) signifikant unterschied (Tabelle 34, Abbildungen 27 bis 30).

Tabelle 34: Ungünstiges Outcome: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter

Outcome	günstig		ungünstig		Z	p-Wert	
	M	SD	M	SD			
IL6-B							
	d0-d4	54,62	73,85	217,93	393,52	-2,921	.003
	d5-d9	18,64	9,06	160,69	347,74	-3,359	.000
	d10-d14	23,01	23,84	91,06	178,37	-2,72	.006
IL6-CSF							
	d0-d4	3095,14	4202,56	3420,16	5821,3	-0,536	.597
	d5-d9	7346,33	9432,99	6829,77	8621,81	-0,167	.871
	d10-d14	2326,06	2795,06	3411,43	4096,6	-0,99	.328
CRP							
	d0-d4	0,86	1,78	1,45	3,15	-0,981	.328
	d5-d9	2,45	2,27	3,47	4,24	-0,376	.720
	d10-d14	1,23	1,03	3,66	6,51	-1,105	.275
L-CSF							
	d0-d4	2,4	0,50	3,25	1,41	-2,594	.009
	d5-d9	2,7	0,70	3,17	1,3	-1,403	.162
	d10-d14	2,5	0,77	3,07	1,21	-2,529	.011

Zur möglichen Vorhersage des Auftretens von ungünstigem Outcome anhand der ermittelten Parameter wurde eine logistische Regression errechnet und eine ROC-Analyse durchgeführt. Eine multivariable logistische Regression für 46 Patienten, die Alter, Geschlecht, sowie die Laborwerte der mittleren Phase Tag 5 bis Tag 9 für IL6-B und Laktat im CSF beinhaltete, ergab ein  $R^2$  von 0.280 (Tabelle 35).

Tabelle 35: Ungünstiges Outcome: Logistische Regression

Variablen in der Gleichung	RC	SE	Wald	df	p-Wert	n = 46 OR	$R^2 = 0.280$ OR: 95% KI	
							Min	Max
Geschlecht m	0,234	0,841	0,077	1	.781	1,263	0,243	6,567
Alter	0,012	0,031	0,141	1	.707	1,012	0,951	1,076
IL6-B d0-d4	-0,006	0,004	2,085	1	.149	0,994	0,985	1,002
L-CSF d0-d4	-0,87	0,494	3,097	1	.078	0,419	0,159	1,104
Konstante	1,221	1,973	0,383	1	.536	3,391		

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0.806 (Abbildung 26, Tabelle 36). Der höchste Summenwert von 1,535 ergab sich aus der Sensitivität von 0,917 und der Spezifität von 0,618 (Tabelle 37).

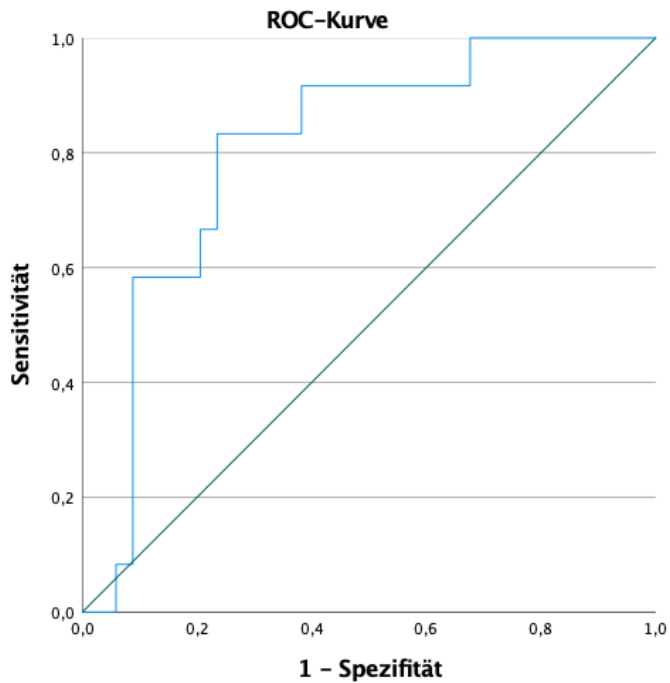


Abbildung 26: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse

Tabelle 36: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit ungünstigen Outcomes

Fläche	SE	p-Wert	Asymptotisches 95% KI	
			Min	Max
0,806	0,07	.002	0,670	0,943

Tabelle 37: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve

Positiv, wenn größer oder gleich A	Sensitivität	1 - Spezifität	Summe
	0,234361	0,917	0,382
			1,535

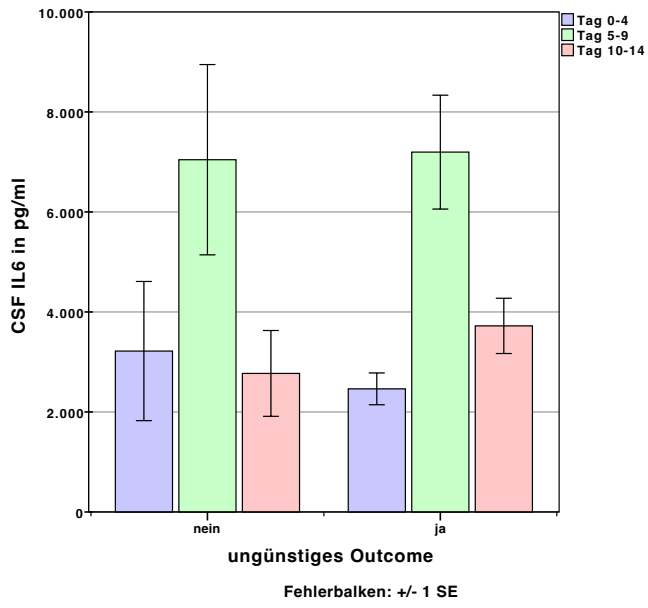


Abbildung 27: IL6-CSF bei ungünstigem Outcome

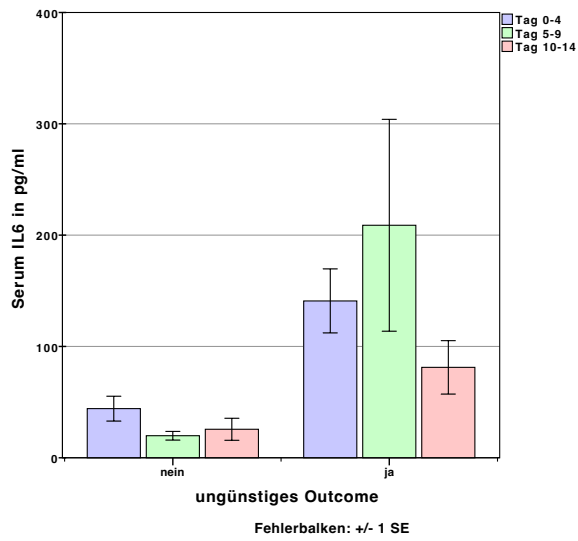


Abbildung 28: IL6-B bei ungünstigem Outcome



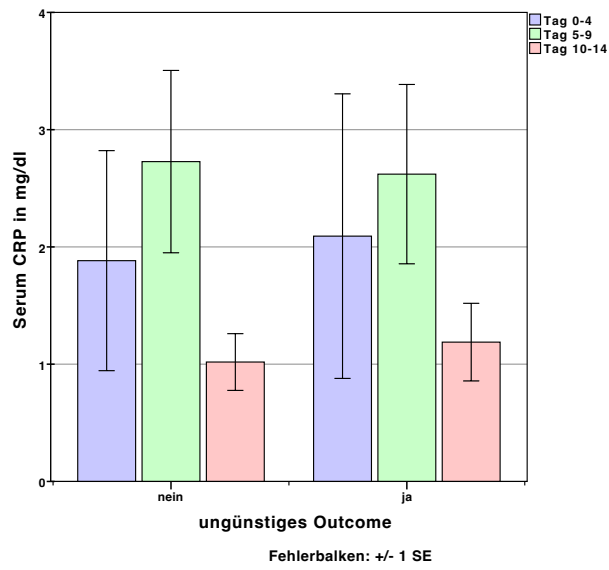


Abbildung 29: CRP bei ungünstigem Outcome

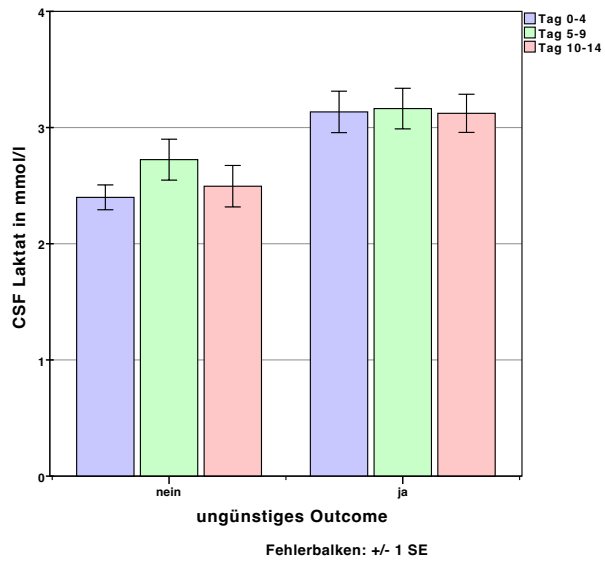


Abbildung 30: L-CSF bei ungünstigem Outcome

Folgend dargestellt finden sich die Behandlungszeiten der Patienten mit und ohne ungünstigem Outcome. Diese unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Dauer der intensivmedizinischen Therapie (22 versus 12 Tage,  $p=.004$ ), sowie der gesamten Hospitalisation (34 versus 22 Tagen,  $p=.000$ ) (Abbildung 31).

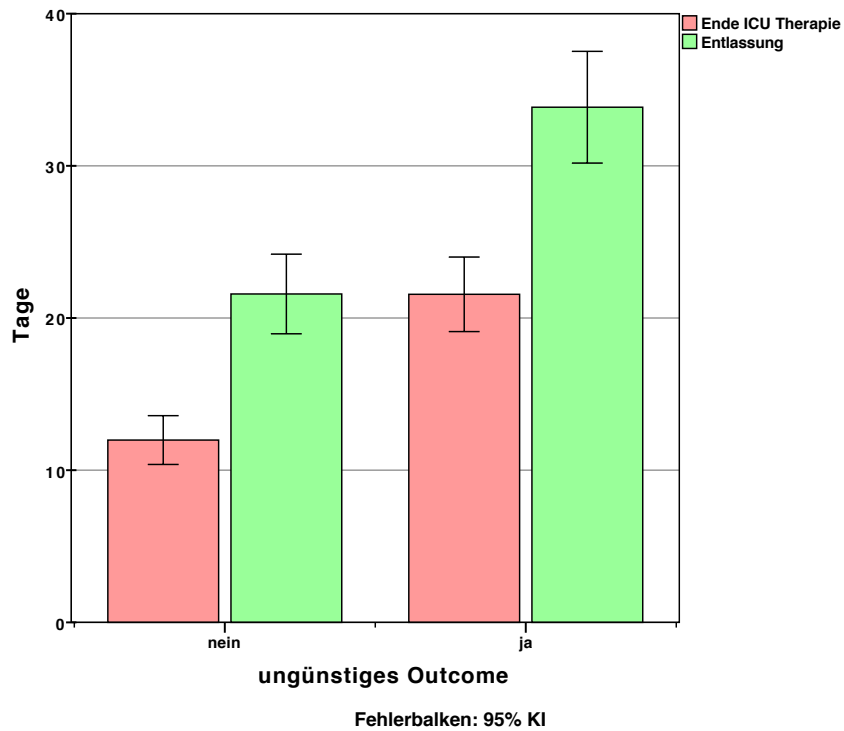


Abbildung 31: Behandlungszeiten bei ungünstigem Outcome

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die durchgeführte Studie schloss 152 Patienten mit aSAH ein. Die Verteilung bezüglich des Geschlechtes, Alters, Aneurysmalokalisation und Häufigkeit von CVS unterschied sich nicht maßgeblich von bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Einzig der Anteil der mit Clipping versorgten Patientengruppe zeigte sich größer als in vergleichbaren Arbeiten.

Die untersuchten Laborparameter IL6-B, IL6-CSF, CRP und L-CSF zeigten sich in den ersten zwei Wochen nach aSAH pathologisch erhöht. Patienten mit CVS unterschieden sich von Patienten ohne CVS hinsichtlich Alter, H&H Grad, Häufigkeit eines Zweitaneurysmas, Therapie durch Clipping, sowie der zeitlichen Dauer der intensivmedizinischen Therapie, sowie der Hospitalisationsdauer.

In der CVS-Gruppe traten vermehrt pathologische MFV in der TCD und zerebrale Infarkte auf und das Outcome bei Entlassung stellte sich häufiger ungünstig dar. Eine logistische Regression zur Bestimmung der Vorhersagekraft des Auftretens von CVS nach männlichem Geschlecht, Alter, sowie IL6 im Blut und CSF der Tage 5 bis 9 ergab ein  $R^2$  von 0.335. Der prädiktive Wert dieses Regressionsmodells errechnete sich in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,793.

Die Patientenverteilung der pathologischen TCD-Gruppe ähnelte stark der CVS-Gruppe, jedoch unterschied sich das Outcome der beiden Gruppen hier nicht. Eine logistische Regression zur Bestimmung der Vorhersagekraft des Auftretens von pathologischer MFV in der TCD nach männlichem Geschlecht, Alter, sowie L-CSF der Tage 0 bis 4 ergab ein  $R^2$  von 0.455. Der prädiktive Wert dieses Regressionsmodells errechnete sich in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,841.

Patienten der Infarkt-Gruppe unterschieden sich weder in der Alters- noch in der Geschlechtsverteilung von Patienten der Nicht-Infarkt-Gruppe. Dennoch zeigten sich Unterschiede in der H&H Klassifikation, der Häufigkeit von Clipping als Therapie, dem Auftreten von Zweitaneurysmen sowie dem Outcome bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Eine logistische Regression zur Bestimmung der Vorhersagekraft des Auftretens von zerebralen Infarkten nach männlichem Geschlecht, Alter, sowie IL6 im Blut und CSF der Tage 5 bis 9, sowie IL6-B der Tage 10-14 ergab ein  $R^2$  von 0.357. Der prädiktive Wert dieses Regressionsmodells errechnete sich in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,801.

Patienten mit einem ungünstigen Outcome unterschieden sich von Patienten mit einem günstigen Outcome hinsichtlich der Altersverteilung, dem initialen Schweregrad der aSAH und der Dauer der intensivmedizinischen Therapie sowie der Hospitalisationsdauer. Hinsichtlich der erfolgten Therapie, der Häufigkeit von CVS und der Durchführung einer spasmolytischen Therapie, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Outcomegruppen ermittelt werden. Eine logistische Regression zur Bestimmung der Vorhersagekraft des Auftretens von ungünstigem Outcome nach männlichem Geschlecht, Alter, sowie IL6-B und L-CSF der Tage 5 bis 9 ergab ein  $R^2$  von 0.280. Der prädiktive Wert dieses Regressionsmodells errechnete sich in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,806.

#### 4.2. Interpretation der Ergebnisse

Mit 152 eingeschlossenen Patienten zeigt die Studie einen sehr ausgeprägten Umfang. Dieser kann durch den langen Beobachtungszeitraum, sowie die hohe Anzahl an Patienten mit aSAH, welche auch von extern zuverlegt und in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar behandelt werden, erklärt werden.

Bezüglich des Studienendpunktes der CVS kann mit den wenigen Parametern Geschlecht, Alter sowie IL6 der Tage 5 bis 9 im Blut und CSF ein gutes Regressionsmodell errechnet werden. Der  $R^2$  Wert zeigt, dass über ein Drittel der Streuung der Daten allein mit diesem Modell erklärt werden können. Der prädiktive Wert des Modelles fällt mit einer AUC von 0,793 als durchschnittlich aus, da er sich nah an der Mitte zwischen keiner Prädiktion, AUC von 0,5, und sicherer Prädiktion, AUC von 1,0, befindet. Insgesamt stellt sich keiner der univariat untersuchten Parameter als sinnhaft für die Prädiktion von CVS dar. Zwar unterscheiden sich besonders die Werte von IL6 signifikant, jedoch erst zwischen Tag 5 und Tag 9. Dies entspricht in der Regel dem Zeitraum zu dem CVS bereits eingetreten sind und eine Prädiktion somit obsolet ist. Dennoch kann das Modell im klinischen Alltag verwendet werden, um einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen oder Eintreten von CVS zu geben. Hilfreich könnte es besonders dann werden, wenn konventionelle Hinweise wie TCD oder die tägliche klinische Untersuchung, einen unsicheren Anhalt für das Vorliegen von CVS zeigen.

Eine pathologische TCD, die im klinischen Alltag den häufigsten und, abgesehen von der CTA, sichersten Hinweis auf das Vorliegen von CVS bietet, korrelierte auch in dieser durchgeführten Studie sehr stark mit dem Auftreten von CVS. Dies bestätigt die Sinnhaftigkeit der Einteilung

nach MFV und eine Unterscheidung nach  $MFV > 150 \text{ cm/s}$ . Eine Berechnung der MFV sollte deswegen zunehmend in den klinischen Alltag integriert werden. Auffällig stellte sich des Weiteren der Zusammenhang zwischen dem signifikant erhöhten L-CSF der Tage 0 bis 4 bei der Gruppe mit pathologischer MFV in TCD im Vergleich zur nichtpathologisch beschleunigten Gruppe dar. So erreichte ein erstelltes Regressionsmodell aus Alter, Geschlecht und einem L-CSF der Tag 0 bis 4 einen  $R^2$ -Wert von 0.455. In der ROC-Analyse zeigte sich hier mit einer AUC von 0,841 eine gute Prädiktion für das spätere Auftreten pathologisch erhöhter MFV in TCD. Dieser Gedanke könnte, aufgrund seiner einfachen und bereits in der Frühphase zu ermittelnden Ausprägung, auch in Zukunft als direkter Hinweis für das Auftreten pathologischer TCD und so gegebenenfalls als indirekter Hinweis für das Auftreten von CVS dienen.

Hinsichtlich des untersuchten Studienendpunktes des Auftretens zerebraler Infarkte zeigte sich eine erste Auffälligkeit in dem Fehlen eines Zusammenhanges bezüglich der Alters- und der Geschlechtsverteilung. Da sowohl das systemische IL6-B als auch das IL6-CSF in der mittleren Phase von Tag 5 bis Tag 9 nach aSAH signifikant erhöht waren und somit mit dem Auftreten von zerebralen Infarkten korrelierten, könnte die Überlegung aufgestellt werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen besteht. Eine solche Überlegung bedürfte jedoch einer aufwendigeren wissenschaftlichen Aufarbeitung. Das in dieser Arbeit erstellte und oben aufgeführte Regressionsmodell errechnete einen  $R^2$ -Wert von 0.357. So kann auch mit diesem Modell mehr als ein Drittel der Streuung der Ursprungsdaten zum Auftreten zerebraler Infarkte erklärt werden. Der prädiktive Wert des Modells zeigte sich als gut bei einer AUC von 0,801. Aufgrund des zeitlich oftmals verspäteten Auftretens von zerebralen Infarkierungen, könnte sich eine Integration des Modells in den klinischen Alltag zur Prädiktion von zerebralen Infarkten, in Zukunft sinnvoll erweisen.

Zuletzt gilt es den Studienendpunkt des ungünstigen Outcomes bei Entlassung zu belichten. Dieser zeigte sich im Vergleich zu den anderen Endpunkten korrelierend mit erhöhtem Alter der Patienten. Außerdem stellte sich die Dauer der medizinischen Versorgung bei Patienten mit ungünstigem Outcome bei Entlassung länger dar. Eine länger notwendige medizinische Versorgung deutet auf einen komplizierten Verlauf nach aSAH hin. Ein komplizierterer Verlauf würde wiederum ein ungünstigeres Outcome erklären. Eine Auffälligkeit ergab sich daraus, dass sich die Outcome-Gruppen nicht signifikant in der Therapie des ursächlichen Aneurysmas unterschieden. Daraus ergibt sich das Fazit, dass die durchgeführte Therapie am Klinikum

Rechts der Isar keine alleinige Auswirkung auf das Outcome bei Entlassung darstellt. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Durchführung von intraarterieller Spasmolyse bei CVS statistisch keinen Einfluss auf das Outcome bei Entlassung darstellte. Dem gilt es jedoch unmittelbar entgegenzuhalten, dass einer solchen interventionellen Therapie im klinischen Alltag immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung voraus geht. So setzt sich die heterogene Gruppe der Patienten, die bei CVS keine Spasmolyse erhalten haben, aus einerseits Patienten mit milder klinischer Symptomatik ohne Notwendigkeit einer solchen Therapie und andererseits aus Patienten mit Kontraindikationen für eine intraarterielle Spasmolyse, zusammen. Bezüglich der untersuchten Laborparameter stellten sich für den Endpunkt des Outcomes die eindrucklichsten Ergebnisse dar. So stellte sich das IL6-B, sowie das L-CSF bei Patienten mit ungünstigerem Outcome als signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit günstigem Outcome dar. In dem erstellten Regressionsmodell ergab sich mit einem  $R^2$  von 0.280 ein eher geringer Wert der erklärbaren Streuung. Die ROC-Analyse lieferte mit einer AUC von 0,806 jedoch eine gute Prädiktion für ein ungünstiges Outcome bei Entlassung. Dies könnte auch in Zukunft in der klinischen Praxis als Hinweis für ein späteres möglicherweise ungünstigeres Outcome bei Entlassung gesehen werden. Patienten mit erhöhten IL6- oder Laktatwerten würden so eventuell auch für noch engmaschigere Überwachung und gegebenenfalls intensiviertere Therapie in Frage kommen. Zum Verfassungszeitpunkt existiert keine vergleichbare Studienbeobachtung ähnlicher Fallgröße, welche alle vier in dieser Studie untersuchten Endpunkte (CVS, pathologische MFV der TCD, zerebrale Infarkte, ungünstiges Outcome) untersucht.

#### 4.3. Limitationen

Bereits aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ergibt sich eine Limitation für die Aussagekraft der ermittelten Erkenntnisse. Zwar kann eine retrospektive Studie zum Auffinden möglicher Zusammenhänge, wie es hier erfolgte, genutzt werden, ein prädiktiver Charakter kann jedoch besser im Rahmen einer prospektiven Studie herausgearbeitet werden.

Ein weiterer nennenswerter Punkt ist die Unregelmäßigkeit der erfolgten Laborabnahmen und somit Bestimmung der Laborparameter. Dies hat verschiedene Gründe: nicht alle Patienten wurden nach aSAH in der Akutphase mit einer externen Ventrikeldrainage versorgt. Eine solche Drainage ist allerdings für regelmäßige CSF-Abnahmen und darauffolgende

Analysen notwendig, da keine regelmäßigen Liquorpunktionen zur Diagnostik in den ersten zwei Wochen nach aSAH stattfinden mithilfe derer man sonst die CSF-Laborwerte ermitteln kann. Des Weiteren fanden an Wochenenden weniger Laborkontrollen statt, woraus sich eine weitere Unregelmäßigkeit ergibt. Außerdem wurden besonders im späteren stationären Verlauf die Entzündungsmarker CRP und IL6 häufig nur noch bei klinischem Verdacht auf ein Entzündungsgeschehen bestimmt. Um dieser Abnahme in der Verlässlichkeit der Daten entgegenzuwirken, erschien die Beschränkung auf die ersten zwei Wochen nach aSAH zusätzlich als sinnvoll. Der Störfaktor der unterschiedlichen Frequenz der Erhebung von Laborparametern in den ersten zwei Wochen nach aSAH wurde durch Zusammenfassung zu den je drei Gruppen Tag 0 bis 4, Tag 5 bis 9 und Tag 10 bis 14 und Bildung von Mittelwerten pro Patient minimiert.

Eine weitere Anfälligkeit für Störungen ergibt sich aus der Auswahl der Entzündungsmarker. IL6 und CRP sind unspezifische Entzündungsmarker und zeigen sich sowohl bei lokalen als auch systemischen Infektionen wie zum Beispiel Wundinfektionen, Harnwegsinfekten oder Pneumonien erhöht. Jedoch konnte retrospektiv eine Erhöhung aufgrund anderer Infektion nicht von einer Erhöhung im Zusammenhang mit der aSAH differenziert werden.

Auch gilt es die Einteilung der Studienendpunkte bezüglich ihrer Limitationen aufzuführen. So erfolgte die Einteilung jeweils in zwei Gruppen. Dies hatte eine für wissenschaftliche Studien übliche Vereinfachung in eine stärkere und eine schwächere oder nicht existente Ausprägung zur Folge. Dennoch kann eine Grenze wie die MFV von einmalig über 150 cm/s nicht die sichere Unterscheidung in zwei Gruppen mit pathologischen oder nicht pathologischen Flussgeschwindigkeiten liefern. Des Weiteren erfolgte die TCD nur im Stromgebiet der MCA. Isolierte CVS in anderen Stromgebieten der intrakraniellen arteriellen Gefäßversorgung konnten hiermit nicht aufgedeckt werden. Jedoch eignet sich die MCA aufgrund ihrer guten Darstellbarkeit am besten zur Ermittlung aussagekräftiger Daten über das generelle Vorliegen von CVS nach aSAH.

Auch ergeben sich aus der Definition der CVS Gruppe einige Limitationen. So stellt sich die gesamte CVS-Gruppe als sehr heterogen dar, da Dauer der CVS, erfolgte Spasmolyse und die Art der CVS, also radiologisch oder klinisch gesichert, innerhalb der CVS-Gruppe nicht getrennt betrachtet wurden. Eine getrennte Beobachtung hätte aber aufgrund der dann geringen Gruppengrößen, eine geringere statistische Aussagekraft zur Folge.

Zusätzlich gilt es die Genese der zerebralen Infarkte zur Diskussion zu stellen. Zwar wurden bei neu aufgetretenen Infarkten nach anderen Ursachen als CVS gesucht, jedoch konnte auch abschließend eine derartige andere Ursache nicht immer sicher ausgeschlossen werden.

Bezüglich des Outcomes stellt sich die Erhebung als Limitation dar. Diese erfolgte stets zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. Eine standardisierte Erhebung nach einem bestimmten Zeitraum könnte in zukünftigen Studien eine bessere Vergleichbarkeit bewerkstelligen. Auch musste das Outcome als testbarer Studienendpunkt in zwei Ausprägungen, hier in günstiges und in ungünstiges Outcome, eingeteilt werden. Jedoch ergeben sich hier besonders innerhalb der Gruppe ungünstigen Outcomes große Unterschiede, GOS 1 versus GOS 3.

Aufzuführen gilt es auch die verschiedenen Therapien zur Versorgung der ursächlichen Aneurysmen, welche die Patienten erhielten. So konnte eine Auswirkung dieser auf die Laborparameter nicht isoliert ermittelt werden. Eine Operation führt bekanntermaßen zu einem CRP-Anstieg an Tag eins bis drei nach der Operation. Ob die verschiedenen Aneurysmalokalisationen sinnhaft hinsichtlich der untersuchten Studienendpunkte miteinander verglichen werden können ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Bemühungen.

Hinsichtlich des Endes der intensivmedizinischen Therapie gilt es anzumerken, dass im Behandlungsverlauf mancher Patienten nach aSAH eine einfach oder mehrfach wiederholte Aufnahme auf eine Intensivstation medizinisch indiziert war. Ob diese Verlegung auf direkte oder indirekte Folgen der aSAH oder auf bestehende Grunderkrankungen der jeweiligen Patienten zurück ging, ließ sich nicht immer sicher ermitteln. So wurde der Einfachheit halber die letzte Entlassung aus der intensivmedizinischen Versorgung gewertet.

Zuletzt gibt es Limitation der statistischen Analyse, welche hier genannt werden müssen. Die größte Beschränkung stellt sich hierbei in der Menge der Auswahl der logistischen Regressionsvariablen dar. Diese ist durch die Anzahl der vorliegenden Gruppengröße  $n$  limitiert. So hätte eine jeweils größere Gruppengröße  $n$  ein exakteres Regressionsmodell und so wahrscheinlich auch eine aussagekräftigere ROC-Analyse zur Folge gehabt.

#### 4.4. Fazit

Zusammenfassend gilt es die besondere Größe der Studienpopulation, welche derartige statistische Analysen überhaupt erst möglich machte, hervorzuheben. Mit den Daten der



erfolgten Studien lassen sich Zusammenhänge zwischen den untersuchten Entzündungsmarkern und den Studienendpunkten von CVS, pathologischen MFV in der TCD, zerebralen Infarkten und ungünstigem Outcome darstellen. Über die Natur der ermittelten Zusammenhänge kann, hinsichtlich einer möglichen Kausalität, keine Aussage getroffen werden. Die untersuchten Entzündungsmarker konnten keine ausreichende Prädiktion von CVS ermöglichen. Aufgrund der Zusammenhänge zwischen erhöhtem IL6 und Laktat und den Studienendpunkten pathologischer TCD-Messungen, zerebraler Infarkte und ungünstigen Outcomes, könnte eine engmaschigere Kontrolle und gegebenenfalls intensiviertere Therapie ausgewählter Patienten in Zukunft sinnvoll sein. Hier bedarf es weiterer, am besten prospektiver Beobachtungen, um einen Benefit und einen wahren prädiktiven Wert der untersuchten Marker für Patienten nach aSAH zu ermitteln.

## Anhang

### Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter Fr. PD Dr. med. Wostrack für die Übernahme meiner Betreuung und die engagierte und zielführende Hilfe danken.

Ebenso danke ich dem gesamten ärztlichen Team der Neurochirurgischen Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar um Univ.-Prof. Dr. med. Meyer, sowie im besonderen Fr. Dr. med. Jörger, welche mich von Anfang bis Ende betreute. Mein weiterer Dank gilt den Intensivmedizinern Fr. Dr. med. Kapfer und Hr. Dr. med. Martin, sowie Fr. Dr. med. Hostettler. Außerdem danke ich den Patienten, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Zuletzt möchte ich meinen Freunden, besonders dir Anne, dir Michael und dir Ferdinand, sowie meiner Familie danken, die mich stets unterstützt und motiviert haben.

# Tabellen-, Abbildungs- und Literaturverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: modifizierte Fisher Graduierung nach Frontera (2006)
- Tabelle 2: Glasgow Coma Scale nach Teasdale und Jennett (1974)
- Tabelle 3: Einteilung nach WFNS (1988)
- Tabelle 4: Klassifikation nach Hunt und Hess (1968)
- Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale nach Jennett und Bond (1975)
- Tabelle 6: CVS-Einteilung nach MFV in TCD der MCA
- Tabelle 7: Alter des Patientenkollektivs
- Tabelle 8: Patientencharakteristika
- Tabelle 9: Tag der Therapie, des Ende der intensivmedizinischen Therapie und der Hospitalisation
- Tabelle 10: CVS: Altersverteilung
- Tabelle 11: CVS: Übersicht
- Tabelle 12: CVS: Vergleich der Studienendpunkte
- Tabelle 13: CVS: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter
- Tabelle 14: CVS: Logistische Regression
- Tabelle 15: CVS: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit CVS
- Tabelle 16: CVS: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve
- Tabelle 17: Pathologische MFV in TCD: Altersverteilung
- Tabelle 18: Pathologische MFV in TCD: Übersicht
- Tabelle 19: Pathologische MFV in TCD: Vergleich der Studienendpunkte
- Tabelle 20: Pathologische MFV in TCD: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter
- Tabelle 21: Pathologische MFV in TCD: Logistische Regression
- Tabelle 22: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit pathologischer MFV in TCD
- Tabelle 23: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve
- Tabelle 24: Zerebrale Infarkte: Altersverteilung
- Tabelle 25: Zerebrale Infarkte: Übersicht
- Tabelle 26: Zerebrale Infarkte: Vergleich der Studienendpunkte
- Tabelle 27: Zerebrale Infarkte: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter
- Tabelle 28: Zerebrale Infarkte: Logistische Regression
- Tabelle 29: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit zerebraler Infarkte
- Tabelle 30: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve
- Tabelle 31: Outcome: Altersverteilung
- Tabelle 32: Outcome: Übersicht
- Tabelle 33: Ungünstiges Outcome: Vergleich der Studienendpunkte
- Tabelle 34: Ungünstiges Outcome: Univariate Auswertung der gemessenen Laborparameter
- Tabelle 35: Ungünstiges Outcome: Logistische Regression
- Tabelle 36: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse: AUC: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit ungünstigen Outcomes
- Tabelle 37: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse: Ausgewählte Koordinaten der Kurve

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht

Abbildung 2: Fisher-Graduierung

Abbildung 3: Klassifikation nach Hunt & Hess

Abbildung 4: IL6-B: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

Abbildung 5: IL6-CSF: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

Abbildung 6: CRP: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

Abbildung 7: L-CSF: Verlauf der ersten zwei Wochen nach aSAH

Abbildung 8: CVS: ROC-Analyse

Abbildung 9: IL6-B bei CVS

Abbildung 10: IL6-CSF bei CVS

Abbildung 11: CRP bei CVS

Abbildung 12: L-CSF bei CVS

Abbildung 13: Behandlungszeiten bei CVS

Abbildung 14: Pathologische MFV in TCD: ROC-Analyse

Abbildung 15: IL6-CSF bei pathologischer MFV in TCD

Abbildung 16: IL6-B bei pathologischer MFV in TCD

Abbildung 17: CRP bei pathologischer MFV in TCD

Abbildung 18: L-CSF bei pathologischer MFV in TCD

Abbildung 19: Behandlungszeiten bei pathologischer MFV in TCD

Abbildung 20: Zerebrale Infarkte: ROC-Analyse

Abbildung 21: IL6-CSF bei zerebralen Infarkten

Abbildung 22: IL6-B bei zerebralen Infarkten

Abbildung 23: CRP bei zerebralen Infarkten

Abbildung 24: L-CSF bei zerebralen Infarkten

Abbildung 25: Behandlungszeiten bei zerebralen Infarkten

Abbildung 26: Ungünstiges Outcome: ROC-Analyse

Abbildung 27: IL6-CSF bei ungünstigem Outcome

Abbildung 28: IL6-B bei ungünstigem Outcome

Abbildung 29: CRP bei ungünstigem Outcome

Abbildung 30: L-CSF bei ungünstigem Outcome

Abbildung 31: Behandlungszeiten bei ungünstigem Outcome

## Literaturverzeichnis

- Aggarwal, A., Dhandapani, S., Praneeth, K., Sodhi, H. B. S., Pal, S. S., Gaudihalli, S., . . . Mathuriya, S. N. (2018). Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*, *41*(1), 241-247. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0843-y>
- Alexander, S. A., Kerr, M. E., Balzer, J., Horowitz, M., Kassam, A., Kim, Y., . . . Conley, Y. P. (2008). Cerebrospinal fluid apolipoprotein E, calcium and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Biol Res Nurs*, *10*(2), 102-112. <https://doi.org/10.1177/1099800408321722>
- Anan, M., Nagai, Y., Fudaba, H., & Fujiki, M. (2020). Lactate and Lactate Dehydrogenase in Cistern as Biomarkers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia of Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *29*(5), 104765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104765>
- Arrese, I., Sarabia, R., Pintado, R., & Delgado-Rodriguez, M. (2013). Flow-diverter devices for intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*, *73*(2), 193-199; discussion 199-200. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000430297.17961.f1>
- Baggott, C. D., & Aagaard-Kienitz, B. (2014). Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*, *25*(3), 497-528. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.04.008>
- Bederson, J. B., Connolly, E. S., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., . . . Association, A. H. (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, *40*(3), 994-1025. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.191395>
- Bellapart, J., Jones, L., Bandeshe, H., & Boots, R. (2014). Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, *20*(1), 77-83. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9887-1>
- Bor, A. S., Rinkel, G. J., Adami, J., Koffijberg, H., Ekbom, A., Buskens, E., . . . Granath, F. (2008). Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*, *131*(Pt 10), 2662-2665. <https://doi.org/10.1093/brain/awn187>
- Brennan, P., & Silman, A. (1992). Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ*, *304*(6840), 1491-1494. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6840.1491>
- Brinjikji, W., Murad, M. H., Lanzino, G., Cloft, H. J., & Kallmes, D. F. (2013). Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*, *44*(2), 442-447. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.678151>
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*, *355*(9), 928-939. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052760>
- Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T., & Leach, A. (1994). Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *25*(7), 1342-1347. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.7.1342>
- Chaudhry, S. R., Stoffel-Wagner, B., Kinfe, T. M., Güresir, E., Vatter, H., Dietrich, D., . . . Muhammad, S. (2017). Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int J Mol Sci*, *18*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122580>

- Chou, S. H., Feske, S. K., Atherton, J., Konigsberg, R. G., De Jager, P. L., Du, R., . . . Ning, M. (2012). Early elevation of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Investig Med*, *60*(7), 1054-1058. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182686932>
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., . . . Mayer, S. A. (2001). Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, *32*(9), 2012-2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., . . . Cardiology, C. o. C. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *43*(6), 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- Cross, D. T., Tirschwell, D. L., Clark, M. A., Tuden, D., Derdeyn, C. P., Moran, C. J., & Dacey, R. G. (2003). Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg*, *99*(5), 810-817. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.5.0810>
- Csajbok, L. Z., Nylén, K., Öst, M., Sonander, H., & Nellgård, B. (2015). In-hospital C-reactive protein predicts outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage treated by endovascular coiling. *Acta Anaesthesiol Scand*, *59*(2), 255-264. <https://doi.org/10.1111/aas.12441>
- D'Souza, S. (2015). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*, *27*(3), 222-240. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000130>
- de Oliveira Manoel, A. L., Mansur, A., Murphy, A., Turkel-Parrella, D., Macdonald, M., Macdonald, R. L., . . . Schweizer, T. A. (2014). Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care*, *18*(6), 557. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0557-2>
- de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(12), 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- Demirgil, B. T., Tugcu, B., Postalci, L., Guclu, G., Dalgic, A., & Oral, Z. (2003). Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*, *46*(6), 344-348. <https://doi.org/10.1055/s-2003-812500>
- Diehl, R. R., & Berlit, P. (1996). *Die TCD-Routineuntersuchung* (Vol. Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-642-80284-3\\_3](https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-642-80284-3_3)
- Dietrich, H. H., & Dacey, R. G. (2000). Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, *46*(3), 517-530. <https://doi.org/10.1097/00006123-200003000-00001>
- Diringer, M. N., Bleck, T. P., Claude Hemphill, J., Menon, D., Shutter, L., Vespa, P., . . . Society, N. C. (2011). Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*, *15*(2), 211-240. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>
- Dorsch, N. W. (2002). Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*, *8*(2), 128-133. <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00007>

- Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). (2000). *Stroke*, 31(8), 1843-1850. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.8.1843>
- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 8(4), 355-369. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70025-0)
- Feigin, V. L., Rinkel, G. J., Lawes, C. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J., & Anderson, C. S. (2005). Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36(12), 2773-2780. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8>
- Fischer, T., Johnsen, S. P., Pedersen, L., Gaist, D., Sørensen, H. T., & Rothman, K. J. (2005). Seasonal variation in hospitalization and case fatality of subarachnoid hemorrhage - a nationwide danish study on 9,367 patients. *Neuroepidemiology*, 24(1-2), 32-37. <https://doi.org/10.1159/000081047>
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>
- Fountas, K. N., Tasiou, A., Kapsalaki, E. Z., Paterakis, K. N., Grigorian, A. A., Lee, G. P., & Robinson, J. S. (2009). Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *Neurosurg Focus*, 26(5), E22. <https://doi.org/10.3171/2009.2.FOCUS08311>
- Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., . . . Mayer, S. A. (2006). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*, 59(1), 21-27; discussion 21-27. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., . . . Mayer, S. A. (2009). Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*, 40(6), 1963-1968. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544700>
- Fung, C., Inglin, F., Murek, M., Balmer, M., Abu-Isa, J., Z'Graggen, W. J., . . . Raabe, A. (2016). Reconsidering the logic of World Federation of Neurosurgical Societies grading in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 124(2), 299-304. <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS14614>
- Geraghty, J. R., & Testai, F. D. (2017). Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*, 19(12), 50. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0690-x>
- Gonzalez, N. R., Dusick, J. R., Duckwiler, G., Tateshima, S., Jahan, R., Martin, N. A., & Viñuela, F. (2010). Endovascular coiling of intracranial aneurysms in elderly patients: report of 205 treated aneurysms. *Neurosurgery*, 66(4), 714-720; discussion 720-711. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000367451.59090.D7>
- Graf, C. J., & Nibbelink, D. W. (1974). Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Report on a randomized treatment study. 3. Intracranial surgery. *Stroke*, 5(4), 557-601. <https://doi.org/10.1161/01.str.5.4.557>
- Greving, J. P., Wermer, M. J., Brown, R. D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., . . . Algra, A. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of



- intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*, 13(1), 59-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
- Haley, E. C., Kassell, N. F., & Torner, J. C. (1992). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke*, 23(2), 205-214. <https://doi.org/10.1161/01.str.23.2.205>
- Harrod, C. G., Bendok, B. R., & Batjer, H. H. (2005). Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56(4), 633-654; discussion 633-654. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000156644.45384.92>
- Heros, R. C., Zervas, N. T., & Varsos, V. (1983). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol*, 14(6), 599-608. <https://doi.org/10.1002/ana.410140602>
- Hijdra, A., Braakman, R., van Gijn, J., Vermeulen, M., & van Crevel, H. (1987). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke*, 18(6), 1061-1067. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.6.1061>
- Holbrook, I., Beetham, R., Cruickshank, A., Egner, W., Fahie-Wilson, M., Keir, G., . . . White, P. (2007). National audit of cerebrospinal fluid testing. *Ann Clin Biochem*, 44(Pt 5), 443-448. <https://doi.org/10.1258/000456307781646085>
- Hunt, W. E., & Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28(1), 14-20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>
- Hurth, H., Birkenhauer, U., Steiner, J., Schlak, D., Hennersdorf, F., & Ebner, F. H. (2020). Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage - Serum D-dimer and C-reactive Protein as Early Markers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(3), 104558. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104558>
- Hwang, S. H., Park, Y. S., Kwon, J. T., Nam, T. K., Hwang, S. N., & Kang, H. (2013). Significance of C-reactive protein and transcranial Doppler in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*, 54(4), 289-295. <https://doi.org/10.3340/jkns.2013.54.4.289>
- Inagawa, T. (2016). Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg*, 85, 56-76. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.052>
- Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., & Bonita, R. (2000). A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 31(5), 1054-1061. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1054>
- Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905), 480-484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
- Johnston, S. C., Dowd, C. F., Higashida, R. T., Lawton, M. T., Duckwiler, G. R., Gress, D. R., & Investigators, C. (2008). Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*, 39(1), 120-125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495747>
- Jung, C. S., Lange, B., Zimmermann, M., & Seifert, V. (2013). CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke Res Treat*, 2013, 560305. <https://doi.org/10.1155/2013/560305>
- Juvela, S., Kuhmonen, J., & Siironen, J. (2012). C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(3), 397-404. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1243-7>



- Kantor, E., Bayir, H., Ren, D., Provencio, J. J., Watkins, L., Crago, E., . . . Alexander, S. A. (2014). Haptoglobin genotype and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, *120*(2), 386-390. <https://doi.org/10.3171/2013.10.JNS13219>
- Kao, H. W., Lee, K. W., Kuo, C. L., Huang, C. S., Tseng, W. M., Liu, C. S., & Lin, C. P. (2015). Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLoS One*, *10*(7), e0132115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132115>
- Kassell, N. F., Torner, J. C., Haley, E. C., Jane, J. A., Adams, H. P., & Kongable, G. L. (1990). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*, *73*(1), 18-36. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0018>
- Kassell, N. F., Torner, J. C., Jane, J. A., Haley, E. C., & Adams, H. P. (1990). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*, *73*(1), 37-47. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0037>
- Kim, J. H., Yi, H. J., Ko, Y., Kim, Y. S., Kim, D. W., & Kim, J. M. (2014). Effectiveness of papaverine cisternal irrigation for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and measurement of biomarkers. *Neurol Sci*, *35*(5), 715-722. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1589-0>
- Kleine, T. O., Zwerenz, P., Zöfel, P., & Shiratori, K. (2003). New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull*, *61*(3), 287-297. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00092-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00092-3)
- Koffijberg, H., Buskens, E., Granath, F., Adami, J., Ekbo, A., Rinkel, G. J., & Blomqvist, P. (2008). Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(3), 294-299. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.123901>
- Kramer, A. H., Hehir, M., Nathan, B., Gress, D., Dumont, A. S., Kassell, N. F., & Bleck, T. P. (2008). A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, *109*(2), 199-207. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/8/0199>
- Kundra, S., Mahendru, V., Gupta, V., & Choudhary, A. K. (2014). Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, *30*(3), 328-337. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.137261>
- Lackner, P., Dietmann, A., Beer, R., Fischer, M., Broessner, G., Helbok, R., . . . Schmutzhard, E. (2010). Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *41*(10), 2353-2357. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584995>
- Lather, H. D., Gornik, H. L., Olin, J. W., Gu, X., Heidt, S. T., Kim, E. S. H., . . . Froehlich, J. B. (2017). Prevalence of Intracranial Aneurysm in Women With Fibromuscular Dysplasia: A Report From the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *JAMA Neurol*, *74*(9), 1081-1087. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1333>
- Laumer, R., Steinmeier, R., Gönner, F., Vogtmann, T., Priem, R., & Fahlbusch, R. (1993). Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery*, *33*(1), 1-8; discussion 8-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-199307000-00001>
- le Roux, A. A., & Wallace, M. C. (2010). Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*, *21*(2), 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.014>

- Le Roux, P. D., Elliott, J. P., Eskridge, J. M., Cohen, W., & Winn, H. R. (1998). Risks and benefits of diagnostic angiography after aneurysm surgery: a retrospective analysis of 597 studies. *Neurosurgery*, *42*(6), 1248-1254; discussion 1254-1245.
- Lee, S., Kim, Y. O., & Ryu, J. A. (2020). Clinical usefulness of early serial measurements of C-reactive protein as outcome predictors in patients with subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*, *20*(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01687-3>
- Lenski, M., Hüge, V., Briegel, J., Tonn, J. C., Schichor, C., & Thon, N. (2017). Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, *99*, 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.131>
- Letourneau-Guillon, L., Farzin, B., Darsaut, T. E., Kotowski, M., Guilbert, F., Chagnon, M., . . . Raymond, J. (2020). Reliability of CT Angiography in Cerebral Vasospasm: A Systematic Review of the Literature and an Inter- and Intraobserver Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, *41*(4), 612-618. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6462>
- Lewis, S. B., Velat, G. J., Miralia, L., Papa, L., Aikman, J. M., Wolper, R. A., . . . Hayes, R. L. (2007). Alpha-II spectrin breakdown products in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel biomarker of proteolytic injury. *J Neurosurg*, *107*(4), 792-796. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/10/0792>
- Lewis, S. B., Wolper, R. A., Miralia, L., Yang, C., & Shaw, G. (2008). Detection of phosphorylated NF-H in the cerebrospinal fluid and blood of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, *28*(6), 1261-1271. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.12>
- Lin, C. L., Hsu, Y. T., Lin, T. K., Morrow, J. D., Hsu, J. C., Hsu, Y. H., . . . Yen, H. C. (2006). Increased levels of F2-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med*, *40*(8), 1466-1473. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.019>
- Lindsay, K. W., Teasdale, G., Knill-Jones, R. P., & Murray, L. (1982a). Observer variability in grading patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, *56*(5), 628-633. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.56.5.0628>
- Lindsay, K. W., Teasdale, G. M., Knill-Jones, R. P., & Murray, L. (1982b). Assessment of the consequences of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, *63*(1-4), 59-64. <https://doi.org/10.1007/bf01728856>
- Ma, X., Lan, F., & Zhang, Y. (2021). Associations between C-reactive protein and white blood cell count, occurrence of delayed cerebral ischemia and poor outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01496-y>
- Macdonald, R. L. (2001). Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*, *77*, 7-11. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6232-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6232-3_2)
- Macdonald, R. L. (2013). History and definition of delayed cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl*, *115*, 3-7. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_2)
- Mahaney, K. B., Todd, M. M., Torner, J. C., & Investigators, I. (2011). Variation of patient characteristics, management, and outcome with timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, *114*(4), 1045-1053. <https://doi.org/10.3171/2010.11.JNS10795>
- Martin, S. C., Teo, M. K., Young, A. M., Godber, I. M., Mandalia, S. S., St George, E. J., & McGregor, C. (2015). Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*, *29*(6), 799-803. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1084998>

- Mayberg, M. R., Batjer, H. H., Dacey, R., Diringer, M., Haley, E. C., Heros, R. C., . . . Feinberg, W. (1994). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 25(11), 2315-2328.  
<https://doi.org/10.1161/01.str.25.11.2315>
- McCormack, R. F., & Hutson, A. (2010). Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*, 17(4), 444-451.  
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00694.x>
- McDougall, C. G., Spetzler, R. F., Zabramski, J. M., Partovi, S., Hills, N. K., Nakaji, P., & Albuquerque, F. C. (2012). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 116(1), 135-144. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS101767>
- Mills, J. N., Mehta, V., Russin, J., Amar, A. P., Rajamohan, A., & Mack, W. J. (2013). Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*, 2013, 415960. <https://doi.org/10.1155/2013/415960>
- Mitchell, P., Kerr, R., Mendelow, A. D., & Molyneux, A. (2008). Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg*, 108(3), 437-442.  
<https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/3/0437>
- Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., . . . Group, I. S. A. T. I. C. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 360(9342), 1267-1274.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11314-6)
- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., & Kerr, R. S. (2015). The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*, 385(9969), 691-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60975-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60975-2)
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., . . . Collaborators, I. (2009). Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*, 8(5), 427-433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70080-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70080-8)
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., . . . Group, I. S. A. T. I. C. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488), 809-817.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- Mori, K., Nakajima, K., & Maeda, M. (1993). Long-term monitoring of CSF lactate levels and lactate/pyruvate ratios following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 125(1-4), 20-26. <https://doi.org/10.1007/BF01401823>
- Naidech, A. M., Kreiter, K. T., Janjua, N., Ostapkovich, N. D., Parra, A., Commichau, C., . . . Mayer, S. A. (2005). Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*, 112(18), 2851-2856.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620>
- Nicoletto, H. A., & Burkman, M. H. (2009). Transcranial Doppler series part II: performing a transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, 49(1), 14-27.

- Nieuwkamp, D. J., de Gans, K., Algra, A., Albrecht, K. W., Boomstra, S., Brouwers, P. J., . . . Rinkel, G. J. (2005). Timing of aneurysm surgery in subarachnoid haemorrhage--an observational study in The Netherlands. *Acta Neurochir (Wien)*, *147*(8), 815-821. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0536-0>
- Niwa, A., Osuka, K., Nakura, T., Matsuo, N., Watabe, T., & Takayasu, M. (2016). Interleukin-6, MCP-1, IP-10, and MIG are sequentially expressed in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neuroinflammation*, *13*(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0675-7>
- Ohnishi, H., Iihara, K., Kaku, Y., Yamauchi, K., Fukuda, K., Nishimura, K., . . . Ikegawa, M. (2013). Haptoglobin phenotype predicts cerebral vasospasm and clinical deterioration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *22*(4), 520-526. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.005>
- Okada, Y., Shima, T., Nishida, M., Yamane, K., Hatayama, T., Yamanaka, C., & Yoshida, A. (1999). Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysmal vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings. *Neurosurgery*, *45*(3), 443-449; discussion 449-450. <https://doi.org/10.1097/00006123-199909000-00005>
- Oshiro, E. M., Walter, K. A., Piantadosi, S., Witham, T. F., & Tamargo, R. J. (1997). A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery*, *41*(1), 140-147; discussion 147-148. <https://doi.org/10.1097/00006123-199707000-00029>
- Osuka, K., Suzuki, Y., Tanazawa, T., Hattori, K., Yamamoto, N., Takayasu, M., . . . Yoshida, J. (1998). Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, *140*(9), 943-951. <https://doi.org/10.1007/s007010050197>
- Parra, A., Kreiter, K. T., Williams, S., Sciacca, R., Mack, W. J., Naidech, A. M., . . . Connolly, E. S. (2005). Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery*, *56*(3), 476-484; discussion 476-484. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000153925.96889.8a>
- Passier, P. E., Visser-Meily, J. M., van Zandvoort, M. J., Post, M. W., Rinkel, G. J., & van Heugten, C. (2010). Prevalence and determinants of cognitive complaints after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, *29*(6), 557-563. <https://doi.org/10.1159/000306642>
- Pepin, M., Schwarze, U., Superti-Furga, A., & Byers, P. H. (2000). Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, *342*(10), 673-680. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421001>
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L., Bullard, M. J., Lee, J. S., Eisenhauer, M., . . . Wells, G. A. (2010). High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ*, *341*, c5204. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5204>
- Petridis, A. K., Kamp, M. A., Cornelius, J. F., Beez, T., Beseoglu, K., Turowski, B., & Steiger, H. J. (2017). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*, *114*(13), 226-236. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0226>
- Phillips, T. J., Dowling, R. J., Yan, B., Laidlaw, J. D., & Mitchell, P. J. (2011). Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*, *42*(7), 1936-1945. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.602888>

- Przybycien-Szymanska, M. M., & Ashley, W. W., Jr. (2015). Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24(7), 1453-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.047>
- Purkayastha, S., & Sorond, F. (2012). Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*, 32(4), 411-420. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331812>
- Rabb, C. H., Tang, G., Chin, L. S., & Giannotta, S. L. (1994). A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*, 127(1-2), 27-31. <https://doi.org/10.1007/BF01808542>
- Rackauskaite, D., Svanborg, E., Andersson, E., Löwhagen, K., Csajbok, L., & Nellgård, B. (2018). Prospective study: Long-term outcome at 12-15 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*, 138(5), 400-407. <https://doi.org/10.1111/ane.12980>
- Rasmussen, R., Bache, S., Stavngaard, T., & Møller, K. (2019). Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN $\gamma$ , and TNF $\alpha$  are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 128, e1131-e1136. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.102>
- Renfrow, J. J., Frey, C. D., Arnel, M., Wolfe, S. Q., McLouth, C., & Datar, S. (2018). Utility of cerebrospinal fluid lactate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*, 9, 155. [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_105\\_18](https://doi.org/10.4103/sni.sni_105_18)
- Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. (1988). *J Neurosurg*, 68(6), 985-986. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.6.0985>
- Ridwan, S., Grote, A., & Simon, M. (2021). Interleukin 6 in cerebrospinal fluid is a biomarker for delayed cerebral ischemia (DCI) related infarctions after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep*, 11(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79586-3>
- Romero, F. R., Bertolini, E. e. F., Figueiredo, E. G., & Teixeira, M. J. (2012). Serum C-reactive protein levels predict neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(3), 202-205. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000300009>
- Romero, F. R., Cataneo, D. C., & Cataneo, A. J. (2014). C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Cir Bras*, 29(5), 340-345. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014000500009>
- Ronkainen, A., Hernesniemi, J., Puranen, M., Niemitukia, L., Vanninen, R., Ryyanen, M., . . . Tromp, G. (1997). Familial intracranial aneurysms. *Lancet*, 349(9049), 380-384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)80009-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)80009-8)
- Ropper, A. H., & Zervas, N. T. (1984). Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. Management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients. *J Neurosurg*, 60(5), 909-915. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.5.0909>
- Rose, M. J. (2011). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24(5), 500-507. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834ad45b>
- Rowley, G., & Fielding, K. (1991). Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*, 337(8740), 535-538. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91309-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91309-j)
- Ruland, J. (2020). *Leistungsverzeichnis des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie mit Blutdepot*. Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie. Retrieved



02.12.2021 from

<http://www.klinchem.med.tum.de/sites/www.klinchem.med.tum.de.devweb.mwn.de/files/verfahrensliste.html>

- Samagh, N., Bhagat, H., & Jangra, K. (2019). Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 35(1), 12-18. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_192\\_17](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_192_17)
- Sanborn, M. R., Thom, S. R., Bohman, L. E., Stein, S. C., Levine, J. M., Milovanova, T., . . . Kumar, M. A. (2012). Temporal dynamics of microparticle elevation following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 117(3), 579-586. <https://doi.org/10.3171/2012.6.JNS111163>
- Sandvei, M. S., Mathiesen, E. B., Vatten, L. J., Müller, T. B., Lindekleiv, H., Ingebrigtsen, T., . . . Romundstad, P. R. (2011). Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology*, 77(20), 1833-1839. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182377de3>
- Santillan, A., Knopman, J., Zink, W., Patsalides, A., & Gobin, Y. P. (2011). Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 69(1), 95-101; discussion 102. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31821424f9>
- Sarrafzadeh, A., Haux, D., Kuchler, I., Lanksch, W. R., & Unterberg, A. W. (2004). Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg*, 100(3), 400-406. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.3.0400>
- Sarrafzadeh, A., Schlenk, F., Gericke, C., & Vajkoczy, P. (2010). Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 13(3), 339-346. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9432-4>
- Sarrafzadeh, A. S., Sakowitz, O. W., Kiening, K. L., Benndorf, G., Lanksch, W. R., & Unterberg, A. W. (2002). Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med*, 30(5), 1062-1070.
- Schievink, W. I., Parisi, J. E., Piepgras, D. G., & Michels, V. V. (1997). Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*, 41(4), 866-870; discussion 871. <https://doi.org/10.1097/00006123-199710000-00019>
- Schievink, W. I., Riedinger, M., & Maya, M. M. (2005). Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*, 134A(1), 45-48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30475>
- Sercombe, R., Dinh, Y. R., & Gomis, P. (2002). Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol*, 88(3), 227-249. <https://doi.org/10.1254/jjp.88.227>
- Seule, M., Oswald, D., Muroi, C., Brandi, G., & Keller, E. (2020). Outcome, Return to Work and Health-Related Costs After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 33(1), 49-57. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00905-2>
- Shimoda, M., Yamada, S., Yamamoto, I., Tsugane, R., & Sato, O. (1989). Time course of CSF lactate level in subarachnoid haemorrhage. Correlation with clinical grading and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*, 99(3-4), 127-134. <https://doi.org/10.1007/BF01402321>
- Siddiq, F., Chaudhry, S. A., Tummala, R. P., Suri, M. F., & Qureshi, A. I. (2012). Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery*, 71(3), 670-677; discussion 677-678. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318261749b>

- Sidman, R., Connolly, E., & Lemke, T. (1996). Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med*, 3(9), 827-831. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03526.x>
- Siman, R., Giovannone, N., Toraskar, N., Frangos, S., Stein, S. C., Levine, J. M., & Kumar, M. A. (2011). Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*, 6(12), e28938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028938>
- Simon, M., & Grote, A. (2021). Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review. *Int J Mol Sci*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084133>
- Sloan, M. A., Haley, E. C., Kassell, N. F., Henry, M. L., Stewart, S. R., Beskin, R. R., . . . Torner, J. C. (1989). Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 39(11), 1514-1518. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.11.1514>
- St Julien, J., Bandeen-Roche, K., & Tamargo, R. J. (2008). Validation of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scale in 1532 consecutive patients. *Neurosurgery*, 63(2), 204-210; discussion 210-201. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000316857.80632.9A>
- Staub, F., Graf, R., Gabel, P., Köchling, M., Klug, N., & Heiss, W. D. (2000). Multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 47(5), 1106-1115; discussion 1115-1106. <https://doi.org/10.1097/00006123-200011000-00016>
- Suarez, J. I., Tarr, R. W., & Selman, W. R. (2006). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 354(4), 387-396. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052732>
- Taccone, F. S., Badenes, R., Arib, S., Rubulotta, F., Mirek, S., Franchi, F., . . . Bilotta, F. (2020). Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate Levels After Subarachnoid Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 32(2), 170-176. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000584>
- Tani, E., & Matsumoto, T. (2004). Continuous elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> is essential for the development of cerebral vasospasm. *Curr Vasc Pharmacol*, 2(1), 13-21. <https://doi.org/10.2174/1570161043476492>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Tran Dinh, Y. R., Debdi, M., Couraud, J. Y., Creminon, C., Seylaz, J., & Sercombe, R. (1994). Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25(1), 160-164. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.1.160>
- Treggiari, M. M., & Hemorrhage, P. i. t. I. M.-d. C. C. o. t. C. C. M. o. S. (2011). Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 15(2), 329-335. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9589-5>
- Turner, C. L., Budohoski, K., Smith, C., Hutchinson, P. J., Kirkpatrick, P. J., Murray, G. D., & collaborators, S. (2015). Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) Trial. *Neurosurgery*, 77(5), 786-792; discussion 792-783. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000963>
- van der Harst, J. J., Luijckx, G. R., Elting, J. W. J., Bokkers, R. P. H., van den Bergh, W. M., Eshghi, O. S., . . . Uyttenboogaart, M. (2019). Transcranial Doppler Versus CT-

- Angiography for Detection of Cerebral Vasospasm in Relation to Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Single-Center Cohort Study: The Transcranial Doppler and CT-angiography for Investigating Cerebral vasospasm in Subarachnoid hemorrhage (TACTICS) study. *Crit Care Explor*, 1(1), e0001. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000001>
- van Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Veeger, N. J., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J. D., Eshghi, O., . . . van Dijk, J. M. (2017). Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg*, 126(1), 52-59. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152136>
- van Gijn, J., Kerr, R. S., & Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558), 306-318. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60153-6)
- van Gijn, J., & van Dongen, K. J. (1982). The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*, 23(3), 153-156. <https://doi.org/10.1007/bf00347559>
- van Lieshout, J. H., Bruland, I., Fischer, I., Cornelius, J. F., Kamp, M. A., Turowski, B., . . . Petridis, A. K. (2017). Increased mortality of patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med*, 35(1), 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.067>
- Verweij, R. D., Wijdicks, E. F., & van Gijn, J. (1988). Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*, 45(9), 1019-1020. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520330109018>
- Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., & Rinkel, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 10(7), 626-636. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0)
- Vora, Y. Y., Suarez-Almazor, M., Steinke, D. E., Martin, M. L., & Findlay, J. M. (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44(6), 1237-1247; discussion 1247-1238.
- Wang, K. C., Tang, S. C., Lee, J. E., Jeng, J. S., Lai, D. M., Huang, S. J., . . . Tu, Y. K. (2015). Intrathecal lactate predicting hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Surg Res*, 199(2), 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.09.022>
- Weir, B., Grace, M., Hansen, J., & Rothberg, C. (1978). Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*, 48(2), 173-178. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.48.2.0173>
- Weir, B., Macdonald, R. L., & Stoodley, M. (1999). Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*, 72, 27-46. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6377-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6377-1_3)
- Wermer, M. J., van der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Algra, A., Buskens, E., Rinkel, G. J., & Group, A. S. (2005). Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain*, 128(Pt 10), 2421-2429. <https://doi.org/10.1093/brain/awh587>
- Westerlaan, H. E., van Dijk, J. M., van Dijk, M. J., Jansen-van der Weide, M. C., de Groot, J. C., Groen, R. J., . . . Oudkerk, M. (2011). Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 258(1), 134-145. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092373>
- Wilson, J. T., Pettigrew, L. E., & Teasdale, G. M. (1998). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*, 15(8), 573-585. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>



- Wu, H. T., Ruan, J., Zhang, X. D., Xia, H. J., Jiang, Y., & Sun, X. C. (2010). Association of promoter polymorphism of apolipoprotein E gene with cerebral vasospasm after spontaneous SAH. *Brain Res*, *1362*, 112-116.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.013>
- Wu, H. T., Zhang, X. D., Su, H., Jiang, Y., Zhou, S., & Sun, X. C. (2011). Association of apolipoprotein E polymorphisms with cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, *110*(Pt 1), 141-144.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_24)
- Yamaki, V. N., Cavalcanti, D. D., & Figueiredo, E. G. (2019). Delayed Ischemic Neurologic Deficit after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Asian J Neurosurg*, *14*(3), 641-647. [https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS\\_15\\_19](https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_15_19)
- Yu, S. C., Kwok, C. K., Cheng, P. W., Chan, K. Y., Lau, S. S., Lui, W. M., . . . Fung, K. H. (2012). Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device--a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. *Radiology*, *265*(3), 893-901.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.12120422>
- Řuriř, K., Neuman, E., Vybíhal, V., Juráň, V., Gottwaldová, J., Kýr, M., . . . Smrčka, M. (2018). Early Dynamics of Interleukin-6 in Cerebrospinal Fluid after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, *79*(2), 145-151.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1604084>