

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Ch. Tonn

Nimodipin versus Magnesium als
Vasospasmusprophylaxe bei der Behandlung von Patienten mit
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung – Eine prospektiv randomisierte
Pilotstudie.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mathias Kunz

aus

Kempton

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. R. Schmid-Elsaesser

Mitberichterstatter: PD Dr. med. K. Adelhard

Prof. Dr. med. A. Baethmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. S. Zausinger

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Ätiologie der Subarachnoidalblutung (SAB)

1.2 Epidemiologie der SAB

1.3 Prognose der SAB

1.4 Klinik der SAB

1.5 Diagnostik der SAB

1.6 Aneurysmabehandlung

1.7 Komplikationen nach SAB

1.7.1 Reblutung

1.7.2 Hydrocephalus

1.7.3 weitere Komplikationen

1.8 Cerebraler Vasospasmus (VSP)

1.8.1 Definition und Inzidenz

1.8.2 Pathogenese

1.8.3 Behandlungsmöglichkeiten des VSP

1.8.3.1 Klinisch etablierte Therapien

1.8.3.1.1 Triple-H Therapie

1.8.3.1.2 Nimodipin

1.8.3.1.3 Endovaskuläre Therapie

1.8.3.2 Experimentelle Therapien

1.8.3.2.1 Klinische Studien

1.8.3.2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

1.8.3.3 Rationale für Magnesium

1.9 Fragestellung

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.2 Studienmedikation

2.2.1 Nimodipin

2.2.2 Magnesium

2.3 Timing der Aneurysmaversorgung

2.4 Art der Aneurysmaversorgung: Operativ oder Endovaskulär

2.5 Allgemeine Maßnahmen vor Aneurysmaversorgung

2.6 Allgemeine Maßnahmen nach Aneurysmaversorgung

2.7 Diagnostik und Behandlung des symptomatischen Vasospasmus

2.8 Outcome

2.9 Statistik

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

3.2 Aneurysmalokalisation

3.3 Ein- und Mehrzeitige Blutungsereignisse

3.4 Graduierungen

3.4.1 CT-Graduierung der SAB modifiziert nach Fisher

3.4.2 Klinische Graduierung nach WFNS

3.5 Versorgung des Aneurysmas

3.6 Laborergebnisse

3.6.1 Magnesiumspiegel

3.6.2 Protein S-100

3.6.3 Neuronenspezifische Enolase NSE

3.7 Transkranielle Dopplersonographie, Inzidenz von Vasospasmus und cerebrale Infarkte

3.7.1. Transkranielle Dopplersonographie und Vasospasmus

3.7.2. Cerebrale Infarkte

3.8 Nebenwirkungen der Studienmedikation

3.9 Outcome

3.9.1 Gesamtoutcome

3.9.2 Subgruppen WFNS I-III und WFNS IV-V

3.9.3 Asymptomatischer und symptomatischer Vasospasmus

3.9.4 Outcome nach der Fisher-Graduierung

3.9.5 Outcome bei operativer und endovaskulärer Versorgung

3.9.6 Ein- und mehrzeitige Blutungsereignisse

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische Daten

4.2 Aneurysmalokalisation

4.3 Ein- und Mehrzeitige Blutungsereignisse

4.4 Laborergebnisse

4.4.1 Magnesiumspiegel

4.4.2 Neuronale Marker

4.5 Cerebrale Flussgeschwindigkeiten und Inzidenz von Vasospasmus

4.6 Cerebrale Infarkte

4.7 Nebenwirkungen der Studienmedikation

4.8 Outcome

4.8.1 Gesamtkollektiv

4.8.2 Subgruppen WFNS I-III und IV-V

4.8.3 Asymptomatischer und symptomatischer Vasospasmus

4.8.4 Outcome nach der Fisher-Graduierung

4.8.5 Outcome bei operativer und endovaskulärer Versorgung

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagung

8. Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Ätiologie der Subarachnoidalblutung (SAB)

Die Subarachnoidalblutung (SAB) wird eingeteilt in traumatische und spontane Blutungen. Die häufigste Ursache einer spontanen SAB sind rupturierte, intrakranielle Aneurysmen (75 - 80%), gefolgt von cerebralen arteriovenösen Malformationen (4 - 5%), Vaskulitiden, Dissektionen, seltener bei Hirntumoren, hämorrhagische Diathesen, Sinusvenenthrombosen, Missbrauch von Cocain und in 10-20% der Fälle lässt sich keine Ursache eruieren [149, 239]. Die wichtigsten Risikofaktoren sind neben Hypertonus, Nikotin, Drogen- und Alkoholabusus [23]. Auch Schwangerschaft und Geburt scheinen ein gewisses Risiko zu beinhalten. Intrakranielle Aneurysmen befinden sich zu 85-95% im Stromgebiet der Arteria carotis interna: 30% Art. communicans anterior, 20% Art. cerebri media, 25% Art. communicans posterior und 15-20% Art. carotis interna. 5-15% der Aneurysmen befinden sich im vertebro-basilären Bereich (Art. basilaris, Art. vertebralis, Art. cerebellaris inferior posterior und anterior). In ca. 25% der Fälle finden sich multiple Aneurysmen [153]. Dabei scheint gerade der Hypertonus der wichtigste Faktor für die Multiplizität von Aneurysmen zu sein [166].

Ein Aneurysma verum ist definiert als eine Gefäßaussackung aller drei Wandschichten. Cerebrale Aneurysmen werden nach ihrer Morphologie unterteilt in sack-, beerenförmige und fusiforme Aneurysmen. Am häufigsten sind sackförmige Aneurysmen, fusiforme sind seltener und sind meist vertebro-basilär lokalisiert. Während traumatische, infektiöse (sog. mykotische) und tumorassoziierte Aneurysmen nur etwa 1 - 2% ausmachen, entwickeln sich 99% der Aneurysmen spontan [19, 39].

Mykotische Aneurysmen werden in 3 - 15% bei Patienten mit subakut bakterieller Endokarditis v.a. bei Viridans Streptokokken beobachtet, wobei mindestens 20% multiple Aneurysmen mit einer Prädilektionsstelle in den distalen Ästen der Arteria cerebri media aufweisen [143].

Faktoren, die das Auftreten von spontanen Aneurysmen begünstigen, sind Hypertonus, veränderte Flussbedingungen im Circulus arteriosus Willisi, Nikotin- und Alkoholabusus. Ferner scheinen Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration, Ehlers-Danlos- und Marfan Syndrom, sowie Neurofibromatosis Typ I und II ein erhöhtes Risiko für das

Auftreten von Aneurysmen zu haben. Bei Verwandten 1.Grades von Aneurysmapatienten liegt das Aneurysmarisiko bei 4% [111, 180, 182].

Die Pathophysiologie der Aneurysmen wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu extrakraniellen Gefäßen haben cerebrale Gefäße eine dünnere Muskelschicht in der Tunica media und die Adventitia ist dünner. Darüber hinaus liegen die intrakraniellen Gefäße im Subarachnoidalraum und sind nicht wie extrakranielle Gefäße von Bindegewebe umgeben [111, 244]. Die Lokalisation cerebraler Aneurysmen ist hauptsächlich an der Bifurkation großer Gefäße und an Stellen veränderter Fließeigenschaften [111]. Faktoren, die zu einer veränderten Fließeigenschaft beitragen, sind sowohl exogene, wie Nikotin, Alkohol und Drogen, als auch endogene, wie arterieller Hypertonus. Diese führen im Rahmen der Arteriosklerose über subendotheliale Intimaläsionen zu einer inflammatorischen Reaktion und zu einem Proliferationsreiz der Endothel- und der glatten Muskelzellen. Auch die extrazelluläre Matrix scheint durch eine Verminderung der Kollagenquervernetzung und erhöhte Elastaseaktivität an den Veränderungen der Gefäßwand bei der Aneurysmagenese beteiligt zu sein [111].

1.2 Epidemiologie der SAB

Die Inzidenz liegt bei 10 aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen pro 100.000 Einwohner / Jahr in Mitteleuropa [126, 170]. In den USA schwankt die geschätzte Zahl zwischen 7 und 20 pro 100.000 / Jahr [29, 83, 192]. In den letzten Jahrzehnten schienen diese Zahlen stabil zu bleiben [170]. In einigen Ländern wie Finnland und Japan ist die Inzidenz der SAB mit 15 pro 100.000 Einw. / Jahr höher [93].

Der Altersgipfel liegt bei 55 - 60 Jahren, wobei 20% der Fälle zwischen dem 15. und dem 45. Lebensjahr auftreten [20]. Die Geschlechtsverteilung Männer zu Frauen beträgt 2:3. Gehäuftes Auftreten im Herbst und Frühjahr wird beobachtet.

Das Blutungsrisiko asymptomatischer Aneurysmen wurde früher mit 1 - 2% jährlich angegeben [218, 238], in neueren Studien liegt das Blutungsrisiko deutlich niedriger, scheint aber entscheidend von der Aneurysmagröße und -lokalisierung abzuhängen [214]. In einer großen retrospektiv durchgeführten Multizenterstudie wurde für Aneurysmen unter 10mm Durchmesser ein jährliches Rupturrisiko von 0,05% beschrieben, ab einem Durchmesser von 10mm war das jährliche Rupturrisiko 20 mal

so hoch bei ca. 1% und bei sog. Giant-Aneurysmen mit einem Durchmesser von über 25mm bei 6%. Ein weiterer wichtiger Faktor besteht darin, ob ein zusätzliches, bereits früher rupturiertes Aneurysma anderer Lokalisation vorliegt. In dieser Konstellation beträgt das jährliche Rupturrisiko bei Aneurysmen unter 10mm 0,5%, also ein 10 mal höheres Risiko [96, 214].

Das Blutungsrisiko bei Patienten mit multiplen Aneurysmen steigt auf 6,8% an [243].

Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen in der Bevölkerung ist schwer einzuschätzen. Die Zahlen differieren in mehreren Autopsie- und Angiographiestudien zwischen 0,4 und 6% in der Bevölkerung [190, 236, 238].

1.3 Prognose der SAB

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren für ein gutes Outcome nach SAB gehören: ein hoher Glasgow Coma Score (GCS) bei Aufnahme (Tab. 1) [213], bzw. niedriger WFNS-Grad (Tab. 2) [46], keine oder nur kurze Dauer der Bewusstlosigkeit [86], geringes Alter, Fehlen von Vorerkrankungen, Aneurysmalokalisation, Menge und Verteilung der Blutung diagnostiziert durch die Computertomographie und das Fehlen eines angiographischen Vasospasmus bei Aufnahme [70].

Die Gesamtmortalität der Subarachnoidalblutung liegt bei ca. 50% [87]. 10% aller Patienten sterben bereits vor Erreichen der Klinik. Die Mortalität der Patienten, die eine Klinik erreichen, beträgt 20 - 30% [28, 92]. 50% der Überlebenden bleiben behindert. Nur 44% der Patienten, die ohne neurologische Defizite überleben, kehren in ihren alten Beruf zurück, und 66% beklagen einen Verlust der Lebensqualität [87].

	Augenöffnen	Verbale Antwort	Motorische Reaktion
6			gezielt auf Aufforderung
5		orientiert	gezielt auf Schmerzreiz
4	spontan	verwirrt	ungezielt auf Schmerzreiz
3	auf Aufforderung	inadäquat	Beugesynergismen
2	auf Schmerzreiz	unverständlich	Strecksynergismen
1	nicht	keine	keine

Tab. 1: Glasgow Coma Score [213]

1.4 Klinik der SAB

Man unterscheidet asymptomatische von symptomatischen Aneurysmen. Asymptomatische Aneurysmen, die bei einer Angiographie-, CT- oder MRT-Untersuchung zufällig entdeckt werden, werden als inzidentell bezeichnet. Die Symptomatik von Aneurysmen lässt sich in drei Gruppen einteilen [186, 235]:

1. Nachbarschaftssymptome wie Sehstörung, epileptische Anfälle, Lähmung oder Gefühlsstörung, bedingt durch Druck des Aneurysmas auf benachbarte Hirnstrukturen.
2. Durchblutungsstörungen (Lähmungen, Sprachstörung) durch Thrombose des Trägergefäßes oder Embolie aus dem Aneurysma.
3. Ruptur und Subarachnoidalblutung. Das klinische Spektrum reicht von akut einsetzenden, heftigsten, meist diffusen Kopfschmerzen (97% der Fälle), Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Meningismus und fokalneurologische Defizite, wie beispielsweise Lähmungen oder Sprachstörungen, bis hin zu Coma und Tod [149]. In 4 - 27% der Subarachnoidalblutungen kommt es zum so genannten „Terson Syndrom“, einer gewöhnlich beidseitig auftretenden Glaskörperblutung [169]. Annähernd die Hälfte der Patienten haben Warnsymptome ca. 6 - 20 Tage vor der eigentlichen Subarachnoidalblutung [163]. Diese so genannten „warning leaks“ werden entweder durch Größenzunahme des Aneurysmas oder durch nicht

nachweisbare Mikroblutungen in die Gefäßwand verursacht und äußern sich in plötzlich auftretenden, schweren Kopfschmerzen, die sich meist innerhalb eines Tages zurückbilden [226].

Die klinische Graduierung der SAB erfolgt nach der Klassifikation der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (Tab. 2) [46], die den Glasgow Coma Score in Kombination mit einem fokalneurologischen Defizit einbezieht. Eine ältere, aber immer noch weit verbreitete Einteilung wurde von Hunt and Hess beschrieben (Tab. 3) [89].

WFNS	GCS	Fokalneurologisches Defizit
		Aphasie, Hemiparese, Hemiplegie
O		Intaktes Aneurysma
I	15	Nein
II	13-14	Nein
III	13-14	Ja
IV	7-12	Ja/Nein
V	3-6	Ja/Nein

Tab. 2: Klassifikation nach der World Federation of Neurological Surgeons [46]

Hunt & Hess	Kriterien
I	Asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie außer Hirnnervenstörungen (v.a. III und VI)
III	Leichte Fokalneurologie, Verwirrtheit, Somnolenz
IV	Sopor, mäßig bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen
V	Coma, Decerebrierungsstarre

Tab. 3: Klassifikation nach Hunt und Hess [89]

1.5 Diagnostik der SAB

Am Beginn der Diagnostik der Subarachnoidalblutung steht die kranielle Computertomographie CCT, die in > 95% der Fälle eine stattgehabte Blutung nachweisen kann, wenn sie innerhalb 48h durchgeführt wird [61, 68, 105, 223]. Die Verteilung des Blutes kann einen Hinweis auf die Lokalisation des Aneurysmas geben. Am Tag 3 fällt die Sensitivität des CCTs auf 75% und am Tag 7 auf ca. 50%. Zur Quantifizierung der SAB hat sich das Graduierungsschema nach Fisher bewährt, welches einerseits eine prognostische Aussagekraft, andererseits auch eine gute Vergleichsmöglichkeit aufweist (Tab. 4) [61].

Lässt sich in der initialen CCT-Untersuchung kein Blut nachweisen, kann unter Umständen eine kleine („minor leak“) oder bereits Tage zurückliegende Aneurysmablutung vorliegen. In solchen Fällen dient die Liquorpunktion zum Nachweis blutigen oder xanthochromen Liquors. Ferritin und Siderophagen aus dem Abbau des subarachnoidalen Blutes können im Liquor bis ca. 4 Wochen nach SAB nachgewiesen werden [105, 149].

Die Kernspintomographie ist bei akuter Blutung aufgrund der zu geringen Menge an Met-Hämoglobin weniger sensitiv, gewinnt aber durch Hämosiderinnachweis besonders ab Tag 4 nach Blutung eine höhere Sensitivität [155].

Die Angiographie der hirnersorgenden Gefäße ist bis heute der „Goldstandard“ zum Nachweis cerebraler Aneurysmen. Um multiple Aneurysmen erfassen zu können, sollte eine Katheterangiographie in DSA-Technik aller vier hirnersorgenden Gefäße durchgeführt werden. Zur besseren Beurteilung der räumlichen Ausdehnung des Aneurysmas, wie Form, Größe und Aneurysmahals dient eine dreidimensionale Rotationsangiographie [223] (Bild 1, 2).

1.6 Aneurysmabehandlung

Alle SAB-Patienten in gutem klinischen Zustand (WFNS I - III) sollten sobald als möglich versorgt werden. Das Aneurysma kann operativ mittels Clip ausgeschaltet werden.

Neben der operativen Versorgung des Aneurysmas hat sich in den letzten Jahren auch ein endovaskuläres Vorgehen etabliert, bei dem mittels eines Mikrokatheters

Platinspiralen in das Aneurysma eingeführt werden, die dann eine lokale Thrombose auslösen. Vorteil dieses Verfahrens ist die geringere Invasivität im Vergleich zum operativen Aneurysmaclipping [27]. Der Nachteil besteht in einer mit 10 - 15% relativ hohen Rekanalisierungsrate der Aneurysmen, außerdem ist der Anteil der inkomplett ausgeschalteten Aneurysmen mit 46% ungleich höher als nach Aneurysmaclipping, was Kontrollangiographien erforderlich macht [27]. Diese Behandlung ist vor allem indiziert bei inoperablen Aneurysmen und alten Patienten, bei schlechten klinischen Graden (WFNS IV - V), sowie bei Aneurysmen im hinteren Kreislauf (z.B. Basilariskopfaneurysma), da hier der operative Zugang in der Akutphase erschwert ist [31].

Vorteile einer frühen Versorgung sind Beseitigung des Reblutungsrisikos und adäquate Behandlungsmöglichkeiten eines Vasospasmus [102, 204].



Bild 1 und 2: Links: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der rechten Arteria carotis interna mit Carotis-T Aneurysma. Rechts: 3-D Rekonstruktion des zweifach gelappten Aneurysmas.

1.7 Komplikationen nach SAB

1.7.1 Reblutung

Das Risiko einer Reblutung aus einem unversorgten Aneurysma liegt am ersten Tag bei 4 – 6%, 15 – 20% innerhalb der ersten 14 Tage, 50% innerhalb 6 Monate. Eine erneute Blutung aus einem nichtversorgten Aneurysma ist mit einer Letalität von 50 - 70% assoziiert [121]. In einer Studie von 33 Patienten, die erneut geblutet hatten, lag die höchste Inzidenz von Rerupturen in den ersten 6 Stunden nach dem Akutereignis [91]. In einer dänischen Aneurysmastudie mit über 1000 Patienten, war die Nachblutungsrate in den ersten zwei Wochen bei 11,6% für WFNS I und II und 21,6% für Grad III-V [193]. Die Rezidivblutung kann nur durch eine möglichst frühzeitige Ausschaltung des Aneurysmas wirksam verhindert werden.

1.7.2 Hydrocephalus

Ein Hydrocephalus tritt in 30% nach SAB auf und kann sich sowohl als Früh- oder akuter Hydrocephalus direkt nach der Blutung oder erst im Verlauf manifestieren.

In der frühen Phase nach Aneurysmaruptur kann die plötzliche Verlegung des Liquorabflusses einen dramatischen Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) verursachen, der die cerebrale Durchblutung vermindern und eine globale zerebrale Ischämie bedingen kann, was bei 15% der SAB-Patienten unmittelbar zum Tode führt [28, 121, 178, 199].

Weiterhin kann sich ein sog. chronischer Hydrocephalus zu einem späteren Zeitpunkt nach der Blutung entwickeln. Einblutungen ins Liquorsystem können durch Verschluss der Passage zu einem Hydrocephalus occlusus führen oder durch Verklebung der Granulationes arachnoideae Pacchioni als Hydrocephalus aresorptivus imponieren [78]. Die Wahrscheinlichkeit für einen Hydrocephalus steigt bei intraventrikulären Blutungen und bei Tamponade der Cisterna ambiens mit Blut.

Nach Diagnosestellung eines Hydrocephalus mittels CCT sollte eine externe Ventrikeldrainage angelegt werden, wobei eine zu rasche Drucksenkung eine erneute Blutung hervorrufen kann. Bis zu 35% der Patienten mit symptomatischem

Hydrocephalus benötigen eine dauerhafte Liquordrainage in Form eines ventrikulo-atrialen oder –peritonealen Shunts [109].

1.7.3 Weitere Komplikationen

Etwa 25% der Patienten entwickeln eine Hyponatriämie, (sog. cerebrales Salzverlustsyndrom) [76]. Bis zu 30% fallen durch ein cerebrales Anfallsleiden im weiteren Verlauf der Erkrankung auf [77]. In über 20% aller SAB-Patienten werden kardiopulmonale Komplikationen beobachtet, wie z.B. Dekompensation einer Herzinsuffizienz, Arrhythmien und EKG-Veränderungen [75], Aspirationspneumonie, neurogenes Lungenödem und Lungenembolie [63]. Vor allem die Therapie des Vasospasmus, mit hypervolämischen und hypertonen Druckverhältnissen mag dafür verantwortlich sein, dass eine Herzinsuffizienz dekompensiert. Als Ursache des neurogenen Lungenödems vermutet man eine massive Erhöhung des Sympathikotonus mit Erhöhung des systemischen und des pulmonalarteriellen Druckes [135].

1.8 Cerebraler Vasospasmus

1.8.1 Definition und Inzidenz

Trotz neuer Fortschritte im Management und in der Therapie der aneurysmatischen SAB bleibt der cerebrale Vasospasmus die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität (10 - 15%) bei Patienten, die das initiale Blutungsereignis überleben [11, 17, 41, 47, 203, 216, 221, 223].

Unter cerebralem Vasospasmus (VSP) versteht man die Verengung der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien als Folge einer Subarachnoidalblutung.

Beim cerebralen Vasospasmus muss zwischen einem angiographischen und einem symptomatischen, das heißt einem klinisch manifesten Vasospasmus unterschieden werden. Während angiographisch bei 30 – 70% der Patienten in den ersten 7 Tagen nach Blutung ein Vasospasmus nachgewiesen werden kann, ist nur bei 20 – 30% ein klinisch symptomatischer Vasospasmus zu finden [101, 233]. Die durch den Vasospasmus verursachte cerebrale Ischämie kann sich in Form neurologischer Defizite manifestieren, die auch als DIND (delayed ischemic neurological deficits) bezeichnet

werden. Dies sind häufig neu auftretende Kopfschmerzen, Fieber, aphasische und sensomotorische Störungen, Abfallen des Glasgow Coma Scores (GCS), bis hin zum Coma. Eine neurologische Verschlechterung anderer Genese, wie z.B. Hydrocephalus, Hirnödem, Krampfanfälle, Hyponatriämie, Hypoxie und Sepsis müssen ausgeschlossen sein, bevor ein klinisch symptomatischer Vasospasmus diagnostiziert wird.

In 7% aller SAB-Patienten verursacht der Vasospasmus einen irreversiblen neurologischen Schaden, in weiteren 7% führt er zum Tod [101].

Er tritt zumeist zwischen dem 6. und 8. Tag nach dem Blutungsereignis auf [232]. Eine klinische Manifestation vor Tag 3, bzw. nach Tag 14 nach Blutung ist sehr selten. Trotz maximaler Therapie entwickeln bis zu 50% der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebrale Infarkte [134].

Diagnostiziert werden kann der Vasospasmus mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD), vor allem bei proximalen Spasmen [123]. Einengung des Gefäßlumens verursacht eine Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit. Normwerte in der Art. cerebri media (MCA) betragen < 120 cm/sec., Werte > 140 cm/sec. sind verdächtig auf einen Vasospasmus. Bei Werten > 200 cm/sec. liegt meist ein schwerer Vasospasmus vor. Auch ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit um > 40 cm/sec. in 24h lässt einen Gefäßspasmus annehmen [70, 71].

Einige Patienten bleiben jedoch trotz hoher Flussgeschwindigkeiten asymptomatisch [120].

Hypertensive und hypervolämische Therapie zur Behandlung des Vasospasmus kann ebenfalls zu erhöhten Flusswerten führen, die aber asymptomatisch bleiben [230]. Um periphere Spasmen bzw. Flussbeschleunigungen, die nicht durch einen lokalen Gefäßspasmus, sondern durch Hyperämie oder Hypervolämie bedingt sind, zu diagnostizieren, dient der sog. Lindegaard-Index als Quotient der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media (MCA) und der extrakraniellen A. carotis interna (ICA_{ext}) (MCA/ICA_{ext}). Dabei sind Werte zwischen 3 und 6 hinweisend auf einen milden und Werte > 6 auf einen schweren Vasospasmus [123].

Des Weiteren kann bei Verdacht auf einen Vasospasmus die cerebrale Angiographie einen Gefäßspasmus oder eine verzögerte Kontrastmittelfüllung nachweisen [59].

1.8.2 Pathogenese

Die Pathogenese des Vasospasmus konnte bislang nicht vollständig geklärt werden.

Der wohl wichtigste Faktor ist subarachnoidales Blut und Blutabbauprodukte in den basalen Zisternen [206, 233]. Ein Vasospasmus tritt selten auf bei ausschließlich intraparenchymatösen oder intraventrikulären Blutungsanteilen [21, 178, 141]. Begünstigende Faktoren für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus oder durch Spasmus hervorgerufene Infarkte sind: Alter des Patienten [32], Hypertonus, schlechter neurologischer Grad (WFNS) bei Aufnahme [115, 183], intrakranielle Druckerhöhung, Hypoglykämie, Hypoxie, Hyponatriämie, Hypovolämie, schlechte Kollateralen der hirnversorgenden Gefäße, langjähriger Nikotinabusus [119], initiale Bewusstlosigkeit [86] und mehrzeitige Blutungen. Von großer Relevanz für das Auftreten eines Vasospasmus ist auch die Menge und Lokalisation des subarachnoidalen Blutes [21, 67]. Vor allem bei großen Blutmengen im Bereich der basalen Zisternen (Fisher III) wird eine hohe Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus beobachtet.

Die cerebrale Autoregulation, die eine Perfusion in weiten Blutdruckbereichen unverändert gewährleistet, scheint bei Vasospasmus nach SAB gestört zu sein [43, 44, 233]. An der Autoregulation beteiligt sind Gefäßendothel, glatte Muskulatur, sowie vasodilatatorische und vasokonstriktorische Metabolite.

Potentiell spasmogene Produkte sind: Hämoglobin [106, 206, 233], besonders Hämoglobin (Met-Hämoglobin), Hämin, Endothelin [26, 108, 225], Prostaglandin F_{2a}, Thromboxan A₂ (TXA₂), freie Radikale, die Schäden am Endothel und an glatten Muskelzellen anrichten [58, 66, 104, 140, 229, 233] und die Blutabbauprodukte freies Eisen und Bilirubin [128, 212]. Im Rahmen des Vasospasmus scheinen cerebrale Gefäße ein verstärktes Ansprechen auf vasoaktive Agonisten zu haben [165, 242].

Vasodilatativ wirkende Substanzen sind: Stickoxid (NO), Prostazyklin 2 (PGI₂), Prostaglandin (PGE₂) [33, 44, 81, 128, 167, 195, 202, 233, 241]. Bei Vasospasmus spricht die glatte Gefäßmuskulatur vermindert auf vasodilatative Substanzen an, was experimentell mittels intraarterieller Papaveringabe gezeigt werden konnte [231].

Mizuno et al. konnten tierexperimentell zeigen, dass unmittelbare zisternale Blutinjektion zu einem Vasospasmus führt, der abhängig von der injizierten Blutmenge ist [141].

Die Kontraktion der glatten Muskelzelle ist Calcium abhängig. Ein intrazellulärer Calcium-Calmodulin-Komplex führt über Interaktion der Aktinfilamenten zu einer Kontraktion der Muskelzellen [128, 237]. Das Auffüllen intrazellulärer Calcium-Speicher geschieht durch spannungsabhängige Calcium-Kanäle. Dieser sog. L-Typ Calcium-Kanal kann durch Dihydropyridine wie Nimodipin geblockt werden [30].

Die Relaxation glatter Muskulatur ist abhängig von cyclischem Adenosin-/Guanosinmonophosphat (cAMP und cGMP), und wird u.a. durch Stickoxid (NO) aus der Endothelzelle gesteuert [44, 49, 90, 215].

Stickoxid (NO) ist ein potenter Vasodilatator und wird aus L-Arginin und Sauerstoff vom Gefäßendothel synthetisiert [52, 54]. Eine verminderte Vasodilatation kann dadurch verursacht sein, dass die Bildung von NO durch die NO-Synthase vermindert ist, oder NO selbst durch Hämoglobin und freie Radikale gehemmt wird [2, 53, 82, 128, 131, 132, 173, 175]. Noch dazu vermag NO die glatte Muskelzelle über einen Kalium-Kanal zu hyperpolarisieren, was zu einer Entspannung der glatten Muskulatur führt [22, 26]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die glatte Muskelzelle nach dem Blutungsereignis depolarisiert wird und es damit zu einer Vasokonstriktion kommt [44, 74, 207].

Pathologische Gefäßveränderungen beim Vasospasmus lassen sich durch Entzündungszellen in der Adventitia, Muskelnekrosen, Verdickung durch Endothelschwellung, sowie Verlust der Tight Junctions erkennen. In der Folgezeit kommt es zu einer Proliferation der glatten Muskelzellen und zu einer fibrotischen Verdickung der Intima [3, 44, 48, 52, 54, 55, 69, 231, 247].

Eine gutes Zusammenspiel zwischen Mikro- und Makrozirkulation ist für die Versorgung des Parenchyms mit Sauerstoff und Nährstoffen unentbehrlich [44]. Durch Störung der zerebrale Autoregulation [217, 245], ist das Gehirn empfänglicher gegenüber vorübergehenden Abfällen des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP). Durch dieses Mikro-Makrozirkulation-Mismatch kann erklärt werden, wieso es in Arterien-/Arteriolenarealen, die keinen direkten Kontakt zur Blutung haben, zu Spasmen kommen kann [44, 158, 172, 217].

Physikalische Faktoren wie gesteigerter Wanddruck/Wandspannung verursachen über eine Aktivierung der glatten Muskelzellen eine Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt) [16, 42], hingegen bewirken erhöhte Scherkräfte auf die Gefäßwand eine Freisetzung von NO und damit eine Vasodilatation [43, 154].

1.8.3 Behandlungsmöglichkeiten des Vasospasmus

1.8.3.1 *Klinisch etablierte Therapien*

Die Therapie des Vasospasmus zielt darauf ab, die arterielle Engstellung zu verhindern und die cerebrale Perfusion zu verbessern, um damit neurologische Defizite (DIND) zu verhindern [216].

1.8.3.1.1 Triple-H Therapie

Bei Auftreten eines Vasospasmus kann durch eine hypertensive, hypervolämische Hämodilution (Triple-H) versucht werden, ischämische Symptome zu verbessern. Das Anheben des systemischen Blutdrucks durch Volumengabe und Katecholamine kann fokalneurologische Ausfälle zurückbilden [100]. Über einen Einfluss auf Mortalität und Morbidität durch die Triple-H Therapie existieren bislang jedoch widersprüchliche Aussagen [110, 137, 191, 203].

Die meisten Autoren empfehlen durch kristalloide- oder kolloidale Volumenersatzmittel eine negative Flüssigkeitsbilanz zu vermeiden, eine mäßige Hämodilution zu bewirken und den mittleren arteriellen Druck (MAP) um 10 - 20 mmHg über den Ausgangswert anzuheben. Nur bei Patienten mit symptomatischem Vasospasmus ist die Induktion einer Hypertension mit Katecholaminen indiziert.

Kontraindikationen und Komplikationen der Triple-H Therapie sind: Lungenödem (7 - 26%), Herzinsuffizienz, Hyponatriämie, Nierenversagen, Hirnödem durch Steigerung des ICP, Blutung aus einem anderen Aneurysma und hämorrhagischer Hirninfarkt [216].

1.8.3.1.2 Nimodipin

Als Calciumantagonist hat Nimodipin einen vasodilatatorischen Effekt durch Hemmung des langsamen Calcium-Einstroms (L-Typ Ca-Kanals) in die glatte Muskelzelle der

Gefäße und besitzt möglicherweise neuroprotektive Eigenschaften [168 ,203, 216]. Nimodipin konnte eine Abnahme der Inzidenz cerebraler Infarkte nach SAB um 34% zeigen und eine Verringerung schlechten Outcomes um 40% bewirken [171]. Eine Metaanalyse von 11 randomisierten Studien prophylaktischer Gabe von Calciumantagonisten mit insgesamt 2804 Patienten (1376 Patienten in der Behandlungs- und 1428 Patienten in der Kontrollgruppe) zeigte ein geringeres Auftreten von schlechtem Outcome und ischämisch neurologischen Defiziten, allerdings nur mit einer absoluten Risikoreduktion von 5,1% [56]. 1996 konnte ein Metaanalyse prophylaktischer Nimodipingabe mit insgesamt 1202 Patienten eine etwas verminderte Mortalität in der Nimodipingruppe nachweisen. Die Odds Ratio von gutem und mäßig gutem Outcome betrug 1,86:1 und 1,67:1 in der Behandlungsgruppe versus der Kontrollgruppe ($p < 0.005$). Die Odds Ratio von neurologischem Defizit und Mortalität aufgrund von Vasospasmus oder cerebralem Infarkt war 0,46:1 und 0,58:1 in der Nimodipingruppe ($p < 0.008$). Die beobachteten Trends waren statistisch allerdings nicht signifikant [13].

Die häufigsten Nebenwirkungen der Nimodipintherapie sind Hypotension und Kopfschmerzen, seltener sind Nierenversagen, akuter Ileus und Lungenödem [171].

1.8.3.1.3 Endovaskuläre Therapie

Die endovaskuläre Therapie bei Vasospasmus ist die Balloon Angioplastie und intraarterielles Papaverin. Diese mechanische und medikamentöse Dilatation ist bei ausgewählten refraktären Fällen indiziert. Eine Studie zeigte, dass trotz intraarteriellem Papaverin zwar der unmittelbare neurologische Status gebessert werden konnte [51], das Outcome nach 3 Monaten konnte allerdings nicht signifikant verbessert werden [176]. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass Papaverin weniger spastische Gefäße vermehrt dilatiert zuungunsten der eigentlich spastischen Gefäße, das heißt es kann ein sog. „Steal-Phänomen“ hervorrufen [138].

1.8.3.2 Experimentelle Therapien

1.8.3.2.1 Klinische Studien

Andere Therapieansätze, die aber noch nicht zur Standardtherapie gehören sind: Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) [37, 40, 142, 248], die in experimentellen Ansätzen ein Verminderung des Vasospasmus gezeigt haben.

Tirilazad, ein 21 Aminosteroid, hemmt freie Radikale und kann dadurch Zellschäden verhindern [72, 114]. Es hat weder glucokorticoide noch mineralocorticoide Nebenwirkungen [233]. In tierexperimentellen Ansätzen war es gelungen, die Inzidenz von Vasospasmus zu reduzieren, sowie einen angiographisch nachweisbaren Vasospasmus zurückzubilden [12].

In Kombination mit Nimodipin konnte Tirilazad in einer großen European Australian Phase III Studie [99] mit 1023 Patienten bei einer Tagesdosis von 6 mg/kg eine Reduktion von symptomatischem Vasospasmus und Verminderung der Mortalität, sowie ein besseres Outcome nach 3 Monaten ($p=0,01$) bewirken. In einer nordamerikanischen Studie mit insgesamt 897 Patienten konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität, Outcome und Vasospasmus in der Tirilazadgruppe nachgewiesen werden [73]. 1999 wurde der Effekt der Tirilazadtherapie bei Frauen untersucht, die aufgrund einer erhöhten pharmakokinetischen Metabolisierungsrate 15 mg/kg/d erhielten [117, 118]. Ergebnisse der einen Studie, die in Kooperation mit Zentren in Europa, Australien, Neuseeland und Südafrika durchgeführt wurde, waren eine signifikant verminderte Inzidenz von zerebraler Ischämie. Die Mortalitätsrate unterschied sich nicht in der Tirilazad- und der Plazebogruppe. Bei 33,7% der Patienten in der Plazebogruppe und bei 24,8% in der Tirilazadgruppe kam es zu einem symptomatischen Vasospasmus, was statistisch signifikant war ($p=0,005$) [117]. Eine parallel dazu durchgeführte Studie in Nordamerika konnte hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied der Mortalitätsrate bei schlechten neurologischen Graden bei Aufnahme (WFNS) aufzeigen (24,6% versus 43,4% in der Plazebogruppe). Andere Parameter, wie symptomatischer Vasospasmus und gutes Outcome waren nicht signifikant unterschiedlich [118].

Des weiteren wurde in experimentellen Ansätzen eine intrathekale Natrium-Nitroprussid Injektion versucht, mit dem Vorteil der Vermeidung systemischer Hypotension durch

perivaskulär lokale Wirkung. Es besteht allerdings die Gefahr eines möglichen intrakraniellen Druckanstieges [216].

1.8.3.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

Intravaskuläre NO-Donatoren haben tierexperimentell zwar eine Reduktion des arteriellen Spasmus, jedoch auch eine arterielle Hypotonie gezeigt [174]. Weitere Therapieversuche waren die intrazisternale Lyse mit RTPA Injektionen (recombinant tissue plasminogen activator) [152, 216], sowie die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure [224], die jedoch entweder keinen signifikanten Einfluss auf den cerebralen Vasospasmus hatten, oder aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wieder verlassen wurden.

Experimentell wird derzeit noch der antivasospastische Effekt von Antikörpern gegen intrazelluläre Adhäsionsmoleküle ICAM 1 untersucht [15]. Studien, mittels Genexpression den Vasospasmus günstig zu beeinflussen, haben bislang noch keine signifikanten Ergebnisse erbracht [47, 48, 60, 103, 128, 164, 209].

1.8.3.3 Rationale für Magnesium

Erfolg versprechend in der Vasospasmustherapie könnte Magnesium sein.

Magnesium, ein natürlicher Kalzium- und Glutamatantagonist und potenter Vasodilatator [5, 7], ist gut verträglich [196], mit etabliertem Sicherheitsprofil und ist sehr kostengünstig. Es wird seit langer Zeit als Standardmedikation bei Eklampsie, sowie in der Kardiologie bei Rhythmusstörungen eingesetzt [6, 9, 107, 136, 189, 197]. Belfort et al. konnten eine Überlegenheit von Magnesium gegenüber Nimodipin in der Behandlung der Eklampsie aufzeigen [18]. Neben der gynäkologischen und kardialen Anwendung erweist sich Magnesium auch bei neurologischen Patienten als sicher und gut verträglich [21, 146, 227]. Auf der Basis zahlreicher Studien ist allgemein anerkannt, dass das intrazelluläre Ca^{2+} -Overload und der Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der ischämischen Hirnschädigung spielt [17, 36]. Pharmakologischer Antagonismus von Kalzium und Glutamat hat somit therapeutischen Wert [35, 112]. Magnesium reduziert durch

nichtkompetitiven Antagonismus am spannungsabhängigen Calciumkanal den Calziumeinstrom in die Zelle [6, 21], hemmt neben der Entleerung intrazellulärer Calziumspeicher auch die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, und ist noch dazu ein nichtkompetitiver Antagonist am NMDA-Glutamatrezeptor [67, 156, 194, 220].

Die zerebroprotektive Wirksamkeit von Magnesium wurde bei Tierversuchen in verschiedenen Modellen der ZNS-Schädigung (Ischämie, SAB, Vasospasmus, Trauma) überzeugend nachgewiesen [79, 80, 88, 94, 129, 147, 162, 179, 200, 201, 221, 234]. So konnten Ram et al. induzierten Vasospasmus im Rattenmodell mit Magnesium zurückbilden [185]. Hirnarterien sind besonders sensibel bei Veränderungen der Magnesiumkonzentration und reduzierte Magnesiumspiegel haben einen erhöhten Calziumeinstrom zur Folge, was eine Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskeln hervorruft [5, 7, 34].

Tierexperimentell konnte nach induzierter SAB ein Abfall des Spannungspotentials in beiden Hemisphären nachgewiesen werden [128, 221]. Magnesium reduziert die Dauer der Depolarisation und damit das Ausmaß an ischämischer Schädigung [221].

Einen protektiven Effekt zeigt Magnesium auch beim Menschen in zahlreichen klinischen Studien [4, 21, 25, 34, 145, 146, 147, 196, 227]. Gerade die Kombination von Magnesium mit Tirilazad scheint einen guten neuroprotektiven Effekt und Schutz vor zerebraler Ischämie zu haben [200, 201, 246].

Die hypotensive Wirkung von Magnesium soll wesentlich geringer ausgeprägt sein als bei Nimodipin [34, 227]. Gerade der blutdrucksenkende Effekt kann das Outcome bei zerebralem Vasospasmus sogar verschlechtern. Bei Serum Magnesiumwerten unter 2 mmol/l sind Nebenwirkungen sehr selten. Allerdings kann es bei Bolusgabe zur Flushsymptomatik kommen. Übelkeit und Kopfschmerzen sind erst bei Serumwerten über 2 mmol/l zu erwarten, ebenso Bradykardie und Hypotension. Bradypnoe wurde nur sehr selten und bei Serumwerten über 3 mmol/l beobachtet [219]. Ebenso selten ist eine neuromuskuläre Blockade.

1.9 Fragestellung

Aufgrund dieser positiven Eigenschaften, der guten Tolerabilität und der geringen Kosten von Magnesium war es Ziel dieser Studie, die Machbarkeit einer Magnesiumtherapie bei SAB-Patienten und ihre Wirksamkeit im Vergleich zu Nimodipin zu überprüfen. Dazu wurde eine prospektiv randomisierte Pilotstudie entworfen, in der neben der Verträglichkeit der Studienmedikation vor allem die Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus, das Auftreten spasmusinduzierter Infarkte und das Outcome bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung beurteilt wurde.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

Diese prospektiv randomisierte Pilotstudie wurde an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern in München nach Genehmigung durch die Ethikkommission der LMU (Projektnummer 009/01) durchgeführt. Im Zeitraum von September 2000 bis September 2002 wurden Patienten mit aneurysmatischer SAB für die Studie rekrutiert. Es wurden zwei Studienarme festgelegt. Im Behandlungsarm I wurde Nimodipin verabreicht, im Behandlungsarm II dagegen Magnesium.

Einschlusskriterien waren alle Patienten mit aneurysmatischer SAB. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Schwangerschaft, Herzinsuffizienz NYHA 3 und 4, AV-Block, Niereninsuffizienz mit Serum Kreatininwerten $> 150 \mu\text{mol/l}$, Myasthenia gravis, Vorbehandlung mit Nimodipin oder Magnesium und einem Blutungsereignis, das mehr als 96 Stunden vor Aufnahme zurücklag.

Bei Aufnahme wurde der neurologische Status erhoben und die Patienten entsprechend der WFNS-Graduierung klassifiziert. Die computertomographische Einteilung erfolgte nach Fisher (Tab. 4).

Der Aneurysmanachweis erfolgte mittels Angiographie in DSA-Technik.

Fisher-Grad	CT-Befund
1	Kein Blut sichtbar
2	Diffuse, dünne SAB oder vertikale Schicht $< 1\text{mm}$
3	Lokaler Clot u./od. vertikale Schicht $\geq 1\text{mm}$, Zisternen tamponiert
4	Vorwiegend intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung mit keiner oder nur dünner SAB

Tab. 4: CT-Graduierung der SAB nach Fisher [61]

Nach Aufklärungsgespräch und Einverständniserklärung des Patienten oder Angehöriger (mutmaßlicher Wille des Patienten) erfolgte die Randomisierung mittels verschlossener Briefcouverts in den Nimodipin- oder den Magnesiumarm. Daten wie Geschlecht, Alter des Patienten, allgemeine vaskuläre Risikofaktoren (Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, KHK), Medikamenteneinnahme, Zeitpunkt der Blutung, Bewusstseinszustand initial und im Verlauf wurden erfasst. Hinweise auf eventuell vorausgegangene Blutungen wurden anamnestiziert. Hinsichtlich ein- oder mehrzeitiger Blutungsereignisse wurden jedoch nur radiologisch gesicherte Reblutungen gewertet.

Bei Aufnahme wurde ein Basislabor (Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Gerinnung und CRP) abgenommen. Zusätzlich bestimmten wir den Magnesiumspiegel als Ausgangswert vor Therapiebeginn, die Neuronenspezifische Enolase NSE und Protein S-100 im Serum und Liquor, falls der Patient mit externer Ventrikeldrainage versorgt wurde. Ebenso wurde ein EKG, ein Röntgen-Thorax und eine transkraniale Doppleruntersuchung der hirnversorgenden Arterien durchgeführt, um bereits pathologische Veränderungen bei Aufnahme zu erfassen und um einen Ausgangswert zu haben.

2.2 Studienmedikation

2.2.1 Nimodipin

Nach Aneurysmanachweis erfolgte das Einschleichen mittels Perfusor (5 ml Infusionslösung = 1 mg Nimodipin) mit einer Anfangsdosis von 1,0 mg/h für 6 Stunden unter ständiger Blutdruckkontrolle. Danach, falls keine Hypotonie auftrat, wurde die Dosis auf 1,5 mg/h für weitere 6 Stunden erhöht, um dann bei hämodynamisch stabilen Patienten als Dauerinfusion mit 2,0 mg/h bis zum 7. postoperativen Tag einschließlich gegeben zu werden. Bei Hypotonie (RR < 110 mmHg) oder Körpergewicht unter 60 kg wurde mit 0,5 mg/h begonnen.

Wenn kein Hinweis auf Vasospasmus bestand, wurde am 8. postoperativen Tag Nimodipin oralisiert und ausgeschlichen. Dazu wurde die intravenöse Dosis auf 1,0 mg/h reduziert und zusätzlich 60 mg alle 4 Stunden oral gegeben. Am 9. postoperativen

Tag wurde Nimodipin nur noch als orale Medikation 60 mg/4h verabreicht und bis zum 14. postoperativen Tag ausgeschlichen.

2.2.2 Magnesium

Ziel der intravenösen Magnesiumtherapie war eine Verdopplung des Magnesiumausgangswertes im Serum für mindestens 8 Tage postoperativ.

Verwendet wurde Magnesiumsulfat 50% (Magnesium Verla 1 Ampulle = 10 ml = 500 mg Mg). Die Aufsättigung erfolgte intravenös mit 10 mg/kg, was 0,2 ml/kg entspricht, unter Blutdruckkontrolle über 60 Minuten. Danach wurden 30 mg/kg/d i.v., das entspricht 0,6 ml/kg/d als Erhaltungsdosis bis einschließlich zum 7. postoperativen Tag gegeben unter täglichen Kontrollen des Magnesiumspiegels. Dieses an das Körpergewicht adaptierte Schema wurde übernommen von der IMAGES-Studie für akute Schlaganfälle [146]. Am 8. postoperativen Tag wurde die Erhaltungsdosis halbiert und mit 2 x 300mg Magnesium Diasporal oral begonnen. Die orale Therapie wurde bis einschließlich zum 14. postoperativen Tag fortgesetzt.

Bei dopplersonographischem Vasospasmus wurde die intravenöse Nimodipin-/Magnesiumtherapie solange fortgesetzt, bis die Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri media unter 120 cm/sec. gefallen sind bzw. bis zum 21. Tag nach Blutung.

2.3 Timing der Aneurysmaversorgung

Gute klinische Grade (WFNS I - III) wurden in der Regel möglichst früh innerhalb 72 Stunden nach der Blutung versorgt.

Schlechte klinische Grade (WFNS IV - V) erhielten bei Aufnahme eine externe Liquordrainage. Der Zeitpunkt der Aneurysmaversorgung richtete sich nach dem klinischen Verlauf. Bei günstiger initialer Erholung nach Ventrikeldrainage wurde ebenfalls innerhalb der ersten 3 Tage nach Blutung die Versorgung durchgeführt. Patienten in persistierendem WFNS Grad V wurden in der Regel erst behandelt, wenn sie sich zumindest auf Grad IV erholten.

2.4 Art der Aneurysmaversorgung: Operativ oder Endovaskulär

Bei guten klinischen Graden WFNS I – III war die Operation Therapie der 1. Wahl. Bei WFNS IV - V wurde die endovaskuläre Coilintervention bevorzugt. Daneben spielten natürlich auch Faktoren, wie operative Zugänglichkeit und Coilbarkeit per se eine große Rolle, die dann individuelle Entscheidungen nötig machten. Die Entscheidungen wurden interdisziplinär getroffen.

2.5 Allgemeine Maßnahmen vor Aneurysmaversorgung

Die Blutdruckgrenzen vor der Versorgung waren mit systolisch > 100 und < 140 mmHg, bei Hypertonikern > 120 und < 160 mmHg definiert.

Bei instabilen und komatösen Patienten erfolgte die Aufnahme auf Überwachungs- bzw. Intensivstation, Legen eines zentralvenösen Zugangs, arterielle Blutdruckmessung und ständige Kontrolle der Vitalparameter und des Neurostatus. Daneben wurde eine Ulcusprophylaxe und falls erforderlich eine ausreichende Analgosedierung durchgeführt.

Bei WFNS I - III wurde Dexamethason und bei WFNS IV - V Tirilazad (Freedox®) verabreicht. Dexamethason wurde in einer Dosis von 12 mg/d verabreicht, das bis zum 7. postoperativen Tag langsam wieder ausgeschlichen wurde. Kontraindikation für Dexamethason war eine Pneumonie. Die Dosierung für Tirilazad betrug für Männer 6 mg/kg/d und für Frauen 15 mg/kg/d. Bei sekundärer Verschlechterung auf WFNS IV oder V wurde entsprechend von Dexamethason auf Tirilazad umgestellt.

2.6 Allgemeine Maßnahmen nach Aneurysmaversorgung

Die untere Blutdruckgrenze war bei Normo- bzw. Hypotonikern bei systolisch 110 mmHg bzw. einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) < 70 mmHg definiert. Für Hypertoniker galt eine untere Blutdruckgrenze von 120 mmHg, bzw. (MAP) > 80 mmHg. Täglich wurde eine Flüssigkeitsbilanz erstellt. Der intrakranielle Druck wurde kontinuierlich gemessen, falls eine Ventrikeldrainage angelegt worden war.

Regelmäßig wurde eine neurologische Untersuchung des Patienten, sowie die Bestimmung des Blutbildes, Elektrolyte, Gerinnung und der Leber-, Nieren- und Pankreaswerte durchgeführt.

Zusätzlich wurde täglich der Spiegel von Magnesium, NSE, S-100 im Serum und ggf. Liquor bestimmt, solange Nimodipin bzw. Magnesium intravenös verabreicht wurden. Referenzwerte: Mg (Serum): 0,65 – 1,20 mmol/l; Mg (Liquor): <1,1 mmol/l; NSE (Serum): <12,5 ng/ml; NSE (Liquor): <20 ng/ml; Protein S-100 (Serum): <0,2 ng/ml; Protein S-100 (Liquor): <5,0 ng/ml.

Nach endovaskulärer Versorgung wurde eine Vollheparinisierung (PTT 50-60 sec.) für 3 Tage durchgeführt. Operativ versorgte Patienten erhielten für 3 Tage Dextran 70. Ab dem 4. postoperativen Tag wurde niedermolekulares Heparin oder „low dose“ Heparin verabreicht.

2.7 Diagnostik und Behandlung des symptomatischen Vasospasmus

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) [DWL Multidop, Elektronische Systeme, Sipplingen, Deutschland] wurde täglich bis zum Ausschleichen der Studienmedikation mittels eines 2 MHz Schallkopfes durchgeführt. Um standardisierte Vergleichsmöglichkeiten für den Verlauf zu haben wurde im Knochenfenster des Temporalknochens in einer Tiefe von 50 – 55 mm die mittlere Flussgeschwindigkeit der Art. cerebri media (MCA) ermittelt. Im gleichen Knochenfenster wurde auch die Art. carotis interna (ICA) in einer Tiefe von 60 – 65 mm erfasst. Die Untersuchung der extrakraniellen hochzervikalen Art. carotis interna (ICA_{ex}) wurde zur Bestimmung des Lindegaard-Index durchgeführt [123]. Die Dopplertiefe der ICA extrakraniell betrug 60 – 75 mm ab Kieferwinkel.

Mittlere Flußwerte > 140 cm/sec. oder ein Anstieg > 40 cm/sec. innerhalb 24h galten als signifikant für einen Vasospasmus. Indirekter Hinweis für einen segmentalen oder peripheren Vasospasmus war ein Anstieg des Lindegaard-Index auf > 4. (Quotient der maximalen Flussgeschwindigkeit der MCA und ipsilateralen extrakraniellen ICA: $V_{MCA} / V_{ICA_{ex}}$).

Ein symptomatischer Vasospasmus wurde definiert als sekundär klinische Verschlechterung, das heißt ein neu aufgetretenes fokalneurologisches Defizit bei entsprechenden Dopplerflüssen nach Ausschluss anderer Ursachen wie Hydrocephalus, Hämatom, Krampfanfälle und Elektrolytentgleisung (Hyponatriämie).

Um ischämische Ereignisse quantifizieren zu können wurde ein MRT bei symptomatischem Vasospasmus durchgeführt, falls es der Zustand des Patienten erlaubte.

Zur Vasospasmusbehandlung wurde die „Triple-H“ Therapie (Hypervolämie, Hämodilution, Hypertension) auf Intensivstation durchgeführt.

Die Hypervolämie wurde mit einer Gesamtfüssigkeitsmenge von mindestens 3000 ml in 24 Stunden angestrebt. Ziel war ein Hämatokrit von 30 - 35 % und ein Hämoglobinwert von ca. 10 g/dl. Wenn der Volumenersatz alleine keinen ausreichenden Erfolg brachte, wurde bei symptomatischem Vasospasmus der Blutdruck mit Katecholaminen angehoben, bis klinische Besserung eintrat. Grenzen der hypertensiven Therapie waren bei versorgten Aneurysmen ein zentraler Venendruck ZVD von 10 - 12 cmH₂O, ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) von 18 - 20 mmHg und ein systolischer Blutdruckwert von maximal 220 mmHg. Bei unversorgten Aneurysmen wurde ein ZVD von 6 – 10 cmH₂O, ein PCWP von 6 – 10 mmHg und ein systolischer Blutdruckwert von maximal 160 mmHg angestrebt.

Bei Vasospasmus erfolgte eine Steigerung der Nimodipindosis auf 2,5 – 3 mg/h, bzw. Erhöhung der Magnesium-Erhaltungsdosis bis maximal 2,5 mmol/l Serumspiegel unter Blutdruckkontrolle.

Eine endovaskuläre Therapie mit Balondilatation und/oder intraarterieller Papaverininfusion wurde angestrebt, wenn die Symptomatik nicht innerhalb einer Stunde unter maximaler konservativer Therapie rückläufig war.

2.8 Outcome

Am Entlassungstag wurde der neurologische Status des Patienten und eventuelle neurologische Defizite erfasst. Der Glasgow Outcome Score (GOS) (Tab. 5) wurde dokumentiert.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Inzidenz von klinisch symptomatischem Vasospasmus und das Outcome (GOS) der Patienten als Maß für die Effektivität der medikamentösen Prävention bzw. Reduktion der Folgen des Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.

GOS	Kriterium
5	Gute Erholung, normales Leben trotz geringer Defizite
4	Mäßige Behinderung, aber unabhängig
3	Schwere Behinderung – braucht tägliche Hilfe
2	Anhaltend vegetativer Status
1	Tod

Tab. 5: Glasgow Outcome Score GOS

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Computerprogramm „Sigma Stat for Windows Version 2.0, Statistical Software, Jandel Cooperation“ durchgeführt. Als vergleichende Testverfahren wurden der t-Test, der Mann-Whitney Rank Sum Test und der Chi-Square Test verwendet. Statistische Unterschiede wurden mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ definiert. Die Korrelation zwischen neuronalen Markern und GOS wurden berechnet mittels Spearman Rank Order Correlation.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen September 2000 und September 2002 wurden 161 Patienten mit Subarachnoidalblutung aufgenommen. Davon erfüllten 113 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. 9 Patienten wurden sekundär ausgeschlossen, 5 aus dem Magnesiumarm und 4 aus dem Nimodipinarm. 4 Patienten hatten bereits vor Randomisierung in einem auswärtigen Krankenhaus Nimodipin erhalten, bei 3 Patienten lag die Blutung bereits mehr als 96 Stunden zurück, was bei Randomisierung nicht bekannt war. Einem Patienten aus der Nimodipingruppe wurde aufgrund kardialer Arrhythmien ein Magnesiumbolus gegeben. Ein Patient brach die Studie auf eigenen Wunsch ab. Somit verblieben insgesamt 104 Patienten in der Studie. 51 Patienten waren in die Nimodipingruppe und 53 Patienten in die Magnesiumgruppe randomisiert worden.

3.1 Epidemiologische Daten

In der Studie befanden sich 3 Jugendliche (2,9%) in der Altersgruppe bis 19 Jahren und 13 Patienten (12,5%) in der Altersgruppe von 20 – 39 Jahren (Abb 1).

Der Hauptanteil, 51 Patienten (49%) befand sich in der Altersstufe der 40 – 59 Jährigen und 31 (29,8%) Patienten waren zwischen 60 und 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag in der Nimodipingruppe bei 54 Jahren ($\pm 17,7$), in der Magnesiumgruppe bei 52 Jahren ($\pm 13,8$) ($p=0,49$).

In der Nimodipingruppe fand sich eine Geschlechtsverteilung m:w wie 20:31, in der Magnesiumgruppe 23:30 ($p=0,815$).

Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

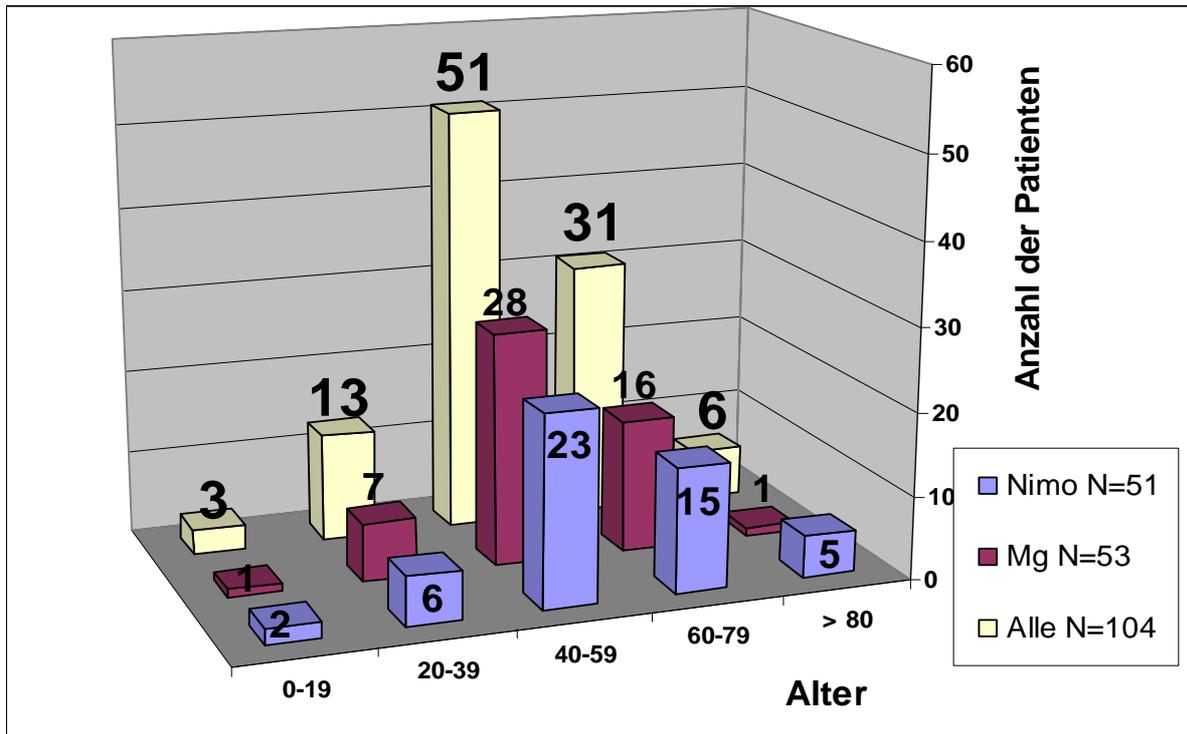


Abbildung 1: Altersverteilung

3.2 Aneurysmalokalisation

Bezüglich der Aneurysmalokalisation (Abb. 2) ergab sich folgendes Verteilungsmuster. 36 Patienten (34,6%) hatten aus einem Art. communicans anterior Aneurysma (AcomA) geblutet, gefolgt von 29 Patienten (27,9%) mit einem Art. cerebri media Aneurysma (MCA) und 21 Patienten (20,2%) mit Art. carotis interna Aneurysma (ICA). Nur 2 Patienten (1,9%) erlitten eine Blutung aus einem Aneurysma der Art. cerebri anterior (ACA). Insgesamt ergab sich somit eine Inzidenz von 88 (84,6%) Aneurysmen des vorderen Stromgebietes. Hingegen hatten 16 Patienten (15,4%) Aneurysmen des vertebro-basilären Kreislaufs. Aus Aneurysmen der Art. basilaris (BA) bluteten 8 Patienten (7,7%), der Vertebralisarterie (VA) 3 (2,9%) und der Art. cerebellaris posterior inferior (PICA) 5 Patienten (4,8%). Bei 19 Patienten (18,3%) ließen sich multiple Aneurysmen nachweisen.

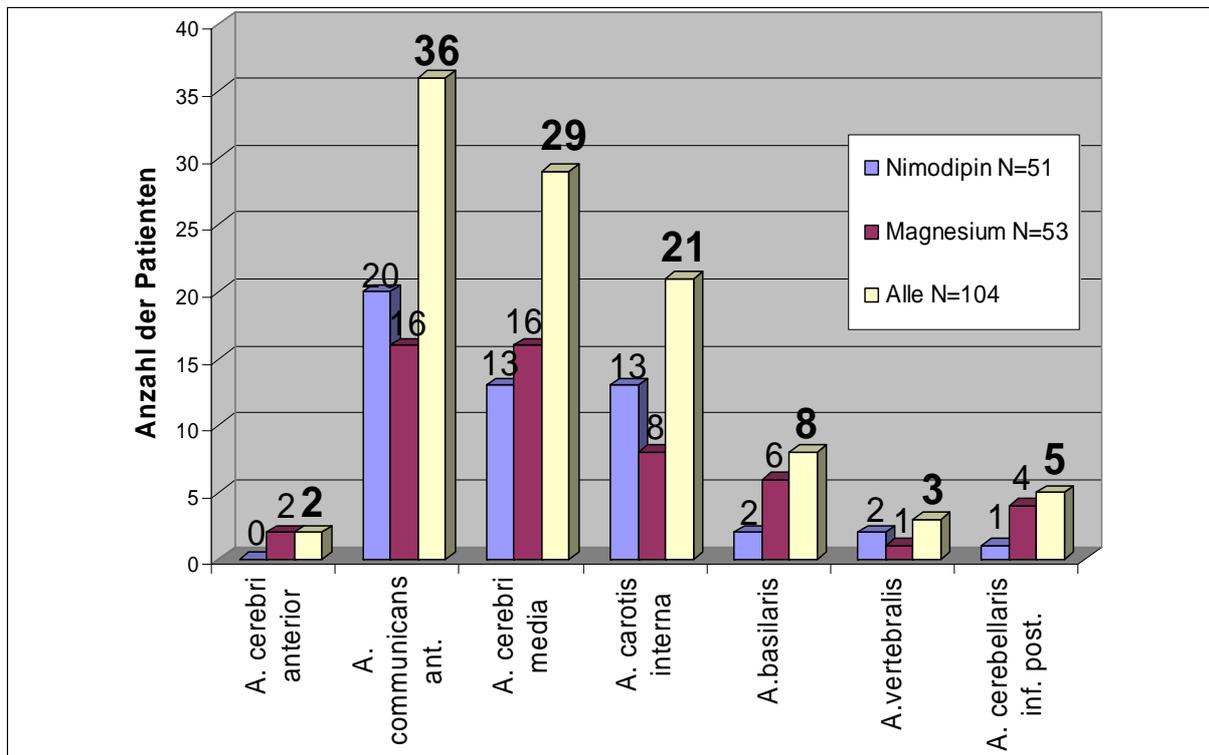


Abbildung 2: Aneurysmalokalisation

3.3 Ein-/ Mehrzeitige Blutungsereignisse

Insgesamt hatten 7 Patienten (14%) in der Nimodipingruppe und 16 Patienten (30%) in der Magnesiumgruppe ein mehrzeitiges Blutungsereignis ($p=0,074$).

In der Nimodipingruppe war bei 6 Patienten mit mehrzeitiger Blutung ein bereits früher stattgehabtes akutes Kopfschmerzereignis vor dem eigentlichen Blutungskopfschmerz zu anamnestizieren, was auf eine möglicherweise früher aufgetretene Ruptur schließen lässt. Ein Blutungsereignis trat in der Nimodipingruppe nach stationärer Aufnahme während der Coilembolisation auf.

In der Magnesiumgruppe waren von den 16 Patienten bei 7 (13,2%) ein vorangegangenes Kopfschmerzereignis vor der eigentlichen Blutung anamnestisch zu eruieren. Bei den restlichen 9 Magnesiumpatienten (16,9%) ereignete sich das mehrzeitige Blutungsereignis nach der stationären Aufnahme ($p=0,024$). Drei Patienten erlitten eine spontane Reblutung vor der endgültigen Aneurysmaausschaltung

($p=0,255$), davon einer auf dem Weg von einem auswärtigen Krankenhaus in die Neurochirurgische Klinik Großhadern und zwei Patienten nach angiographischem Aneurysmanachweis. Sechsmal wurde die Reblutung iatrogen verursacht. Fünfmal im Rahmen des endovaskulären Coiling und einmal bei endovaskulärer Angioplastie.

3.4 Graduierungen

3.4.1 CT-Graduierung der SAB modifiziert nach Fisher

Beim Blutungsnachweis mittels CT ergab sich nach der Fisher-Graduierung folgende Verteilung (Abb. 3): In der Nimodipingruppe hatte 1 Patient (1,9%) eine Fisher I Blutung, 16 (31,4%) eine Fisher II Blutung, 32 (62,7%) eine Fisher III und 2 (3,9%) eine Fisher IV Blutung. In der Magnesiumgruppe hatte 1 Patient (1,9%) eine Grad I, 17 (32,1%) eine Grad II, 30 (56,6%) eine Grad III Blutung und 5 (9,4%) Patienten eine Fisher IV Blutung. Der Median für die Fisher-Graduierung war für die Nimodipingruppe somit 3 ($SD=\pm 0,6$; Interquartilen Range $IR=1$), für die Magnesiumgruppe ebenso 3 ($SD=\pm 0,7$; $IR=1$; $p=0,787$).

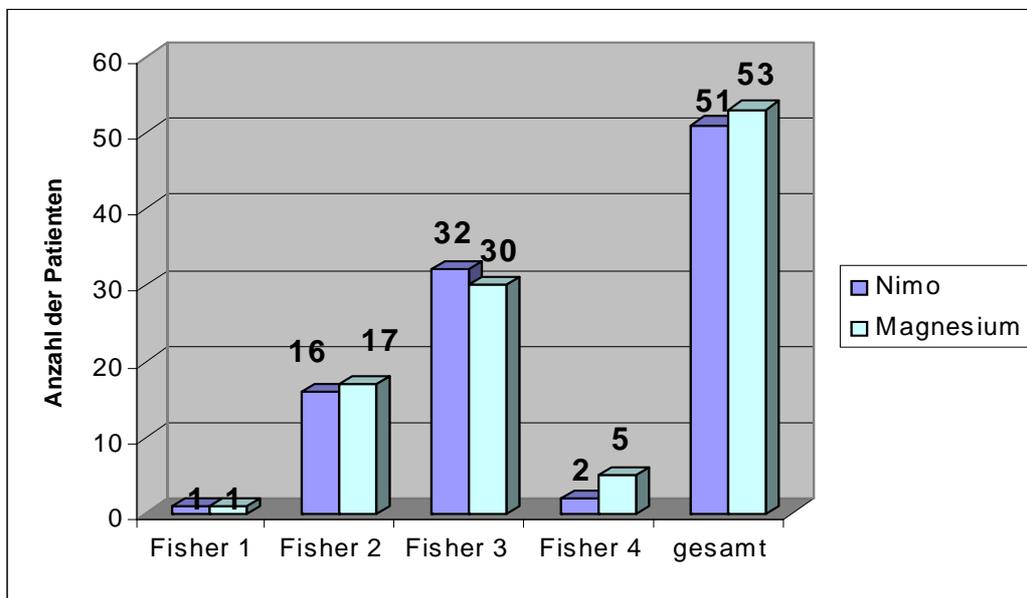


Abbildung 3: Graduierung nach Fisher

3.4.2 Klinische Graduierung nach WFNS

Bei stationärer Aufnahme befanden sich insgesamt 62 Patienten (59,6%) in einem guten klinischen Zustand mit WFNS I – III. Davon 29 Patienten (56,9%) in der Nimodipin- und 33 (62,3%) in der Magnesiumgruppe (s. Tab. 6).

Der Median der Nimodipingruppe bezüglich der WFNS - Einteilung betrug 2 (SD=±1,6; IR=4), in der Magnesiumgruppe betrug der Median ebenso 2 (SD=±1,5; IR=3; p=0,682). Es bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des neurologischen Aufnahmezustand.

WFNS Grad	Nimodipin N (%)	Magnesium N (%)
I	14 (27,5)	15 (28,3)
II	15 (29,4)	16 (30,2)
III	0 (0)	2 (3,8)
IV	8 (15,7)	9 (16,9)
V	14 (27,5)	11 (20,8)

Tab. 6: Klinische Graduierung nach WFNS

3.5 Versorgung des Aneurysmas

In der Nimodipingruppe wurden 38 Patienten (74,5%) operativ mit Clip versorgt, in der Magnesiumgruppe 40 (75,5%). 10 (19,6%) der Nimodipin- und 12 (22,6%) der Magnesiumpatienten wurden endovaskulär mittels Coil versorgt. Drei Patienten (5,9%) der Nimodipingruppe, sowie ein Patient (1,9%) in der Magnesiumgruppe wurden konservativ behandelt (p=0,977).

3.6 Laborergebnisse

3.6.1 Magnesiumspiegel

Initial war der Magnesium Ausgangswert im Serum in der Nimodipingruppe 0,81 mmol/l ($SD\pm 0,09$), in der Magnesiumgruppe 0,78 mmol/l ($SD\pm 0,09$). Damit bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,243$; Differenz 0,03 mmol/l).

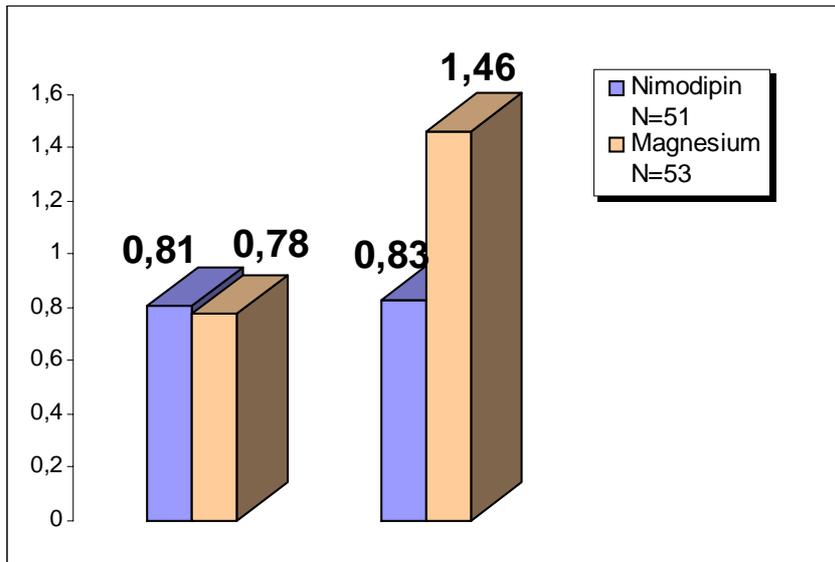


Abbildung 4: Mg-Spiegel in mmol/l (Ausgangswert und unter Therapie)

Im Verlauf der Therapie zeigte sich in der Nimodipingruppe ein Mg-Mittelwert im Serum von 0,83 mmol/l ($SD\pm 0,2$), in der Magnesiumgruppe belief sich der Serum Mg-Wert unter Therapie auf einen Mittelwert von 1,46 mmol/l ($SD\pm 0,3$), mit einem signifikanten Unterschied von 0,6 mmol/l ($p<0,001$) (Abb. 4).

Die im Liquor gemessenen Magnesiumspiegel waren vor Therapiebeginn in der Nimodipingruppe 1,028 mmol/l ($SD\pm 0,157$) und in der Magnesiumgruppe 1,02 mmol/l ($SD\pm 0,274$) nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,912$). Unter Therapie beliefen sich die Mittelwerte in der Nimodipingruppe auf 1,137 mmol/l ($SD\pm 0,21$), in der Magnesiumgruppe auf 1,187 mmol/l ($SD\pm 0,197$; $p=0,256$). Im Vergleich zum Ausgangswert der Magnesiumgruppe ließ sich eine signifikante Differenz aufzeigen ($p=0,043$).

3.6.2 Protein S-100

Der maximale Wert für Protein S-100 im Serum war im Mittel 0,95 ng/ml in der Nimodipingruppe (SD±2,1), in der Magnesiumgruppe 1,35 ng/ml (SD±3,4; $p=0,534$). Die Subgruppenanalysen ergaben signifikante Unterschiede. Bei Nimodipinpatienten der WFNS-Gruppe I - III 0,39 ng/ml (SD±0,5), der Gruppe IV - V 1,68 ng/ml (SD±2,9; $p=0,037$). Bei Magnesiumpatienten WFNS I - III: 0,55 ng/ml (SD±1,0), WFNS IV - V: 2,56 ng/ml (SD±5,2; $p=0,034$) (Abb. 5).

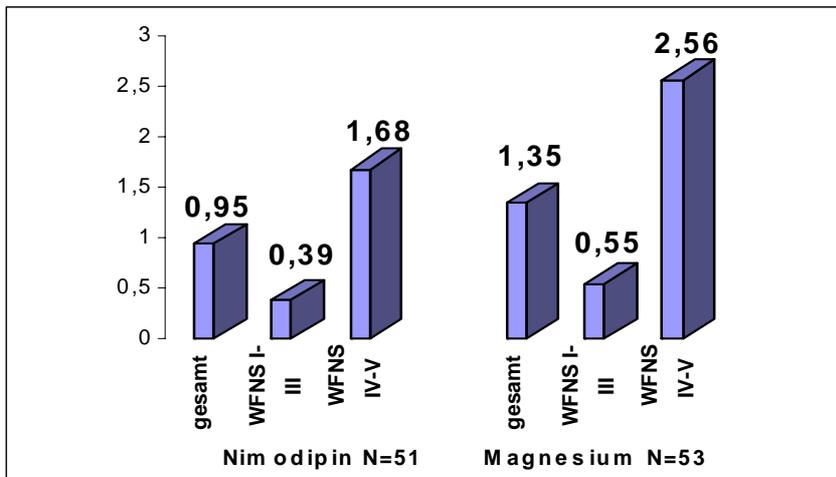


Abbildung 5: Protein S-100 (Serum) max. [ng/ml]: Nimodipin und Magnesium

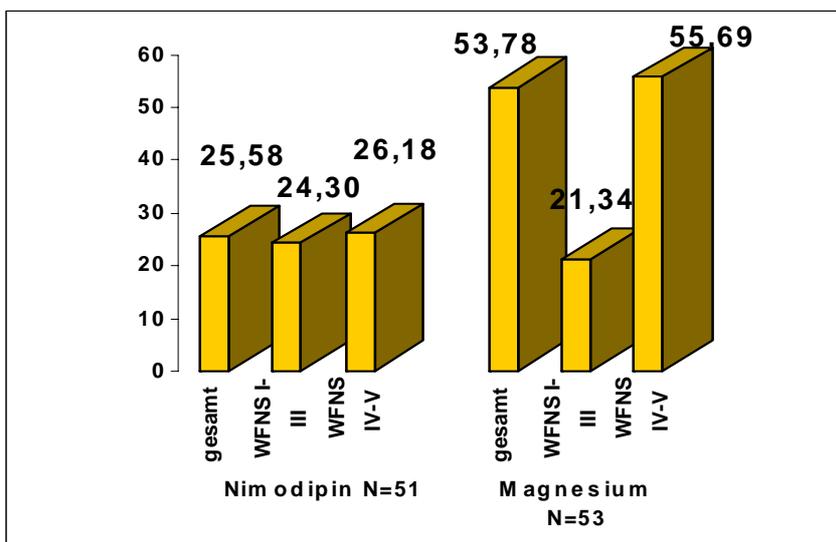


Abbildung 6: Protein S-100 (Liquor) max. [ng/ml]: Nimodipin und Magnesium

Im Liquor der Nimodipin-Gruppe war der maximale Protein S-100 Wert 25,58 ng/ml (SD±28,7), in der Magnesiumgruppe 53,78 ng/ml (SD±63,1; p=0,051). Subgruppen Nimodipin WFNS I - III: 24,3 ng/ml (SD±45,1), WFNS IV - V: 26,18 ng/ml (SD±18,6; p=0,882). Magnesium WFNS I - III: 21,34 ng/ml (SD±22,7), WFNS IV - V: 55,69 ng/ml (SD±48,5; p=0,096) (Abb. 6).

3.6.3 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Der maximale NSE-Wert im Serum der Nimodipingruppe betrug im Mittel 17,92 ng/ml (SD±26,2), in der Magnesiumgruppe 18,64 ng/ml (SD±13,5; p=0,862). In der Nimodipingruppe WFNS I - III 12,67 ng/ml (SD±5,3), WFNS IV - V 24,48 ng/ml (SD±38,3; p=0,134). Magnesium WFNS I - III: 15,15 ng/ml (SD±5,3), WFNS IV - V: 24,39 ng/ml (SD±19,9; p=0,015) (Abb. 7). NSE im Serum belief sich bei allen Fisher I und II Blutungen auf 14,3 ng/ml (SD±5), bei Fisher III und IV auf 20,5 ng/ml (SD±24,2), p=0,133.

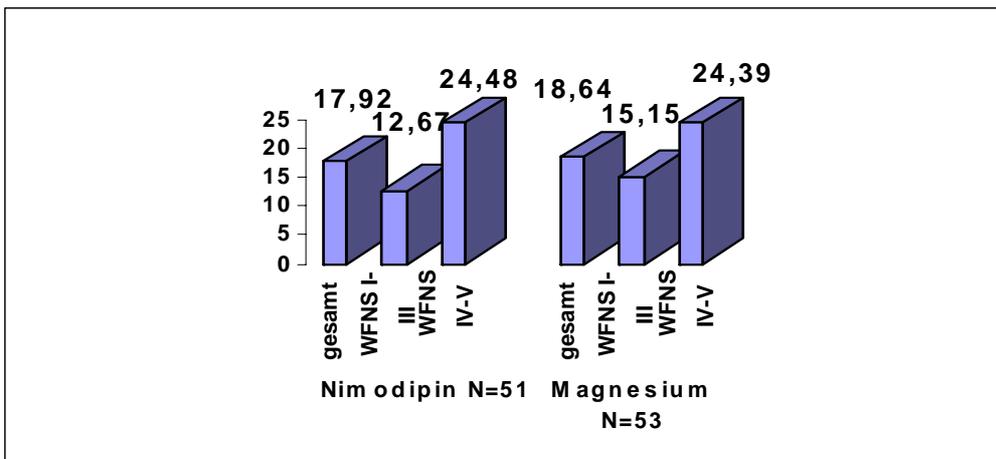


Abbildung 7: NSE (Serum) max. [ng/ml]: Nimodipin und Magnesium

Im Liquor der Nimodipingruppe war der maximale NSE-Wert im Mittel bei 40,34 ng/ml (SD±55,2) (WFNS I - III: 15,02 ng/ml (SD±5,4), WFNS IV - V: 48,78 ng/ml (SD±61,8); p=0,247). In der Magnesiumgruppe betrug der maximale NSE-Wert 62,33 ng/ml (SD±59,14; p=0,226) (WFNS I - III: 28,73 ng/ml (SD±19,3), WFNS IV - V: 68,84 ng/ml (SD±44,2) p=0,027) (Abb. 8).

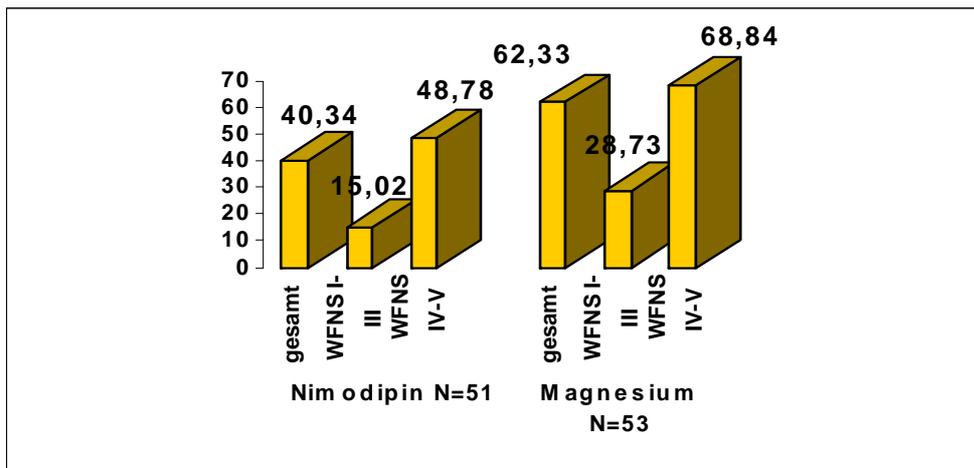


Abbildung 8: NSE (Liquor) max. [ng/ml]: Nimodipin und Magnesium

Eine Korrelation zwischen den Markern neuronaler Schädigung (Protein S-100 und NSE) und dem Outcome der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (Spearman Rank Order Correlation).

3.7 Transkranielle Dopplersonographie, Inzidenz von Vasospasmus und cerebrale Infarkte

3.7.1 Transkranielle Dopplersonographie und Vasospasmus

Die maximalen TCD-Werte der Art. cerebri media (MCA) im gesamten Verlauf von Aufnahme bis zum Absetzen der Studienmedikation waren im Mittel in der Nimodipin-Gruppe 141 cm/sec. (SD±39), im Magnesiumarm bei 145 cm/sec. (SD±55), somit bestand eine nicht signifikante Differenz von 4 cm/sec. (p=0,610). Die Subgruppenanalyse ergab für Nimodipin WFNS I - III einen gemittelten Maximalwert von 137 cm/sec. (SD±32), bei WFNS IV - V von 146 cm/sec. (SD±48; p=0,441). In der Magnesiumgruppe WFNS I - III war der Mittelwert 141 cm/sec. (SD±54) und bei WFNS IV - V 153 cm/sec. (SD±56,9; p=0,537) (Abb. 9). Der Mittelwert aller gemessenen Dopplerwerte im Verlauf betrug im Nimodipinarm 104,9 cm/sec. (SD±39), im Magnesiumarm 103,9 cm/sec. (SD±45) (p=0,687).

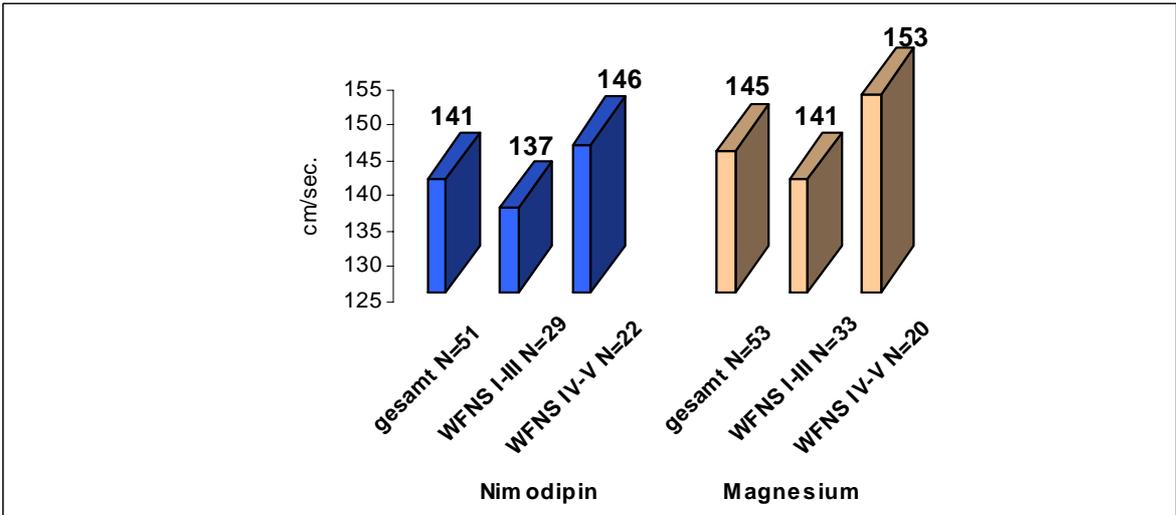


Abbildung 9: Maximale Flussgeschwindigkeiten der MCA [cm/sec] (MW)

Bei der täglich durchgeführten transkraniellen Doppleruntersuchung konnte an keinem der Verlaufstage ein signifikanter Unterschied zwischen Nimodipin- und Magnesiumarm festgestellt werden (Abb. 10,11).

Die höchsten Dopplerwerte wurden in der Nimodipingruppe am Tag 8,5 (Median; $SD \pm 5,5$) in der Magnesiumgruppe am Tag 8,0 ($SD \pm 5,0$; $p=0,695$) nach Blutung erreicht.

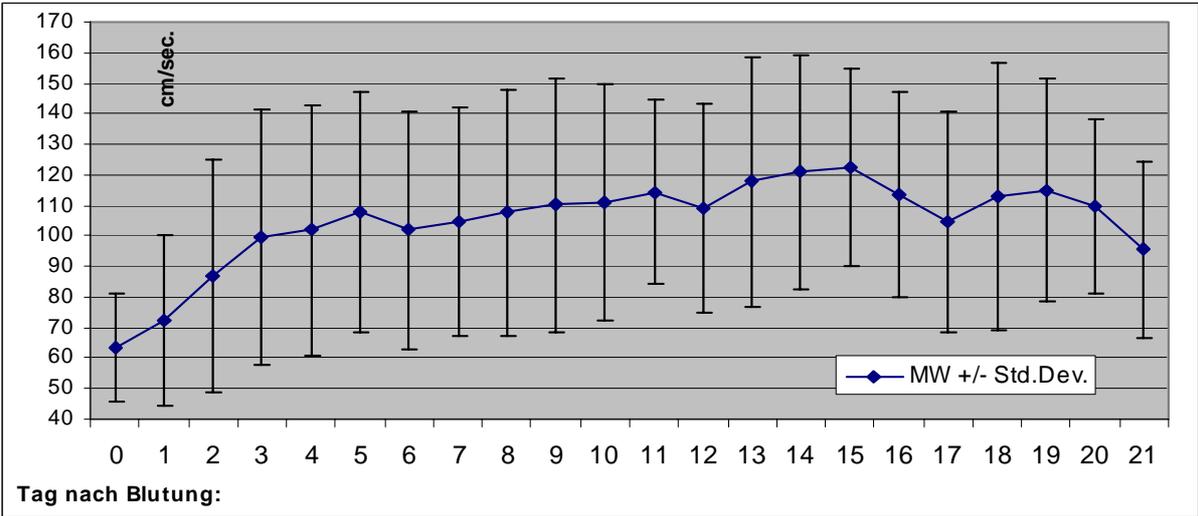


Abbildung 10: Verlauf TCD MCA max. Nimodipin

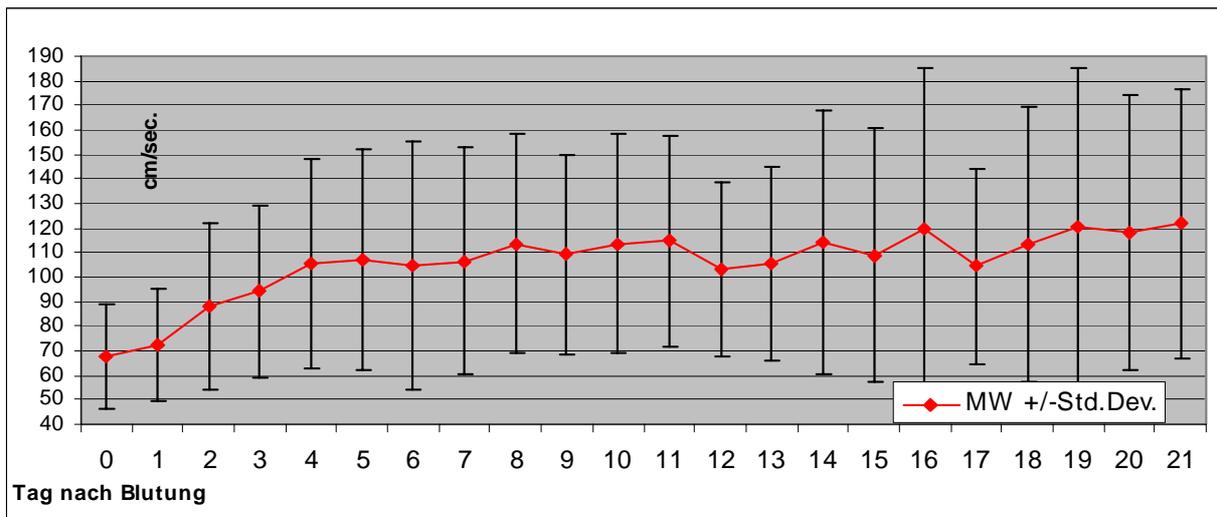


Abbildung 11: Verlauf TCD MCA max. Magnesium

In der Subgruppenanalyse zeigte sich im Nimodipinarm bei den schlechten klinischen Graden ein initial schnellerer Anstieg der Flusswerte im Vergleich zu den guten klinischen Graden, der weitere Verlauf bis Tag 21 war nur geringfügig unterschiedlich. Insgesamt erbrachte die Subgruppenanalyse WFNS I - III und IV - V in beiden Studienarmen keine signifikant verschiedenen Dopplerverläufe (Abb. 12, 13).

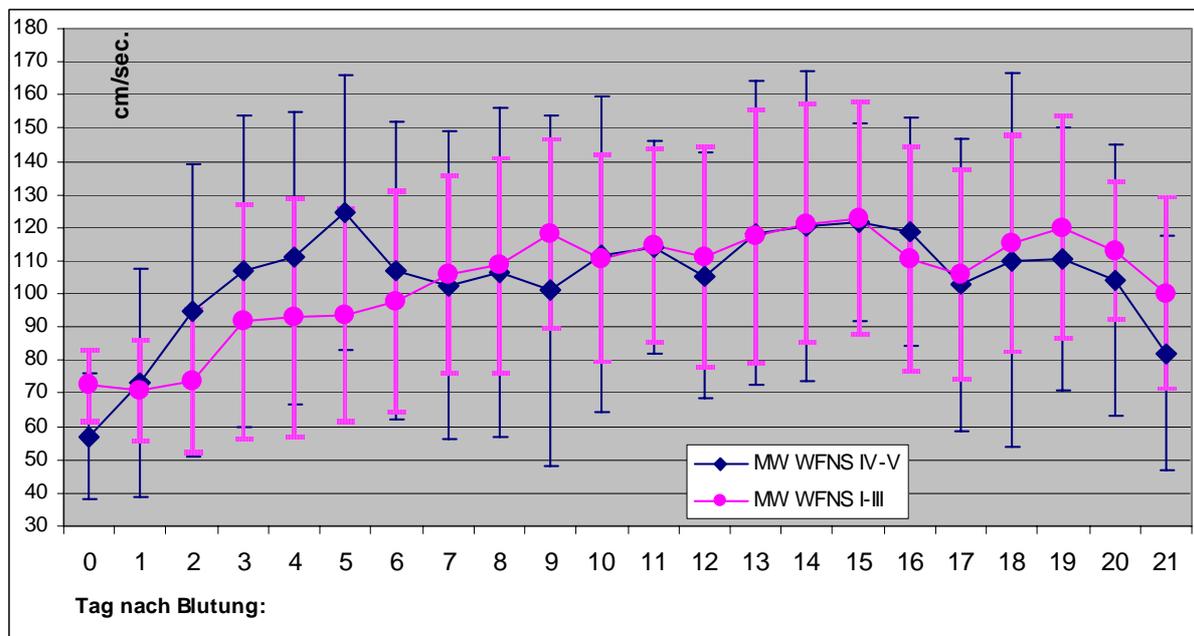


Abbildung 12: TCD MCA max. Subgruppen WFNS I - III und IV - V Nimodipin

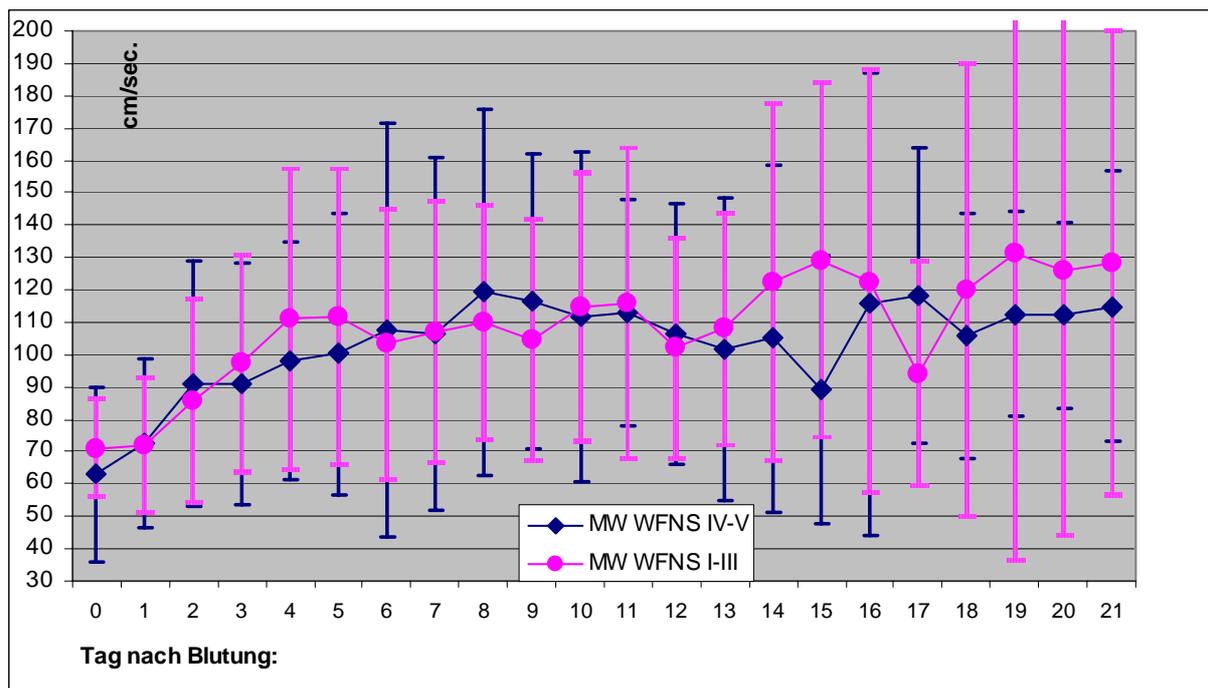


Abbildung 13: TCD MCA max. Subgruppen WFNS I-III und IV-V Magnesium

59 Studienpatienten (56,7%) entwickelten einen dopplersonographisch nachweisbaren Vasospasmus (Flussgeschwindigkeit der MCA > 140 cm/sec., Anstieg > 40 cm/sec. in 24h, oder ein Lindegaard-Index > 4). Davon waren 31 Nimodipinpatienten (61%) und 28 Magnesiumpatienten (53%). Von 29 Patienten mit WFNS I bei Aufnahme hatten 16 (55%) einen Vasospasmus. Von 25 Patienten mit schlechtem klinischen Grad WFNS V wurde bei 19 (76%) ein Vasospasmus diagnostiziert (Tab. 7).

Bei 17 Patienten (33%) in der Nimodipingruppe und bei 20 (38%) in der Magnesiumgruppe blieb der Vasospasmus asymptomatisch ($p=0,792$). (Nimodipin WFNS-Gruppe I - III: 8, WFNS IV - V: 9; $p=0,673$; Magnesium WFNS I - III: 9, WFNS IV - V: 11; $p=0,287$). Bei guten klinischen Graden WFNS I - III hatten 8 Nimodipin- (27,6%) und 9 Magnesiumpatienten (27,3%) einen asymptomatischen VSP ($p=0,8$), bei schlechten Graden WFNS IV - V entwickelten 9 Nimodipin- (41%) und 11 Magnesiumpatienten (55%) einen asymptomatischen VSP ($p=0,786$) (Abb. 14,15; Tab. 7). Bei guten klinischen Graden WFNS I - III ließ sich in 50% ein VSP nachweisen, der in 22,6% symptomatisch wurde. Bei schlechten Graden WFNS IV - V war in 67% ein VSP ($p=0,854$) und in 19% ein symptomatischer VSP aufgetreten ($p=0,851$).

Nimodipin	Asymptomatischer VSP	Symptomatischer VSP
WFNS N=31	N=17 (33%)	N=14 (27%)
I (N=14)	4 (7,8%)	6 (11,8%)
II (N=15)	4 (7,8%)	3 (5,9%)
III (N=0)	0	0
IV (N=8)	3 (5,9%)	1 (2%)
V (N=14)	6 (11,8%)	4 (7,8%)
Magnesium	Asymptomatischer VSP	Symptomatischer VSP
WFNS N=28	N=20 (38%)	N=8 (15%)
I (N=15)	4 (7,5%)	2 (3,8%)
II (N=16)	3 (5,7%)	3 (5,7%)
III (N=2)	2 (3,8%)	0
IV (N=9)	4 (7,5%)	1 (1,9%)
V (N=11)	7 (13,2%)	2 (3,8%)

Tabelle 7: Klinische Aufnahmegrade WFNS und Inzidenz a-/symptomatischer Vasospasmus

In beiden Studiengruppen hatten jeweils 5 Patienten einen dopplersonographisch nachweisbaren Vasospasmus, doch waren bei persistierendem GCS 3 neurologisch nicht beurteilbar und wurden somit entsprechend der Definition bei fehlender sekundärer Verschlechterung als asymptomatisch gewertet.

In beiden Studiengruppen erlitten insgesamt 22 Patienten (21%) einen symptomatischen Vasospasmus.

14 Patienten (27%) der Nimodipingruppe entwickelten eine sekundär klinische Verschlechterung, in der Magnesiumgruppe 8 (15%) ($p=0,193$). 9 Nimodipinpatienten (31%) in der Gruppe WFNS I - III und 5 (22,7%) in der Gruppe WFNS IV - V ($p=0,847$). 5 Magnesiumpatienten (15%) mit WFNS I - III und 3 (15%) mit WFNS IV - V ($p=0,705$).

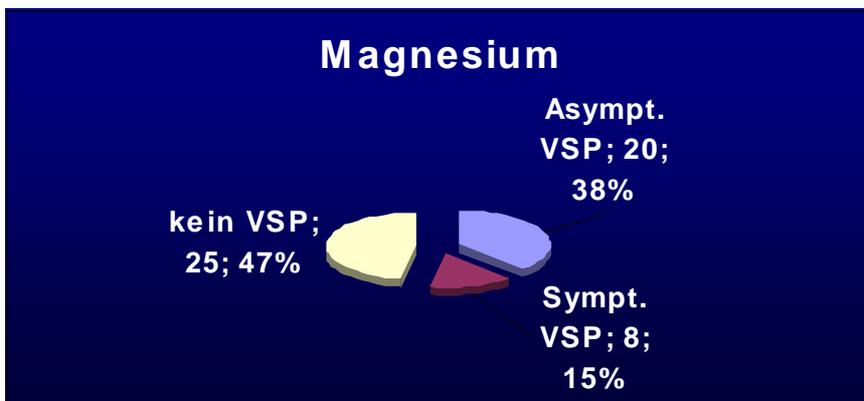
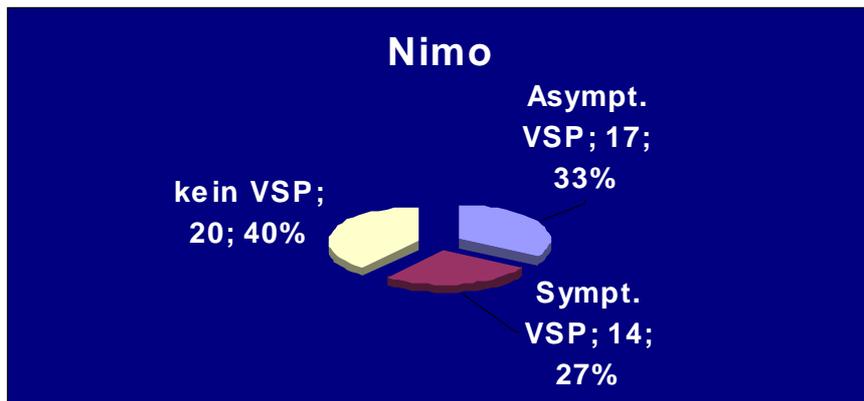


Abbildung 14.15: A-/Symptomatischer Vasospasmus Nimodipin und Magnesium

Von den klinisch guten Graden wurden 9 Nimodipin- (31%) und 5 Magnesiumpatienten (15%) bei Vasospasmus symptomatisch ($p=0,375$), bei den schlechten Graden 5 Nimodipin- (22,7%) und 3 Magnesiumpatienten (15%) ($p=0,889$). Hinsichtlich der Inzidenz von symptomatischem und asymptomatischem Vasospasmus bestand weder zwischen dem Nimodipin- und Magnesiumarm, noch zwischen den Subgruppen ein signifikanter Unterschied (Abb. 14,15; Tab. 7).

An Symptomen zeigten sich häufig neu aufgetretene Kopfschmerzen, Agitiertheit und Vigilanzminderung, bzw. fokalneurologische Defizite wie Hemiparesen, Aphasien und Doppelbilder. Das Zeitintervall zwischen dopplersonographischem Vasospasmus und dem Auftreten der ersten Symptome des Vasospasmus betrug im Mittel 1,4 Tage (Nimodipin: 1,1 Tage, $\pm 0,997$; Magnesium: 2 Tage, $\pm 0,76$) $p=0,034$ (Tab. 8).

Nimodipin (N=14)

Magnesium (N=8)

DS-VSP (Tag p.s.*)	Auftreten v. Sympt. (Tag p.s.*)	Symptome	DS-VSP (Tag p.s.*)	Auftreten v. Sympt. (Tag p.s.*)	Symptome
4	7	Agitiertheit, Vigilanzverlust	8	10	Aphasie
2	3	Hemiparese	3	6	Verwirrtheit, Vigilanzverlust
7	9	Vigilanzverlust	14	15	Visusverlust
6	7	Aphasie	3	4	Vigilanzverlust
4	4	Agitiertheit, Hemiparese	5	7	Aphasie, Hemiparese
9	9	Vigilanzverlust	4	7	Verwirrtheit, Vigilanzverlust
4	4	Vigilanzverlust	10	12	Hemiparese
6	7	Doppelbilder, Vigilanzverlust	7	9	Agitiertheit, Vigilanzverlust
8	10	Hemiparese			
4	4	Vigilanzverlust			
4	5	Vigilanzverlust			
10	10	Agitiertheit			
10	12	Müdigkeit, Apathie			
4	6	Vigilanzverlust			

Tabelle 8: *Zeitintervall zwischen dopplersonographischem Vasospasmus (DS-VSP) und Auftreten von Symptomen*

Post sanguinationem

Bezogen auf die Fisher-Graduierung lässt sich ein gehäuftes Auftreten von asymptomatischem und symptomatischem Vasospasmus bei Fisher III Blutungen beobachten (Tab. 9). Bei 62 Fisher III Blutungen konnten in 36 Fällen (58%) signifikant erhöhte Dopplerflüsse nachgewiesen werden, von 33 Fisher II Blutungen trat 18 mal ein Vasospasmus auf ($p=0,911$). 15 symptomatische Vasospasmen bei Fisher III Blutungen und 5 symptomatische Vasospasmen bei Fisher II Blutungen ($p=0,444$).

Von 32 Patienten mit Fisher III Blutungen in der Nimodipin-Gruppe entwickelten jeweils 9 Patienten (28%) einen asymptomatischen und einen symptomatischen Vasospasmus. In der Magnesium-Gruppe hatten von 30 Patienten 12 (40%) einen asymptomatischen und 6 (20%) einen symptomatischen Vasospasmus.

Nimodipin (N=51)			Magnesium (N=53)			Total (N=104)		
Fisher Grad (N)	Asympt VSP (N=17, 33%)	Sympt. VSP (N=14, 27%)	Fisher Grad (N)	Asympt VSP (N=20, 38%)	Sympt. VSP (N=8, 15%)	Fisher Grad (N)	Aympt. VSP (N=37, 36%)	Sympt. VSP (N=22, 21%)
I (1)	0	0	I (1)	0	0	I (2)	0	0
II (16)	8 (50%)	4 (25%)	II (17)	5 (29%)	1 (6%)	II (33)	13 (39%)	5 (15%)
III (32)	9 (28%)	9 (28%)	III (30)	12 (40%)	6 (20%)	III (62)	21 (34%)	15 (24%)
IV (2)	0	1	IV (5)	3	1	IV (7)	3	2

Tab. 9: Fisher-Graduierung und Inzidenz von a-/symptomatischem Vasospasmus

Die Dopplerverläufe bei symptomatischem Vasospasmus sind mit Mittelwerten über 140 cm/sec. deutlich höher als in der gesamten Studiengruppe (Abb. 16). In der Magnesium-Gruppe (N=8) sind ab Tag 10 nach Blutung höhere Flussgeschwindigkeiten

bei Zunahme der Standardabweichung zu beobachten als in der Nimodipin- und Magnesiumgruppe (N=14). Die Dopplerverlaufskurven bei asymptomatischem und symptomatischem Vasospasmus (Abb. 16, 17) zeigen in der Nimodipin- und Magnesiumgruppe keinen signifikanten Unterschied.

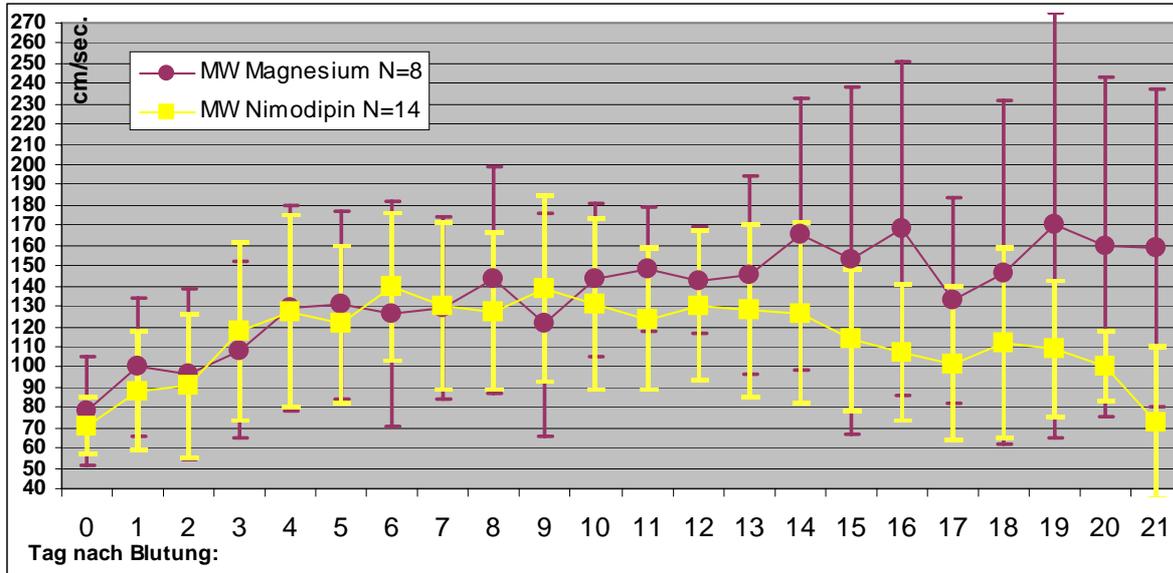


Abbildung 16: TCD MCA max. bei Patienten mit symptomatischem VSP

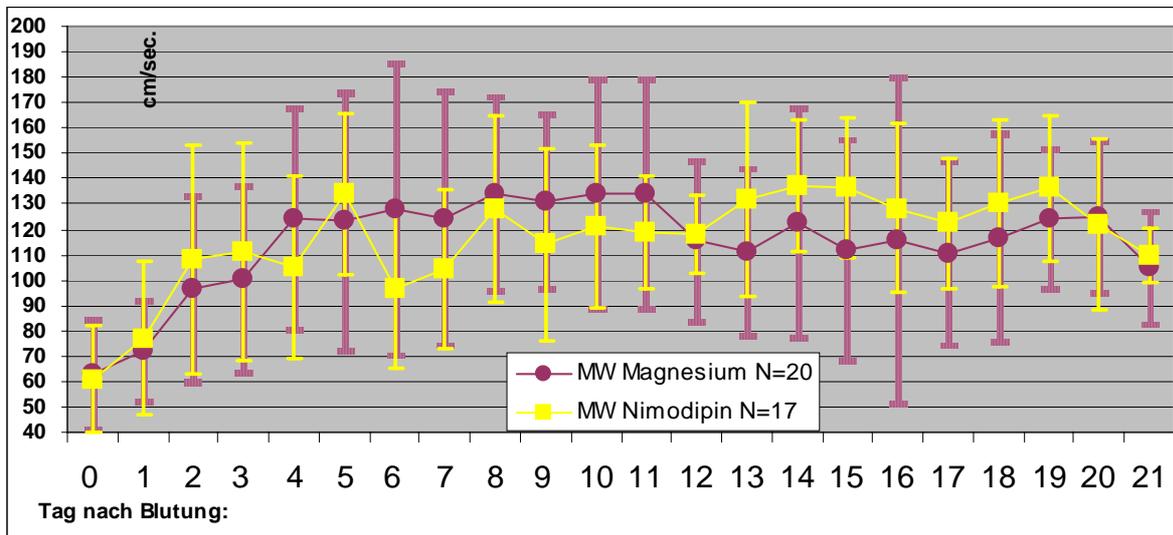


Abbildung 17: TCD MCA max. bei Patienten mit asymptomatischem VSP

Bei den Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis zeigte sich folgende Verteilung bezüglich der Inzidenz eines a-/symptomatischen Vasospasmus (Tab. 10):

In der Magnesiumgruppe mit 16 mehrzeitig gebluteten Patienten waren von den 7 Patienten mit anamnestizierbarem Kopfschmerzereignis dreimal ein asymptomatischer Vasospasmus diagnostiziert worden und einmal ein asymptomatischer Vasospasmus bei GCS 3.

	Nimodipin (N=51)			Magnesium (N=53)		
Reblutung	N=7 (13,7%)	Asympt. VSP	Sympt. VSP	N=16 (30,2%)	Asympt. VSP	Sympt. VSP
Anamnestisch	6 (11,8%)		2	7 (13%)	4	0
Spontan	0			3 (5,7%)	1	2
Iatrogen	1 (1,9%)		1	6 (11,3%)	1	3

Tabelle 10: *Inzidenz von asymptomatischem und symptomatischem Vasospasmus bei Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis*

Bei den 6 Magnesiumpatienten mit einer Reruptur während und nach der Aneurysmaausschaltung war dreimal ein symptomatischer Vasospasmus und einmal ein asymptomatischer Vasospasmus bei GCS 3 eingetreten. Insgesamt war bei 6 (38%) von 16 Magnesiumpatienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis ein asymptomatischer Vasospasmus nachweisbar, wobei 2 (13%) davon bei persistierendem GCS 3 neurologisch nicht beurteilbar waren. 5 Patienten (31%) mit mehrzeitigem Blutungsereignis erlitten einen symptomatischen Vasospasmus. Die Inzidenz des asymptomatischen und symptomatischen Vasospasmus betrug 14 (61%) in der Gruppe der mehrzeitig gebluteten Patienten und 45 (55,6%) in der Gruppe der einzeitig gebluteten Patienten ($p=0,829$). (8 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus in der Gruppe der mehrzeitigen Blutungsereignisse, 14 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus in der Gruppe der einzeitigen Blutungsereignisse, $p=0,127$; 6 asymptomatische Vasospasmen bei mehrzeitigen und 31 bei einzeitigen Blutungsereignissen, $p=0,406$).

3.7.2 Cerebrale Infarkte

Cerebrale Infarkte (CI)	Nimodipin		Magnesium		Total	
TOTAL	14 (27%)		13 (25%)		27 (26%)	
Asympt. VSP	N=17	4* (24%)	N=20	4* (20%)	N=37	8* (22%)
Sympt. VSP	N=14	7 (50%)	N=8	6 (75%)	N=22	13 (59%)
Andere Ursachen f. CI	3		3		6	

Tabelle 11: Inzidenz und Ursache cerebraler Infarkte bei Nimodipin- und Magnesiumpatienten

*** diese Patienten hatten einen dopplersonographisch nachgewiesenen VSP - erfüllten jedoch nicht das Kriterium sympt. VSP aufgrund persist. GCS 3**

Im Nimodipinarm wurden 14 cerebrale Infarkte unterschiedlicher Lokalisation und Schweregrades diagnostiziert, in der Magnesiumgruppe 13 (Tab.11). Bei 7 der 14 Nimodipinpatienten (50%) mit symptomatischem Vasospasmus trat ein cerebraler Infarkt auf. In der Magnesiumgruppe erlitten 6 der 8 Patienten (75%) mit symptomatischem Vasospasmus einen Infarkt, davon zeigten sich bei einer Patientin bereits diffuse Spasmen während der diagnostischen Angiographie und bei einem Patienten erfolgte die Aneurysmaausschaltung erst 8 Tage nach der Blutung, nachdem sich der Patient von seinem initial schlechten klinischem Grad WFNS V auf IV erholt hatte. Von 17 Nimodipin- bzw. 20 Magnesiumpatienten mit asymptomatischem Vasospasmus hatten jeweils 4 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus bei persistierendem GCS 3 zerebrale Infarkte. Davon entwickelte ein Nimodipinpatient einen Infarkt nach Coiling eines Basilarisaneurysmas mit Verschluss und anschließender Lysetherapie der Basilarisarterie. Bei einem Magnesiumpatienten wurden schon bei der diagnostischen Angiographie diffuse Spasmen festgestellt.

In beiden Gruppen waren je 3 cerebrale Infarkte anderer Genese aufgetreten ohne ein dopplersonographisches Korrelat: In der Nimodipingruppe wurde ein Infarkt durch eine diagnostische Angiographie verursacht, bei einem Nimodipin- und zwei Magnesiumpatienten war ein Infarkt nach Entfernung einer großen

intraparenchymatösen Blutung aufgetreten. In beiden Gruppen wurde je ein kleiner cerebraler Infarkt am ehesten embolischer Ursache (Vorhofflimmern) diagnostiziert.

3.8 Nebenwirkungen der Studienmedikation

Nebenwirkungen der Studienmedikation im Sinne eines Blutdruckabfalls wurden bei 6 Patienten (11,8%) in der Nimodipin- und bei 2 Patienten (3,8%) in der Magnesiumgruppe verzeichnet ($p=0,246$). Andere Nebenwirkungen, wie Flushsymptomatik, Übelkeit, Bradykardie und Bradypnoe wurden nicht beobachtet.

3.9 Outcome

3.9.1 Gesamtoutcome

Ein gutes klinisches Ergebnis (GOS 4 und 5) erlangten 57 (55%) Patienten des Gesamtkollektivs. 43 Patienten (41%) hatten bei Entlassung einen Glasgow Outcome Score Grad 5. In der Nimodipingruppe erreichten 28 Patienten (55%) ein gutes Outcome (GOS 4 und 5), in der Magnesiumgruppe 29 Patienten (55%). Somit hatten in der Nimodipingruppe 16 Patienten (31%), in der Magnesiumgruppe 14 (26%) ein schlechtes Outcome (GOS 2 und 3) ($p=0,883$). In der Nimodipingruppe kam es bei 7 (14%), in der Magnesiumgruppe bei 10 Patienten (19 %) zu letalen Verläufen ($p=0,657$) (Tab. 12).

Die statistische Untersuchung ergab für die Nimodipingruppe einen Median-Wert der GOS-Klassifizierung von 4 ($SD\pm 1,4$, $IR=2$), für die Magnesiumgruppe 4 ($SD\pm 1,6$; $IR=2,25$, $p=0,807$). Das Outcome der Patienten ist in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Nimodipin (N=51)**Magnesium (N=53)**

GOS 5	19 (37%)	28 (55%)	24 (45%)	29 (55%)
GOS 4	9 (18%)		5 (9%)	
GOS 3	11 (22%)	23 (45%)	11 (21%)	24 (45%)
GOS 2	5 (10%)		3 (6%)	
GOS 1	7 (14%)		10 (19%)	

Tabelle 12: Outcome Nimodipin- und Magnesiumarm

3.9.2 Subgruppen WFNS I - III und IV - V

Bei der Auswertung der Subgruppen im Nimodipinarm hatten von den guten klinischen Graden WFNS I - III (N=29) 22 Patienten (76%) ein gutes Outcome (GOS 4 und 5), 6 (21%) ein schlechtes Outcome (GOS 2 und 3) und 1 Patient (3,4%) ist verstorben. Im Magnesiumarm erlangten 26 der 33 Patienten mit WFNS I - III (79%) ein gutes Outcome, 5 (15%) ein schlechtes Outcome ($p=0,851$) und 2 (6%) Patienten sind verstorben ($p=0,91$). Bei den schlechten klinischen Graden WFNS IV - V hatten 6 der 22 Nimodipinpatienten (27%) ein gutes, 10 (45%) ein schlechtes Outcome und 6 (27%) sind verstorben. Im Magnesiumarm erreichten 3 von 20 Patienten (15%) ein gutes, 9 (45%) ein schlechtes Outcome ($p=0,77$) und 8 (40%) hatten einen GOS 1 ($p=0,585$) (Abb. 18, 19).

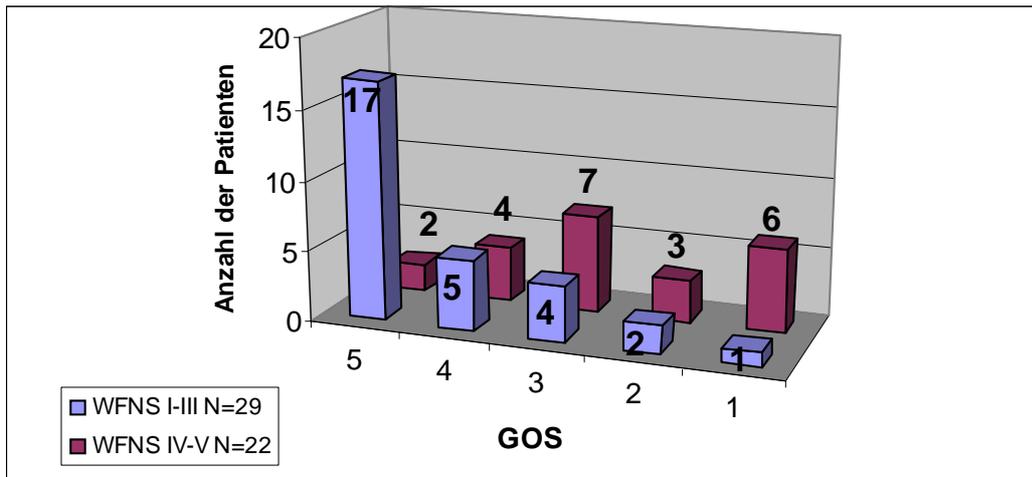


Abbildung 18: Outcome der Subgruppen WFNS I - III und IV - V Nimodipin

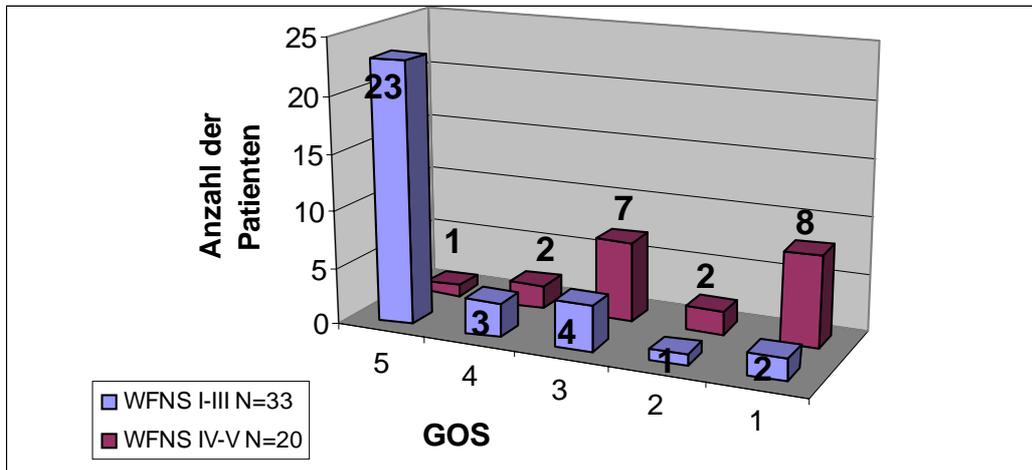


Abbildung 19: Outcome der Subgruppen WFNS I - III und IV - V Magnesium

Nimodipin (N=51)				Magnesium (N=53)			
WFNS	GOS 4+5	GOS 2+3	GOS 1	WFNS	GOS 4+5	GOS 2+3	GOS 1
I (14)	12 (86%)	2 (14%)	0	I (15)	14 (93%)	1 (7%)	0
II (15)	10 (67%)	4 (27%)	1 (7%)	II (16)	11 (69%)	3 (19%)	2 (13%)
III (0)				III (2)	1 (50%)	1 (50%)	
IV (8)	4 (50%)	1 (13%)	3 (38%)	IV (9)	2 (22%)	4 (44%)	3 (33%)
V (14)	2 (14%)	9 (64%)	3 (21%)	V (11)	1 (9%)	5 (45%)	5 (45%)

Tabelle 13: WFNS-Graduierung und Outcome

86% der Nimodipin- und 93% der Magnesiumpatienten bei gutem klinischen Aufnahmegrad WFNS I erreichten ein gutes Outcome (GOS 5 und 4) und es gab keine Letalität. Hingegen verstarben 21% der Nimodipin- und 45% der Magnesiumpatienten mit schlechtem klinischen Aufnahmestatus WFNS V, 64% bzw. 45% hatten ein schlechtes Outcome (GOS 2+3) und nur 14% bzw. 9% wurden in einem GOS 5 und 4 entlassen (Tab. 13).

Von insgesamt 62 Patienten mit gutem klinischem Aufnahmestatus WFNS I - III (Nimodipin und Magnesium) entwickelten 48 (77%) ein gutes Outcome (GOS 5 und 4), nur 11 Patienten (18%) hatten ein schlechtes Outcome (GOS 3 und 2). Bei schlechtem klinischem Grad WFNS IV - V verließen von 42 Patienten nur 9 (21%) in einem guten Status die Klinik, 19 (45%) mit einem GOS 2 und 3 ($p < 0,001$). Es gab nur 3 letale Verläufe (5%) in der Gruppe WFNS I - III, hingegen 14 (33%) in der Gruppe WFNS IV - V ($p < 0,001$).

3.9.3 Asymptomatischer und symptomatischer Vasospasmus

Insgesamt hatten von 22 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus 10 (45%) ein gutes (GOS 4 und 5), 7 (32%) ein schlechtes Outcome (GOS 3 und 2) bei Entlassung und 5 Patienten (23%) sind verstorben (Abb. 22).

7 Patienten in der Nimodipingruppe (N=14) erreichten trotz des symptomatischen Vasospasmus ein gutes klinische Ergebnis (GOS 4 und 5), 5 Patienten hatten einen GOS 3 und 2 Patienten sind verstorben (Abb. 20). In der Magnesiumgruppe erlangten 3 Patienten von 8 mit symptomatischem Vasospasmus ein gutes Ergebnis (GOS 4 und 5), 2 erreichten GOS 2 und 3 ($p = 0,663$) und 3 Patienten sind verstorben ($p = 0,471$) (Abb. 21).

Von den 37 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus hatten 16 (43%) ein gutes, 13 (35%) ein schlechtes Outcome und 8 Patienten (22%) sind verstorben (Abb. 22). 6 der 17 Nimodipinpatienten mit asymptomatischem Vasospasmus konnten mit einem GOS 5 die Klinik verlassen, 8 Patienten hingegen hatten ein schlechtes Outcome und 3 sind verstorben. Im Magnesiumarm teilten sich die 20 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus auf in 10 Patienten mit gutem, 5 mit schlechtem Outcome ($p = 0,36$) und 5 Patienten sind verstorben ($p = 0,888$) (Abb. 20, 21).

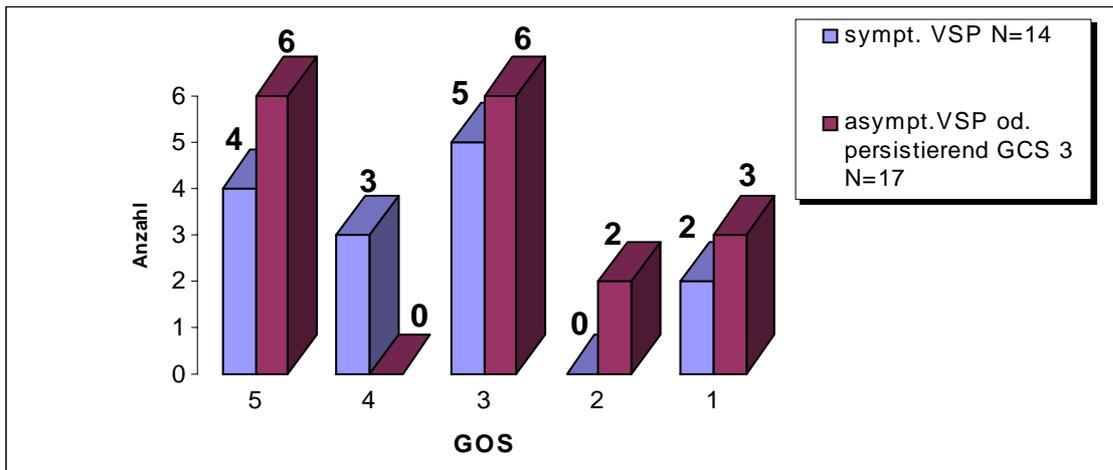


Abbildung 20: Outcome bei a-/symptomatischem VSP Nimodipin

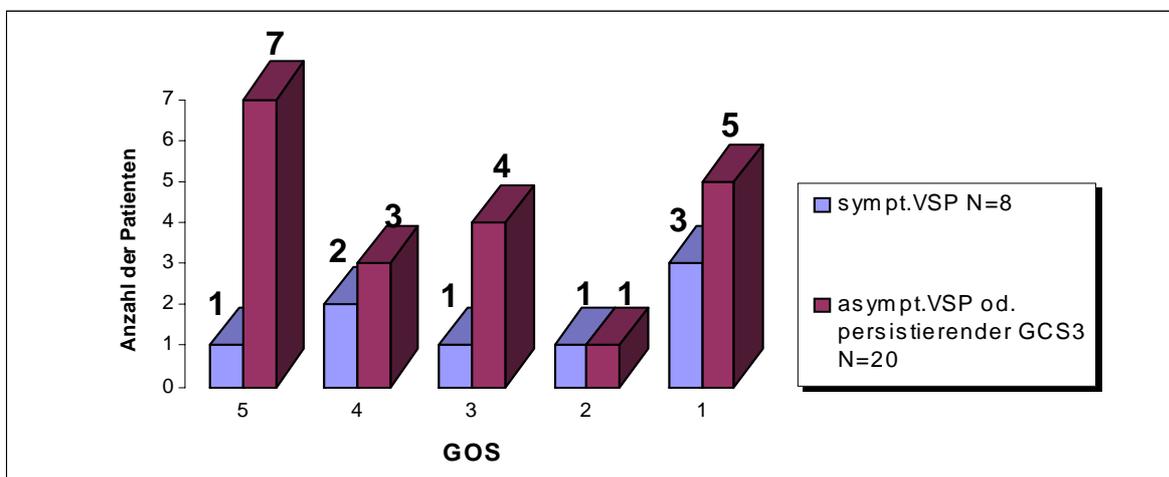


Abbildung 21: Outcome bei a-/symptomatischem VSP Magnesium

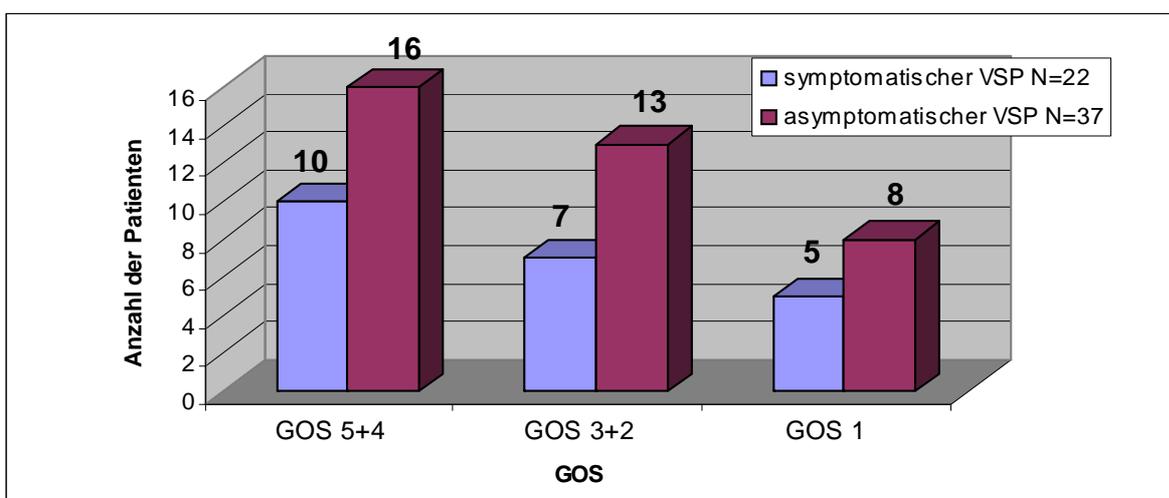


Abbildung 22: Outcome bei asymptomatischem / symptomatischem VSP Total (N=104)

3.9.4 Outcome nach der Fisher-Graduierung

Nimodipin (N=51)				Magnesium (N=53)				Total (N=104)			
Fisher Grad	GOS 5+4	GOS 3+2	GOS 1	F°	GOS 5+4	GOS 3+2	GOS 1	F°	GOS 5+4	GOS 3+2	GOS 1
N				N				N			
I N=1	1	0	0	I 1	1	0	0	I 2	2	0	0
II N=16	12 75%	3 19%	1 6%	II 17	15 88%	1 6%	1 6%	II 33	27 82%	4 12%	2 6%
III N=32	15 47%	11 34%	6 19%	III 30	13 43%	9 30%	8 27%	III 62	28 45%	20 32%	14 23%
IV N=2	0	2	0	IV 5	0	4	1	IV 7	0	6	1

Tab. 14: Fisher – Graduierung und gutes bzw. schlechtes Outcome

Von den insgesamt 33 Fisher II Blutungen wurde 27 mal ein gutes, 4 mal ein schlechtes Outcome erzielt (Tab. 14). Bei den am häufigsten aufgetretenen Fisher III Blutungen (62) hatten 28 Patienten (45%) ein gutes und 20 (32%) ein schlechtes Outcome ($p=0,014$). 2 Patienten (6%) mit einer Fisher II und 14 mit einer Fisher III Blutung (23%) sind verstorben ($p=0,078$). Von den 7 Patienten mit Fisher IV Blutungen hatten 6 ein schlechtes Outcome (GOS 2+3) und ein Patient ist verstorben.

3.9.5 Outcome bei operativer und endovaskulärer Versorgung

Es gab weder intraoperative Mortalität, noch gab es Todesfälle während Coilintervention. In der Gruppe der gecoilten Patienten (22) erreichten 12 Patienten (55%) ein gutes (GOS 5 und 4) und 6 Patienten (27%) ein schlechtes Outcome (GOS 3+2) und 4 Patienten (18%) sind verstorben. Bei den 78 Patienten, die operativ mit Clip versorgt wurden, erlangten 45 Patienten (58%) ein gutes und 23 Patienten (29%) ein

schlechtes Outcome ($p=0,809$). In dieser Gruppe gab es 10 Todesfälle (13%) ($p=0,77$). Von den 4 konservativ behandelten Patienten sind 3 verstorben und einer verblieb in einem persistierend vegetativen Status (GOS 2) (Abb. 23).

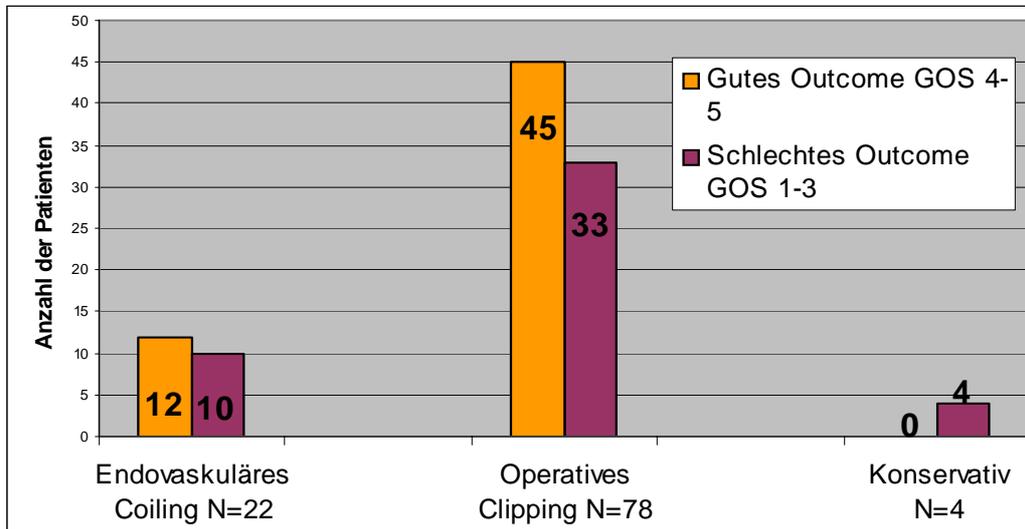


Abbildung 23: Outcome bei operativer und endovaskulärer Versorgung

3.9.6 Ein- und mehrzeitige Blutungsereignisse

Von den 7 Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis in der Nimodipingruppe (14%) hatten 4 eine Fisher II und 3 eine Fisher III Blutung. 2 Patienten hatten bei Aufnahme einen WFNS I, 4 einen WFNS II und die Patientin mit einer Reblutung während der Coilintervention hatte einen WFNS V. Davon entwickelten 3 im Verlauf der Therapie ein fokalneurologisches Defizit im Sinne eines symptomatischen Vasospasmus. 5 Patienten erreichten ein gutes Outcome (GOS 4+5), einer ein schlechtes Outcome (GOS 3) und die Patientin mit Reblutung bei Aneurysmaausschaltung ist an den Folgen des Vasospasmus und des cerebralen Infarktes verstorben (Tab. 15).

Von 16 mehrmals gebluteten Magnesiumpatienten (30%) hatten 9 gute klinische Aufnahmegrade (WFNS I - III) und 7 schlechte Grade (WFNS IV – V). Einer hatte eine Fisher I, 3 eine Fisher II, 8 eine Fisher III und 4 eine Fisher IV Blutung. Letztlich sind 6 der 16 (37,5%) mehrzeitig gebluteten Patienten an der Erkrankung verstorben. 3 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus bei persistierendem GCS 3 und einem zu anamnestizierenden Kopfschmerzereignis vor dem eigentlichen Blutungsereignis. 2

Patienten sind an den Folgen des symptomatischen Vasospasmus verstorben, davon einer mit Reruptur bei endovaskulärer Angioplastie und ein anderer mit Reblutung nach diagnostischem Aneurysmanachweis vor Aneurysmaausschaltung. Ein Patient ist an den Folgen der Reruptur bei endovaskulärem Coiling ohne nachweisbaren Vasospasmus verstorben. 6 Patienten hatten ein gutes Outcome (GOS 4 und 5) (2 Patienten mit asymptomatischem, einer mit symptomatischem Vasospasmus und 3 ohne Vasospasmus). 4 Patienten verließen in einem schlechten neurologischen Status (GOS 3+2) die Klinik. 2 Patienten mit anamnestizierbarem Kopfschmerzereignis vor der eigentlichen Blutung (davon einer mit asymptomatischem, einer ohne Vasospasmus), 1 Patient mit einer Reblutung nach Aneurysmanachweis vor endgültiger Ausschaltung bei symptomatischem Vasospasmus und 1 Patient mit Reblutung bei Coiling ohne Vasospasmus (Tab. 15).

Insgesamt betrug die Letalität bei mehrzeitigem Blutungsereignis 7 (30%), bei einer Gesamtlealität von 17 (16%) ($p=0,080$). 11 Patienten mit mehrzeitigem und 46 mit einzeitigem Blutungsereignis hatten ein gutes Outcome. Hingegen musste bei 5 mehrzeitig gebluteten Patienten und bei 25 einzeitig gebluteten Patienten ein schlechtes Outcome verzeichnet werden ($p=0,992$).

	Nimodipin (N=51)				Magnesium (N=53)			
Reblutung	N=7 (13,7%)	GOS 5+4	GOS 3+2	GOS 1	N=16 (30,2%)	GOS 5+4	GOS 3+2	GOS 1
Anamnestisch	6 (11,8%)	5	1	0	7 (13%)	2	2	3
Spontan	0	0	0	0	3 (5,7%)	1	1	1
Iatrogen	1 (1,9%)	0	0	1	6 (11,3%)	3	1	2

Tabelle 15: Outcome bei Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische Daten

In dieser prospektiv randomisierten Studie mit 104 Patienten lag der Altersgipfel zwischen 40 und 59 Jahren (51 Patienten, 49%), gefolgt von der Altersgruppe der 60 – 79 jährigen (31 Patienten, 30%). Nur 16 Patienten (15 %) waren in der Gruppe der unter 40 jährigen. Altersunterschiede zwischen Nimodipin- und Magnesiumarm waren gering und statistisch vernachlässigbar. Literaturangaben zur Folge treten die meisten Subarachnoidalblutungen zwischen 55 und 60 Jahren auf. Nur 20% der Fälle treten zwischen 15 und 45 Jahren auf [20]. In der Nimodipin-Gruppe lag der Altersdurchschnitt bei 54, in der Magnesiumgruppe bei 52 Jahren, also leicht unter den Angaben in der Literatur. Unsere Geschlechtsverteilung der Nimodipin- (Männer : Frauen 20 : 31) und Magnesiumgruppe (Männer : Frauen 23 : 30) deckte sich mit den Literaturangaben [70].

4.2 Aneurysmalokalisation

Bezüglich der Aneurysmalokalisation ergab sich folgendes Verteilungsmuster. 34,6% der Patienten hatten aus einem Art. communicans anterior (AcomA) Aneurysma geblutet, gefolgt von 27,9% der Patienten mit einem Art. cerebri media (MCA) Aneurysma und 20,2% mit Art. carotis interna (ICA) oder Art. communicans posterior (PcomA) Aneurysma. Nur in 1,9% ließ sich ein Art. cerebri anterior (ACA) Aneurysma nachweisen. Insgesamt ergibt sich somit als Blutungsursache in 84,6% der Fälle ein Aneurysma des vorderen Stromgebietes. 15,4% der Patienten hatten Aneurysmen des vertebro-basilären Kreislaufs. Das entspricht Angaben in der Literatur, die als häufigste Aneurysmalokalisation mit 85-95% Gefäße des vorderen Stromgebietes angeben, an den ersten Stellen die AcomA (30%), PcomA (25%), MCA (20%) und ICA (5 - 15%) angeben. Aneurysmen des vertebro-basilären Stromgebietes werden mit einer Häufigkeit von 5 - 15% erwähnt [57, 111, 149, 190, 239].

Bei 19 Studienpatienten (18,3%) wurden multiple Aneurysmen diagnostiziert. In der Literatur wird eine Inzidenz multipler Aneurysmen von 20 – 30% angegeben [153].

4.3 Ein- und Mehrzeitige Blutungsereignisse

Ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied ($p=0,074$) zeigte sich in der Inzidenz der mehrzeitigen Blutungsereignisse. Insgesamt 23 Patienten (22%), davon 7 Patienten in der Nimodipin-Gruppe (14%) und 16 (30%) in der Magnesium-Gruppe.

6 Nimodipinpatienten hatten anamnestisch ein weiteres Kopfschmerzereignis vor dem akuten Blutungsereignis, was auf eine möglicherweise bereits früher stattgehabte Blutung schließen lässt. Ein Reblutungsereignis in der Nimodipin-Gruppe trat während der Coilembolisation auf.

In der Magnesium-Gruppe war der Anteil an mehrzeitig gebluteten Patienten mit 16 (30%) höher. In 7 Fällen (13,2%) ließ sich ein akutes Kopfschmerzereignis vor der eigentlichen Blutung anamnestizieren. 9 Reblutungen ereigneten sich nach stationärer Aufnahme: 3 nach angiographischem Aneurysmanachweis vor definitiver Aneurysmaausschaltung, 6 Reblutungen waren iatrogen im Rahmen endovaskulärer Behandlungen induziert worden.

Bei der Auswertung dieser Zahlen stellten wir uns die Frage, inwieweit ein anamnestizierbares Kopfschmerzereignis vor stationärer Aufnahme und Primär-diagnostik sichere Rückschlüsse auf ein mehrzeitiges Blutungsereignis zulässt. Objektiv betrachtet kann ein Kopfschmerzereignis in der Anamnese nicht gleichgesetzt werden mit einem radiologischen Nachweis der Zunahme des subarachnoidalen Blutes. Vielmehr könnte man ein Kopfschmerzereignis auch als Prodromi einer baldigen Aneurysmaruptur interpretieren.

Lässt man die anamnestizierten Kopfschmerzereignisse unberücksichtigt, so verbleiben insgesamt 10 Patienten (9,6%) mit radiologisch gesicherter Reblutung. Ein Nimodipin- und 9 Magnesiumpatienten ($p=0,024$).

Lässt man auch die iatrogen verursachten Reblutungen außer Acht, verbleiben 3 Patienten mit einer spontanen Reblutung vor Aneurysmaausschaltung in der Magnesium-Gruppe und kein Patient in der Nimodipin-Gruppe ($p=0,255$).

Diskutiert werden kann der stärker blutdrucksenkende Effekt von Nimodipin im Vergleich zu Magnesium, der die Inzidenz der Reblutungen gesenkt haben könnte [34, 171, 227]. Doch angesichts anästhesiologisch invasiver Blutdrucküberwachung nach stationärer Aufnahme und während der Interventionen kann dies die ungleiche Zahl an mehrzeitig

gebluteten Patienten nicht erklären. Ein anderer Diskussionspunkt ist eine mögliche plättchenaggregationshemmende Wirkung von Magnesium, die zu einem erhöhtem Reblutungsrisiko bei Magnesiumpatienten geführt haben könnte. Magnesium steigert nachweislich die Freisetzung von Prostacyclinen aus Endothelzellen und hemmt somit die Plättchenaggregation [127, 148, 150]. Nach einer Subarachnoidalblutung ist die Plättchen hemmende Wirkung des Endothels reduziert [160]. Gerade an der Entwicklung des Vasospasmus nach SAB mag eine gesteigerte Thrombozytenaggregation über eine vermehrte Freisetzung von Thromboxan ursächlich beteiligt sein [45, 161]. Aspirin, als Thrombozytenaggregationshemmer ist in der Lage, auch die durch Oxyhämoglobin verursachte Vasokonstriktion nach SAB, und damit das Auftreten ischämischer Komplikationen zu reduzieren [85, 97]. Dorhout Mees et al. konnten in einer Metaanalyse 12 verschiedener Studien (1981 – 2000) zeigen, dass Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko cerebraler Ischämie durch Vasospasmus reduzieren kann [45]. Allerdings war die Zahl eingeschlossener Patienten zu klein, um definitive Schlussfolgerungen bezüglich Outcome und dem Blutungsrisiko zu ziehen. Das Reblutungs- sowie das postoperative Blutungsrisiko scheint durch die blutverdünnende Medikation nicht wesentlich erhöht zu sein, doch kann es letztlich nicht ausgeschlossen werden.

Ohkuma et al. konnten in einer Studie mit 273 Patienten 37 mal ein mehrzeitiges Blutungsereignis nachweisen (13,6%) [157], wobei sich eine statistisch signifikant höhere Inzidenz der Reblutung innerhalb der ersten zwei Stunden nach Blutung zeigen ließ. Ein anderer Autor schreibt, die höchste Inzidenz von Rerupturen sei in den ersten 6 Stunden nach dem Akutereignis [91]. Als Ursache dafür kann am ehesten das in der frühen Phase nach Ruptur noch fragile Fibrinnetzwerk verantwortlich gemacht werden, das die Rupturstelle bedeckt und sehr empfindlich gegenüber inneren und äußeren Druckschwankungen ist [157]. Daher wird bei Ohkuma et al. als wichtiger Risikofaktor für eine Reblutung ein systolisch arterieller Blutdruck >160mmHg angegeben. Ebenso waren in dieser Studie bei Patienten mit Reblutung signifikant schlechtere klinische Grade bei Aufnahme, sowie ein schlechterer Glasgow Outcome Score festzustellen [157]. In unserer Studie ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen mehrzeitigem Blutungsereignis und dem klinischen Aufnahmegrade WFNS aufzeigen (8 der mehrzeitig gebluteten Patienten (35%) hatten einen schlechten klinischen WFNS-

Grad). In einer dänischen Aneurysmastudie mit über 1000 Patienten, war die Nachblutungsrate in den ersten zwei Wochen bei 11,6% für WFNS I - II und 21,6% für Grad III - V [193].

Die Letalität der Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis betrug in unserer Studie 7 (30%). Bei einer Gesamtlealität von 17 (16%) ist die Letalität bei mehrzeitigem Blutungsereignis deutlich, jedoch nicht signifikant ($p=0,080$) höher. Anderen Literaturangaben zur Folge ist eine erneute Blutung aus einem unversorgten Aneurysma mit einer Letalität von 50 - 70% assoziiert [121]. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied, gutes (GOS 5+4) und schlechtes (GOS 3+2) Outcome betreffend, zwischen Patienten mit mehrzeitigem und einzeitigem Blutungsereignis nachweisen ($p=0,992$).

Bezüglich des Auftretens eines Vasospasmus (asymptomatisch und symptomatisch) bei Patienten mit mehrzeitigem Blutungsereignis war bei unseren Untersuchungen keine signifikant höhere Inzidenz im Vergleich zu einzeitig gebluteten Patienten ersichtlich (Vasospasmus gesamt bei mehrzeitig gebluteten Patienten, $N=14$; $p=0,829$, 8 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus; $p=0,127$, 6 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus; $p=0,406$).

Ohkuma et al. berücksichtigten in ihrer Studie nur Patienten, die eine Reblutung vor Aufnahme in ihrem Zentrum erlitten, was sich entweder in einer neurologischen Verschlechterung, oder, falls in dem auswärtigen Krankenhaus bereits eine CT-Diagnostik durchgeführt wurde, in einer Zunahme des subarachnoidalen Blutes zeigte [157]. Es wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, die bei Aneurysmaausschaltung oder einem endovaskulären Verfahren eine Reblutung erlitten. Somit wurde im Gegensatz zu unserer Studie eine iatrogen verursachte Reblutung ausgeschlossen. Hingegen dürfte sicherlich ein gewisser Unsicherheitsfaktor mitbeteiligt sein bei der Beurteilung einer Reblutung vor primärer CT-Diagnostik nur aufgrund einer neurologischen Verschlechterung, welche sich in einem auswärtigem Krankenhaus oder sogar im Krankenwagen abspielte.

Theoretisch könnte also sowohl eine erhöhte Reblutungsinzidenz als auch eine verminderte Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus durch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Magnesium erklärt werden. Letztendlich ist der

Kenntnisstand in der Literatur und die Fallzahl in unserer Studie zu klein, um eine definitive Aussage machen zu können.

4.4 Laborergebnisse

4.4.1 Magnesiumspiegel

Nach Beginn der intravenösen Magnesiumgabe stieg der Mittelwert für Magnesium im Serum von 0,78 mmol/l ($\pm 0,09$) auf 1,46 mmol/l ($\pm 0,3$) in der Magnesiumgruppe. Das Ziel, den Magnesium Ausgangswert im Serum zu verdoppeln wurde nahezu erreicht, bei signifikanter Differenz zur Nimodipingruppe ($p < 0,001$).

Im Liquor der Magnesiumpatienten konnte im Verlauf eine signifikante Erhöhung des Liquor-Magnesiumspiegels verzeichnet werden (1,02 mmol/l $\pm 0,27$ auf 1,187 mmol/l $\pm 0,197$; $p = 0,043$). Brewer et al. konnten in einer Studie intravenöser Magnesiumtherapie (5g über 30 min.) binnen 4 Stunden nach Beginn eine Erhöhung des Serum-Magnesiumspiegels von über 50% messen, jedoch ohne den Liquor-Magnesiumspiegel signifikant zu verändern [24]. Fuchs-Buder zeigte auf, dass der Serum und Liquor-Magnesiumspiegel bei einmaliger i.v. Bolusgabe von 60 mg/kg MgSO₄ nicht parallel ansteigt, jedoch sich nach 4 Stunden ein signifikant erhöhter Magnesiumspiegel im Liquor einstellt (0,95 mmol/l auf 1,13 mmol/l) [64]. Die Liquorkonzentration von Magnesium ist physiologischerweise höher als die Serumkonzentration [144], was sich auch bei unseren Liquor- und Serumausgangswerten bestätigte. Dies erklärt sich durch einen aktiven Magnesiumtransport über die Blut-Hirn-Schranke. Kapaki et al. führen die erhöhte Liquorkonzentration von Zink, Kupfer und Magnesium bei neurologischen Erkrankungen am ehesten auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zurück [98]. Doch selbst hochdosierte Magnesiumtherapie wie beispielsweise bei Eklampsie vermag die Liquor-Magnesiumkonzentration nur in einem sehr limitierten Grad (11 - 18%) über die physiologische Konzentration anzuheben [144]. Wir konnten einen Anstieg der Liquorkonzentration um 17% nachweisen.

Loch MacDonald et al. konnten bei Untersuchungen an Affen eine signifikante Erhöhung des Liquor-Magnesiumspiegels bei einer MgSO₄-Bolusgabe von 86 mg/kg i.v., gefolgt von einer Infusion mit 28 mg/kg/Tag von 1,3 auf 1,76 mmol/l nachweisen. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Reduktion des angiographisch nachgewiesenen Vasospasmus

im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Autoren spekulierten, dass eine antivasospastisch wirksame Magnesiumkonzentration jenseits des toxischen Bereiches liege. Selbst bei einer Verdoppelung des Liquor-Magnesiumspiegels wurde lediglich eine Zunahme des Arterien durchmessers um 5% erzielt [127].

Van den Bergh et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie und dem Schweregrad der SAB [220]. Bei ihnen fand sich ein gehäuftes Auftreten von Hypomagnesiämie nach Subarachnoidalblutung, die korreliert war mit dem Schweregrad der Blutung im CT, Dauer der Bewusstlosigkeit und dem klinischen Aufnahmeegrad WFNS. Patienten, bei denen sich die Hypomagnesiämie erst zwischen Tag 2 und 12 nach Blutung einstellte, hatten ein höheres Risiko, einen symptomatischen Vasospasmus zu entwickeln. Lampl et al. wiesen auf eine signifikante Relation zwischen dem Magnesiumspiegel im Liquor und dem neurologischen Outcome nach Apoplex hin. So hatten Patienten mit niedrigem Liquor-Magnesiumspiegel ein fünfmal so hohes Risiko, neurologische Defizite nach akutem Schlaganfall zu entwickeln [116]. Doch die Hypomagnesiämie ist ein unspezifischer Parameter, da 81% der Notfallpatienten, z.B. nach Apoplex, Schädel-Hirn-Trauma und Krampfanfall niedrige Serum-Magnesiumspiegel haben. Beim Rattenhirn konnte durch schnellen Magnesiumabfall ein Vasospasmus induziert werden [6]. Durch prophylaktische $MgSO_4$ -Gabe konnte tierexperimentell die posttraumatisch intrazelluläre Abnahme an freiem Magnesium verhindert und ein signifikant verbessertes Outcome erreicht werden [228].

Wir konnten den Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie, dem Schweregrad der Blutung und dem Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus nicht bestätigen. Lediglich 6 Patienten hatten bei Aufnahme einen Serum-Magnesiumspiegel unter 0,65 mmol/l, davon 2 mit schlechtem klinischem Aufnahmeegrad WFNS V, die im Verlauf einen symptomatischen Vasospasmus entwickelten.

4.4.2 Neuronale Marker

NSE und Protein S-100 können als Marker für das Ausmaß neuronaler Schädigung herangezogen werden [122, 130, 181].

Die täglich abgenommenen Marker Protein S-100 und die Neuronenspezifische Enolase NSE im Serum und im Liquor zeigten einige Unterschiede zwischen beiden Studienarmen und WFNS-Subgruppen.

Der Protein S-100 Wert war in der Magnesiumgruppe sowohl im Serum als auch im Liquor leicht, aber nicht signifikant erhöht. Signifikant waren allerdings die Unterschiede bei Protein S-100 im Serum in den jeweiligen Subgruppen WFNS I - III und IV - V.

Ähnlich verhielt es sich bei den NSE-Werten: NSE war im Serum und Liquor der Magnesiumgruppe leicht, aber nicht signifikant höher als in der Nimodipingruppe. Ein signifikanter Unterschied bezüglich NSE Serum und Liquor fand sich lediglich zwischen den Subgruppen WFNS I - III und IV - V der Magnesiumgruppe.

Somit kann Protein S-100 und NSE als indirekter Parameter für neuronale Schädigung herangezogen werden, da sich signifikant höhere Werte bei schlechten klinischen WFNS-Graden zeigen. In einer Schädel-Hirn-Trauma Studie konnte bei Patienten mit schlechtem Outcome (GOS) ein initial erhöhter Protein S-100 Wert gemessen werden, mit einer Abnahme von Tag 1 bis 6 und einem anhaltenden Wiederanstieg ab Tag 6 als Zeichen einer sekundären zerebralen Schädigung [181]. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit gutem Outcome nach initialer Erhöhung des Protein S-100 eine Normalisierung bis Tag 3 oder 4. In einer anderen Studie wurde eine gute Korrelation zwischen erhöhten Protein S-100 Serumwerten, dem GCS bei Aufnahme und dem Outcome nach 6 Monaten bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen aufgezeigt [50]. Allerdings konnte Protein S-100 auch in erhöhten Konzentrationen bei Polytraumen ohne Schädel-Hirn-Beteiligung gefunden werden [8]. Im Tiermodell ließ sich eine Erhöhung von Protein S-100 bei SAB-induziertem Vasospasmus nachweisen [122].

Auch der Verlauf des NSE-Spiegels im Serum kann bei cerebraler Ischämie und intracerebralen Blutungen als Ausmaß cerebraler Schädigung herangezogen werden [14, 130, 198]. Kuroiwa et al. konnten einen signifikant höheren NSE-Spiegel bei Patienten mit einer Fisher III und IV Blutung aufzeigen, ebenso korrelierte der NSE-Spiegel signifikant mit der Größe der Blutung bei Patienten mit hypertensiver

intracerebraler Blutung. In unserer Studie hingegen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Subarachnoidalblutung (Fisher) und dem NSE Serumspiegel feststellen ($p=0,133$). Bei Kuroiwa et al. war keine signifikante Korrelation zwischen NSE, klinischem Aufnahmegrad und Outcome nachweisbar [113].

Wir konnten zwar statistisch signifikant höhere Werte der neuronalen Marker Protein S-100 und NSE bei schlechten klinischen Aufnahmegraden WFNS IV - V ermitteln, eine signifikante Korrelation zum klinischen Outcome GOS ließ sich allerdings nicht aufzeigen.

4.5 Cerebrale Flussgeschwindigkeiten und Inzidenz von Vasospasmus

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,61$) bezüglich der maximalen Dopplerwerte in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalyse WFNS I - III und IV - V zeigte nur geringe aber nicht signifikante Unterschiede ($p=0,441$ in der Nimodipingruppe; $p=0,537$ in der Magnesiumgruppe). Auch der Mittelwert aller Dopplerwerte im Verlauf war in beiden Gruppen praktisch identisch ($p=0,687$).

Der maximale Dopplerwert wurde im Schnitt am Tag 8,5 in der Nimodipin- und am Tag 8 in der Magnesiumgruppe ($p=0,695$) nach Blutung erreicht. Dieser Befund stimmt mit Angaben überein, dass cerebraler Vasospasmus zumeist zwischen dem 6. und 8. Tag nach Blutung auftritt [232]. Ein signifikanter Unterschied der cerebralen Flussgeschwindigkeit an den Verlaufstagen bis Tag 21 konnte weder im Magnesium- noch im Nimodipinarm festgestellt werden. Auch die Subgruppenanalyse WFNS I - III und IV - V ergab keinerlei Unterschiede. Alle Dopplerverlaufskurven steigen kontinuierlich bis Tag 8 – 10 an. Die Dopplerkurven der Patienten mit symptomatischem und asymptomatischem Vasospasmus verlaufen erwartungsgemäß deutlich höher als in den oben genannten Gruppen. Jedoch waren die Unterschiede zwischen Magnesium- und Nimodipinarm nicht signifikant. Die vergleichsweise höheren Dopplerwerte in der Magnesiumgruppe bei symptomatischem Vasospasmus ab Tag 10 im Vergleich zur Nimodipingruppe sind darauf zurückzuführen, dass die Anzahl der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus ($N=8$) kleiner war als in der Nimodipingruppe ($N=14$) und damit die Standardabweichung kontinuierlich zunahm.

Wir konnten bei 61% der Nimodipin- und bei 53% der Magnesiumpatienten erhöhte transkranielle Dopplerflüsse im Sinne eines Vasospasmus feststellen.

Faktoren, die das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus begünstigen und damit das Outcome der Patienten beeinflussen sind: Neurologischer Aufnahmezustand WFNS [115, 183], Fisher III Blutung [21, 61, 84], Alter <50 Jahren [84], Hypoglykämie [32], bereits angiographisch nachweisbarer Vasospasmus, multiple kortikale Infarkte [205], Dauer der Bewusstlosigkeit [86], akuter Hydrozephalus bei Aufnahme, D-Dimere, Fibrinogen [65], langjähriger Nikotinabusus [119] und Hypomagnesiämie [220].

Die Aussage, dass ein schlechter neurologischer Status bei Aufnahme (WFNS) das Auftreten eines Vasospasmus begünstigt, konnten wir nicht bestätigen. Bei schlechten klinischen Graden WFNS IV - V hatten 67% im Verlauf einen Vasospasmus, der in 19% symptomatisch wurde, bei guten klinischen Graden WFNS I – III ließ sich in 50% ein Vasospasmus ($p=0,854$) und in 22,6% ein symptomatischer Vasospasmus diagnostizieren ($p=0,851$).

Einen asymptomatischen Vasospasmus hatten im Nimodipinarm 17 Patienten (33%), davon 8 in der Gruppe WFNS I - III und 9 in der Gruppe WFNS IV - V ($p=0,673$). Im Magnesiumarm blieben 20 Patienten (38%) bei dopplersonographischem Vasospasmus asymptomatisch, 9 in Gruppe WFNS I - III und 11 in Gruppe IV - V ($p=0,287$). Somit war diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ($p=0,792$), sowie zwischen den Subgruppen nachweisbar. Auch bei der getrennten Auswertung der guten und schlechte klinischen Grade konnte in beiden Studienarmen keine signifikante Differenz aufgezeigt werden (WFNS I - III: 8 Nimodipin- vs. 9 Mg-Patienten, $p=0,8$; WFNS IV - V: 9 Nimodipin- vs. 11 Magnesium-Patienten, $p=0,786$).

Je 5 Patienten in beiden Studiengruppen erfüllten die Kriterien eines zerebralen Vasospasmus, waren aber bei persistierendem GCS 3 neurologisch nicht beurteilbar und es konnte somit keine Aussage über eine sekundäre klinische Verschlechterung gemacht werden.

Symptomatisch im Sinne einer sekundären klinischen Verschlechterung bei dopplersonographischem Vasospasmus wurden insgesamt 22 Patienten (21%). 14 Patienten (27%) wurden im Nimodipinarm symptomatisch, 9 in der Gruppe mit WFNS I - III und 5 mit WFNS IV - V ($p=0,847$). Hingegen nur 8 Patienten (15%) im

Magnesiumarm, davon 5 Patienten mit WFNS I - III und 3 mit WFNS IV - V; ($p=0,705$). Diese Zahlen zeigen ein leicht vermindertes Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus in der Magnesiumgruppe. Auch wenn der Unterschied nicht statistisch signifikant ist ($p=0,193$), so lässt sich zumindest ein Trend zu einer leicht verminderten Inzidenz eines symptomatischen Vasospasmus durch die Magnesiumtherapie erkennen, gerade auch angesichts der signifikant höheren Inzidenz an mehrzeitigen Blutungsereignissen im Magnesiumarm.

Angiographisch lässt sich bei bis zu 70% der Patienten in den ersten 7 Tagen nach Blutung ein Vasospasmus diagnostizieren, doch nur bei 20 – 30% wird dieser Vasospasmus auch symptomatisch [101, 233]. Proust et al. konnten bei 460 SAB-Patienten in 38,5% einen angiographischen Vasospasmus feststellen, in 15,6% einen symptomatischen Vasospasmus und in 4,7% einen durch Vasospasmus induzierten Infarkt [177]. Hoh et al. untersuchten 515 SAB-Patienten entsprechend operativer oder endovaskulärer Versorgung bezüglich der Inzidenz von Vasospasmus und Outcome. 63% der operierten Patienten erlitten einen Vasospasmus, der bei 28% symptomatisch wurde. In der Gruppe endovaskulär versorgter Patienten betrug die Inzidenz von Vasospasmus 54%, von symptomatischem Vasospasmus 33% [84].

In unserer Studie wurde bei 57% ein Vasospasmus diagnostiziert, der nur bei 21% symptomatisch wurde.

Gerade der klinisch symptomatische Vasospasmus ist die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten, die das initiale Blutungsereignis überlebt haben [101]. Auch das Auftreten eines Vasospasmus, ungeachtet der klinischen Symptomatik, wurde im Magnesiumarm etwas seltener beobachtet (28 Magnesiumpatienten versus 31 Nimodipinpatienten).

Brewer et al. konnten bei SAB-Patienten, die entweder Magnesium oder ein Placebo zusätzlich zur Standardtherapie mit Nimodipin erhielten und in regelmäßigen Abständen nach SAB dopplersonographisch untersucht wurden, keinen signifikanten Unterschied in den Flusswerten der Art. cerebri media nachweisen [25]. Doch wurden in dieser Studie weit geringere Patientenzahlen untersucht und zudem Magnesium zusätzlich zu Nimodipin verabreicht.

Chia et al. zeigten in ihrer Studie, dass 7 von 10 SAB-Patienten, die nicht mit Magnesium behandelt wurden, einen cerebralen Vasospasmus entwickelten und interventionspflichtig mit intraarteriellem Papaverin behandelt wurden, wohingegen nur 2 von 13 Patienten, die intravenös Magnesium erhalten hatten, einen Vasospasmus erlitten. Dieses Ergebnis bestätigt den positiven Effekt von Magnesium zur Vasospasmusprävention [34].

R.L. MacDonald et al. untersuchten im Affenmodell den Einfluss einer intravenösen Magnesiumtherapie auf den angiographisch nachweisbaren Vasospasmus. Es zeigte sich im Verlauf eine Dilatation der Art. carotis interna und der Art. basilaris im Vergleich zur Kontrollgruppe, allerdings waren die untersuchten Ergebnisse nicht signifikant [127]. Daraus schließen die Autoren, dass die antivasospastische Potenz von Magnesium dosisabhängig und erst im toxischen Bereich seinen Maximaleffekt besitzt. Anhand der Studienergebnisse könne jedoch der neuroprotektive Nutzen von Magnesium nicht widerlegt werden. Vielmehr vermag es durch Dilatation kleiner Arterien oder Kollateralkreisläufe zum verbesserten Outcome beizutragen [127]. Ram et al. konnten tierexperimentell aufzeigen, dass sich die nach intrazisternaler Blutinjektion spastischen Gefäße durch eine intravenöse Magnesiumtherapie wieder auf 75% des Ausgangswertes erweiterten ($p < 0,0001$). Topische Magnesiumapplikation führte zu einer Vasodilatation auf 150% des Ausgangswertes sowohl in der SAB- als auch in der Kontrollgruppe [185]. Diese Beobachtung bestätigt die antivasospastische Potenz von Magnesium auch im Liquorkompartiment. Doch gerade dort wird eine signifikante Magnesiumerhöhung nur schwerlich und langsam erreicht, was wir in unserer Studie bestätigen konnten.

Proust et al. konnten zeigen, dass die diagnostische Sensitivität der transkraniellen Dopplersonographie für Vasospasmus der Art. cerebri media (MCA) 83,6%, 66,6% für die Art. carotis interna (ICA) und 40,6% für die Art. communicans anterior (AcomA) betrug. Die diagnostische Spezifität für alle drei Lokalisationen war zwischen 88,6% und 97,6%. Somit erwies sich die TCD als hochspezifische Untersuchungsmethode bei Vasospasmus, die aber mit steigender Entfernung vom M1-Segment der MCA an Sensitivität abnahm [177]. Spasmen kleiner cerebraler Arterien können hingegen angiographisch besser nachgewiesen werden, wobei in seltenen Fällen durch das

Kontrastmittel Spasmen ausgelöst werden können [10]. Suarez et al. beschrieben die transkranielle Dopplersonographie als ebenso sensitiv bei der Entdeckung eines Vasospasmus wie die cerebrale Angiographie, vor allem im Bereich der Art. cerebri media und Art. carotis interna [208].

Für die tägliche Kontrolluntersuchung eignet sich jedoch die transkranielle Dopplersonographie im Vergleich zur Angiographie besser, da sie komplikationslos, nichtinvasiv, kostengünstig und beliebig oft wiederholbar ist [95, 133, 187]. Die größte Reliabilität hat aufgrund der anatomischen Lage und des Winkels zum Schallkopf die proximale MCA (M1-Segment), die in einer Tiefe von 50-60 mm geschallt werden sollte. Ein isolierter distaler Spasmus (M2 und M3-Segment) ist extrem selten [125].

Mascia et al. konnten zeigen, dass die neurologische Verschlechterung durch Vasospasmus im Mittel am Tag 6,5 nach Blutung auftrat, die TCD-Werte aber schon am Tag 4 signifikant erhöht waren. Somit kann der transkraniellen Dopplersonographie ein prädiktiver Wert für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus zugesprochen werden [133, 216]. In unserer Studie ließ sich bei den Patienten mit symptomatischem Vasospasmus im Mittel eine um 1,4 Tage vorhergehende Erhöhung der Dopplerflüsse vor dem Auftreten der Symptomatik nachweisen. In der Magnesiumgruppe war das Zeitintervall signifikant länger als in der Nimodipingruppe ($p=0,034$).

Aaslid et al. beschreiben die hämodynamischen Veränderungen bei zerebralem Vasospasmus [1]: Tritt ein Vasospasmus auf, kann durch Kollateralen des Circulus Willisii einer Ischämie entgegengewirkt werden, wenn der Spasmus in proximalen Gefäßabschnitten auftritt. Sieht man menschliche Gefäße als starre Röhren mit laminarer Strömung an, so würde sich der Druckabfall hinter einem spastischen Gefäßabschnitt anhand der Gleichung von Bernoulli und Hagen-Poiseuille berechnen lassen. Die Abnahme des Durchmessers eines Gefäßes bewirkt eine Druckdifferenz, die umgekehrt proportional der vierten Potenz des Durchmessers ist. Die messbare Flussgeschwindigkeit in spastischen Gefäßen ist umgekehrt proportional zum Quadrat des Durchmessers. Es wurden experimentelle Untersuchungen in den Blutdruckbereichen von 80, 100 und 140 mmHg durchgeführt, gemäß den hypotonen präoperativen Verhältnissen, um eine Reruptur zu verhindern, bzw. normotonen und hypertonen Verhältnissen einer Triple-H Therapie. Bei Normotension von 100 mmHg und einem Gefäßdurchmesser von 2 mm, was einem Stenosegrad von weniger als 50%

entspricht, beträgt die Flowreduktion 10%. Hingegen wird bei Hypertension selbst bei einem Gefäßdurchmesser von 1,45 mm die Flowreduktion mit weniger als 10% gut toleriert, wohingegen bei Normotension eine Flowreduktion von ca. 40%, und bei Hypotension von 60% gemessen werden, was mit den klinischen Symptomen einer Ischämie einhergeht. Diese physikalischen Beobachtungen sprechen für eine Berechtigung der Triple-H Therapie.

Um die bei Triple-H Therapie dopplersonographisch zu hoch gemessenen MCA-Werte zu relativieren, sollte der Quotient der Flussgeschwindigkeit der MCA und der ipsilateralen extrakraniellen ICA gebildet werden (Lindegard-Index) [1, 124, 125, 216]. In unserer Studie war das Kriterium eines Vasospasmus erfüllt, wenn dopplersonographische Flussgeschwindigkeiten über 140 cm/sec. oder ein Anstieg über 40 cm/sec. in 24h gemessen wurden unter Berücksichtigung eines Lindegard-Index $MCA/ICA_{ext.} > 4$.

Von prognostischer Relevanz für das Auftreten eines Vasospasmus und daraus entstehender Morbidität und Mortalität ist auch die Menge und Lokalisation der Blutung im CCT [61]. In unserer Studie konnte von 62 Patienten mit Fisher III Blutungen (Bild 3) bei 36 (58%) ein dopplersonographischer Vasospasmus diagnostiziert werden. Bei 21 Patienten (34%) blieb der Vasospasmus asymptomatisch, jedoch 15 Patienten (24%) hatten einen symptomatischen Vasospasmus. In unserer Studie war keine signifikant höhere Inzidenz von dopplersonographischem ($p=0,911$) und symptomatischem Vasospasmus ($p=0,444$) bei Fisher III Blutungen im Vergleich zu Fisher II Blutungen nachweisbar. Im Gegensatz dazu bestand bei Fisher et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grad III Blutungen und dem Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus bei 24 untersuchten Patienten [61].



Bild 3: Computertomographie des Schädels: Subarachnoidalblutung Fisher III

Friedman et al. führten bei 40 SAB-Patienten, bei denen innerhalb von 72h eine Fisher III Blutung nachgewiesen, wurde eine computergesteuerte Quantifizierung des Blutvolumens und der Lokalisation durch [62, 210, 222]. Sie konnten zeigen, dass intraparenchymatöse und intraventrikuläre Blutungsanteile nicht mit symptomatischem Vasospasmus korreliert waren. Dagegen war ein symptomatischer Vasospasmus hochsignifikant assoziiert bei zisternalen Blutvolumina. Mittels Software konnte eine sehr genaue Volumenbestimmung durchgeführt werden. Patienten mit $>20 \text{ cm}^3$ Blut in den basalen Zisternen entwickelten alle einen symptomatischen Vasospasmus. Signifikant war auch der Zusammenhang zwischen Vasospasmus im Anteriorstromgebiet und Blutungsanteilen im Interhemisphärenspalt, im Media-Stromgebiet mit Blut in der Sylvischen Fissur und im Posteriorggebiet mit Blutungen im Bereich der Zisterna ambiens. 15 von 27 Patienten mit zisternalen Blutungsanteilen $<20 \text{ cm}^3$ entwickelten einen symptomatischen Vasospasmus. Zisternale Blutungsanteile sind von relevanter Bedeutung bei der Vorhersage eines Vasospasmus, da die großen Arterien die Zisternen durchziehen und damit dem subarachnoidalen Blut ausgesetzt sind [62]. Claassen et al. kritisierten an der Fisher-Graduierung, dass bei einer Fisher III

Blutung nur zisternale Blutmengen in Betracht gezogen werden, nicht jedoch intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutungsanteile (Fisher IV). Doch gerade zisternale Tamponade und Blut in den beiden Seitenventrikeln sei ein Risikofaktor für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus und das Risiko sei additiv [38]. Sie postulierten eine neue erweiterte SAB-Klassifizierung anhand der Blutungsverteilung im CT (Tab. 16):

Grad	Kriterien
0	Kein Blutungsnachweis im CT
1	Minimale/dünne SAB, ohne Ventrikelblutung
2	Minimale/dünne SAB, mit Ventrikelblutung
3	Zisternale Tamponade, ohne Ventrikelblutung
4	Zisternale Tamponade, mit Ventrikelblutung

Tabelle 16: Claassen Klassifizierung der SAB [38]

Anhand dieser Klassifizierung ermittelten sie das höchste Risiko für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus (40%) sowie für zerebralen Infarkt (28%) bei Grad IV Blutungen. Hingegen ein niedrigeres Risiko für symptomatischen Vasospasmus (19%) und zerebralen Infarkt (12%) bei Grad III Blutungen, was der Fisher III Blutung entspricht [38]. Woertgen et al. relativierten jedoch die Claassen-Einteilung [240]. Die Fisher- (Fisher III), sowie die Claassen Einteilung (Claassen IV) korrelierten signifikant mit dem Auftreten von symptomatischem Vasospasmus bei 28,5% von 292 untersuchten SAB-Patienten. Die höchste Korrelation konnte allerdings bei der weit verbreiteten Fisher-Graduierung nachgewiesen werden, so dass keine zusätzliche Information aus der Claassen Einteilung gewonnen werden kann [240].

Reilly et al. untersuchten 4 CT Parameter bezüglich der Inzidenz des Vasospasmus: CT-Graduierung nach Fisher, initiales Blutvolumen, initiale Dichte des subarachnoidalen Blutes, („Hounsfield Einheiten“) und Prozentsatz des täglich sich auflösenden Blutes [188]. Selbst Patienten mit großem Blutvolumen entwickelten nicht zwangsläufig einen Vasospasmus, sofern sich das Blut schnell aufgelöst hat. Hingegen entwickelten einige Patienten mit geringen Blutvolumina aber nur langsamer Resorption des Blutes einen Vasospasmus. Reilly et al. kamen zu dem Schluss, dass sowohl das initiale

Blutvolumen als auch die Resorption des Blutes eine große Rolle bei der Entstehung des Vasospasmus spielen [188]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Tanaka et al., die bei 16 operativ versorgten SAB-Patienten mit postoperativ residualen Blutresten einen symptomatischen Vasospasmus diagnostizieren konnten. Bei 57 Patienten ohne postoperative Blutresiduen im Subarachnoidalraum war kein Vasospasmus nachweisbar [211].

Ein Kritikpunkt der Fisher-Graduierung, die bereits 1980 eingeführt wurde ist sicherlich die deutlich schlechtere Auflösung der damals verwendeten Computertomographen der 70er Jahre (Bild 4 und 5). Die Sensitivität für den Nachweis cerebralen Blutes ist seit damals deutlich besser geworden. Bei vielen Anfang der 80er Jahre diagnostizierten Fisher I Blutungen (kein Blutungsnachweis im CCT) wäre mit den heutzutage hochauflösenden CT-Geräten Blut in den basalen Zisternen nachzuweisen.

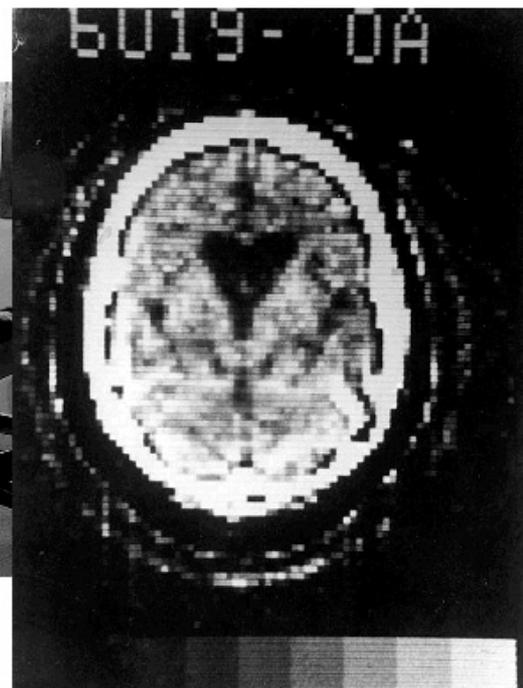
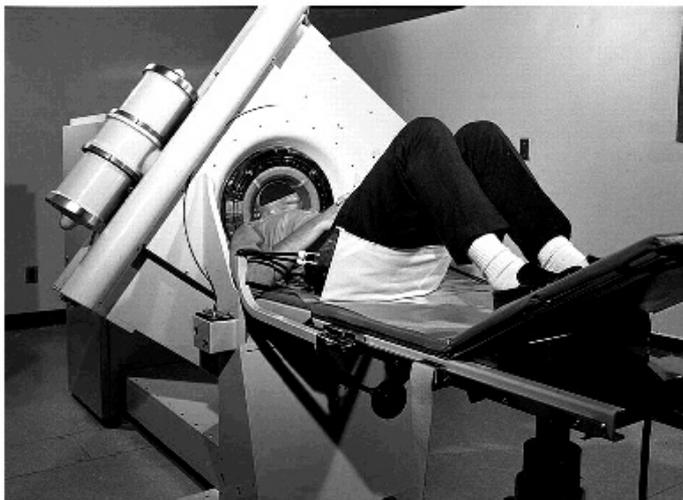


Bild 4: *Abbildung eines EMI CT-Gerätes von 1973*

Bild 5: *Röntgenfilm eines damaligen CCTs*

4.6 Cerebrale Infarkte

Bezüglich der Inzidenz eines cerebralen Infarktes, konnten keinerlei signifikante Unterschiede in beiden Studiengruppen festgestellt werden. 14 Infarkte (27%) im Nimodipin- und 13 Infarkte (25%) im Magnesiumarm. Diagnostiziert wurden die Infarkte computertomographisch oder kernspintomographisch. Von insgesamt 22 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus wurde bei 13 (59%) ein zerebraler Infarkt diagnostiziert. 50% der Nimodipinpatienten mit symptomatischem Vasospasmus und 75% der Magnesiumpatienten mit symptomatischem Vasospasmus erlitten einen zerebralen Infarkt. Das entspricht Angaben in der Literatur, die besagen, dass trotz intensiver Therapie bis zu 50% der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebrale Infarkte entwickeln [134]. In einer anderen Literaturangabe ist die Inzidenz von zerebralen Infarkten niedriger (27 - 31%) [187]. Von 460 SAB-Patienten konnte bei 177 (38,5%) ein angiographischer Vasospasmus nachgewiesen werden, bei 72 (15,6%) ein symptomatischer Vasospasmus und bei 22 (4,7%) ein durch Vasospasmus induzierter Infarkt [177]. Das heißt, in dieser Arbeit entwickelten 30,5% der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus einen zerebralen Infarkt.

Wir konnten in der Magnesiumgruppe eine geringere Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus nachweisen, jedoch bei einem höheren Prozentsatz von daraus resultierenden cerebralen Infarkten. Darum stellten wir uns die Frage, ob nicht im Falle des Eintretens eines symptomatischen Vasospasmus bei Magnesiumtherapie ein höheres Risiko für einen zerebralen Infarkt besteht. Doch gerade diese Aussage ist sicherlich bei nur 8 symptomatischen Vasospasmen in der Magnesiumgruppe nicht statistisch zu untermauern.

Bei insgesamt 8 Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus bei persistierendem GCS 3 (N=10) trat ein zerebraler Infarkt auf. Jeweils 3 Patienten in beiden Gruppen hatten ein Infarktgeschehen ohne Dopplerkorrelation.

Shimoda et al. untersuchten die Inzidenz des spasmusbedingten Infarktes bei 125 SAB-Patienten mit bzw. ohne symptomatischen Vasospasmus anhand der Kernspintomographie [205]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass von 125 Patienten 48 (38%) einen symptomatischen Vasospasmus entwickelten. Die Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus und neu aufgetretenem Infarkt im MRT war bei 43 (34%) Patienten

nachweisbar. Nur 5 Patienten (4%) erlitten einen symptomatischen Vasospasmus ohne neu aufgetretenen Infarkt. Andererseits ließ sich bei 29 Patienten (23%) ein Infarkt im MRT diagnostizieren, jedoch ohne eine Symptomatik (asymptomatischer Infarkt). Bei 48 Patienten (38%) konnte weder ein symptomatischer Vasospasmus noch ein Infarkt nachgewiesen werden. Die Inzidenz des angiographischen Vasospasmus lag bei 44% (55 von 125 Patienten), von denen das MRT in 85% der Fälle (47 Patienten) einen Infarkt aufzeigen konnte [205]. Des Weiteren konnte in dieser Studie mit statistischer Signifikanz belegt werden, dass ein symptomatischer Infarkt vor allem bei multipler und kortikaler Ischämie sowie bei Beteiligung der Capsula interna und des Thalamus eintrat, wobei Ischämien in der Region des Claustrum und des Putamens meist asymptomatisch blieben [159, 205].

4.7 Nebenwirkungen der Studienmedikation

Nebenwirkungen im Sinne eines Blutdruckabfalls wurde im Magnesiumarm (2 Patienten, 3,8%) deutlich seltener als im Nimodipinarm (6 Patienten, 11,8%) verzeichnet ($p=0,246$). Andere Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie wurden nicht beobachtet. Wir konnten damit die gute Verträglichkeit und die sichere Anwendung von Magnesium bestätigen [21, 146, 185, 227]. Bei Nimodipin scheint der blutdrucksenkende Effekt häufiger zu sein, der das Outcome bei zerebraler Ischämie sogar verschlechtern kann [24].

4.8 Outcome

4.8.1 Gesamtkollektiv

Einen letalen Ausgang hatten 17 SAB-Patienten (16%) in unserer Studie. Literaturangaben zufolge liegt die Gesamtmortalität der SAB bei ca. 50% [87]. 10% aller Patienten versterben jedoch bereits vor Erreichen der Klinik. 20 - 30% Mortalität von denen, die eine Klinik erreichen [28, 92]. In beiden Gruppen erreichten 55% ein gutes Outcome (GOS 5+4). 7 (14%) Nimodipin- und 10 (19%) Magnesiumpatienten sind verstorben (GOS 1). Somit konnte weder in Bezug auf gutes und schlechtes Outcome ($p=0,883$), noch in Bezug auf Letalität ($p=0,657$) ein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Studiengruppen nachgewiesen werden, bei einem Median von jeweils 4 ($p=0,807$). Diese Ergebnis spricht für die gute neuroprotektive Wirkung von Magnesium,

selbst wenn wir kein signifikant besseres Outcome der Magnesiumgruppe erzielen konnten, gerade auch in Hinblick auf die deutlich höhere Reblutungsinzidenz in der Magnesiumgruppe.

In einer prospektiv randomisierten Studie mit 40 SAB-Patienten, in der Magnesium versus ein Plazebo verabreicht wurde, konnte Veyna et al. einen positiven Trend bei den mit Magnesium therapierten Patienten bezüglich eines besseren Outcomes 3 Monate nach Blutung aufzeigen. Dopplersonographische Flussgeschwindigkeiten und Inzidenz von Vasospasmus waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich [227].

Bei Patienten mit akutem Apoplex, die mit intravenösem Magnesiumsulfat therapiert wurden, konnten Muir und Lee in einer randomisierten Plazebo kontrollierten Doppel Blind Studie ein verbessertes Outcome mit einer Reduktion von Mortalität und Morbidität von 10% verzeichnen [146, 147].

4.8.2 Subgruppen WFNS I - III und IV - V

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen ergaben sich deutliche Unterschiede in Bezug auf das Outcome. Von insgesamt 62 Patienten mit gutem klinischem Aufnahmezustand WFNS I - III hatten 77% ein gutes (GOS 5+4) und 18% ein schlechtes Outcome (GOS 3+2). Von den 42 Patienten mit schlechtem Aufnahmezustand WFNS IV - V hatten nur 21% ein gutes und 45% ein schlechtes Outcome ($p < 0,001$). Statistisch signifikant war ebenso die Letalität von 5% bei klinisch guten Graden und 33% bei schlechten Graden ($p < 0,001$).

Daraus wird ersichtlich, dass der neurologische Aufnahmezustand eine wichtige prognostische Rolle bezüglich des Outcomes der Patienten mit SAB spielt [115, 183].

4.8.3 Asymptomatischer und symptomatischer Vasospasmus

Von 22 Patienten mit symptomatischem Vasospasmus erreichten 10 (45%) ein gutes, 7 (32%) ein schlechtes Outcome und 5 (23%) sind verstorben.

Statistisch signifikante Unterschiede im Outcome der Nimodipin- und Magnesiumgruppe konnten wir bei Patienten mit symptomatischem Vasospasmus nicht verzeichnen. Auch

die Auswertung des Outcomes der Patienten mit asymptomatischem Vasospasmus ergab keine signifikanten Differenzen.

Die Letalität bei diagnostiziertem Vasospasmus war in der Magnesium-Gruppe leicht, jedoch nicht signifikant erhöht (8 Magnesium- und 5 Nimodipinpatienten, $p=0,403$). Hingegen hatten im Nimodipinarm 13, im Magnesiumarm nur 7 Patienten einen GOS 2 und 3. In beiden Studiengruppen erreichten je 13 Patienten trotz dopplersonographisch nachgewiesenem Vasospasmus ein gutes Outcome.

Die Letalität bei diagnostiziertem Vasospasmus betrug in unserer Studie 22%. Bezogen auf das Gesamtkollektiv sind 12,5% der SAB Patienten an Vasospasmus verstorben. Laut Literatur führt der zerebrale Vasospasmus in 7% der SAB-Patienten zu einem irreversiblen neurologischen Schaden und in weiteren 7% sogar zum Tode [101]. Bei Hoh et al. werden als unabhängige prognostische Faktoren für ein schlechtes Outcome nach SAB ein Alter >50 Jahre, Fisher III Blutungen, Hunt and Hess IV und V und symptomatischer Vasospasmus angegeben. Unabhängige prognostische Kriterien für Mortalität sind ein Alter > 50 Jahren, Hunt and Hess IV und V und symptomatischer Vasospasmus [84].

4.8.4 Outcome nach der Fisher-Graduierung

Wir konnten ein signifikant schlechteres Outcome bei Fisher III Blutungen im Vergleich zu Fisher II Blutungen aufzeigen ($p=0,014$). Ebenso ließ sich eine erhöhte, wenn auch nicht signifikant höhere Mortalität ($p=0,078$) bei Fisher III Blutungen nachweisen, was der Literatur entspricht, die besagt, dass Fisher III Blutungen mit einer hohen Inzidenz an symptomatischem Vasospasmus und damit auch mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen [21, 61, 84]. In unserer Studie konnten wir jedoch keine signifikant höhere Inzidenz von symptomatischem Vasospasmus bei Fisher III Blutungen feststellen ($p=0,444$). Von den 7 Patienten mit Fisher IV Blutungen erlitten alle ein schlechtes Outcome.

4.8.5 Outcome bei operativer und endovaskulärer Versorgung

Bezüglich der unterschiedlichen Therapien zur Aneurysmaausschaltung ließ sich kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen operativem und endovaskulärem Vorgehen nachweisen. 55% der endovaskulär und 58% der operativ versorgten Patienten hatten ein gutes Outcome, 27% der gecoilten und 29% der geclippten Patienten hatten ein schlechtes Outcome ($p=0,809$). 18% der endovaskulär und 13% der operativ versorgten Patienten sind verstorben ($p=0,77$).

Hoh et al. untersuchten 515 SAB-Patienten bezüglich der Inzidenz von asymptomatischem und symptomatischem Vasospasmus und Outcome. Sie konnten bei guten klinischen Graden (Hunt and Hess I - III) ein signifikant besseres Outcome und niedrigere Mortalität bei operativ versorgten Aneurysmen nachweisen, allerdings ohne signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Vasospasmus. Bei schlechten klinischen Graden (Hunt and Hess IV und V) war kein Unterschied im Outcome zwischen operativ und endovaskulär versorgten Patienten ersichtlich [84]. Ähnliche Ergebnisse beschrieben auch Rabinstein et al., die 415 Patienten diesbezüglich untersuchten und kein signifikant unterschiedliches Outcome in einer der beiden Behandlungsgruppen feststellen konnten [184].

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiv randomisierten Studie konnte bestätigt werden, dass Magnesium als Vasospasmusprophylaxe eine gut verträgliche, kostengünstige und ebenso wirksame Alternative wie das Standardmedikament Nimodipin darstellt. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des transkraniellen Dopplerverlaufes, des Outcomes und des Auftretens eines zerebralen Infarktes nachweisen. Vielmehr bestanden die Vorteile der Magnesiumtherapie in einer geringeren Häufigkeit von Nebenwirkungen. Es konnte ebenfalls eine geringere Inzidenz symptomatischer Vasospasmen im Magnesiumarm festgestellt werden, die allerdings nicht statistisch signifikant war und nur als positiver Trend verzeichnet werden konnte. Trotz signifikant häufiger aufgetretenen mehrzeitigen Blutungsereignissen in der Magnesiumgruppe ließ sich ein gleiches Outcome, gleiche Dopplerverläufe und sogar eine geringere Inzidenz symptomatischer Vasospasmen erzielen. Um die Wirksamkeit der intravenösen Magnesiumtherapie bei Vasospasmus weiter zu untersuchen, wäre eine Multizenterstudie mit höheren Fallzahlen und Erfassung der Langzeitergebnisse erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaslid R: Hemodynamics of Cerebrovascular Spasm. **Acta Neurochir** 72: 47-57, 1999
2. Afshar JKB, Pluta RM, Book RJ: Effect of Intracarotid Nitric Oxide on Primate Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 83: 118-122, 1995
3. Akopov S, Sercombe R, Seylaz J: Cerebrovascular reactivity: Role of endothelium/platelet/leukocyte interactions. **Cerebrovasc Brain Metab Rev** 8:11–94, 1996.
4. Alborch E, Salom J, Perales A, Torregrosa G, Miranda FJ, Alabade JA, Jover T: Comparison of the Anticonstrictor Action of Dihydropyridines (Nimodipine and Nicardipine) and Mg in isolated Cerebral Arteries. **Eur J Pharm** 229, 83-89,1993
5. Altura BM, Altura BT: Pharmacologic Inhibition of Cerebral Vasospasm in Ischemia, Hallocinogen Ingestion, and Hypomagnesemia: Barbiturates, Calcium Antagonists, and Magnesium. **Am J Emerg Med** 2:180-190, 1983
6. Altura BT, Altura BM: Interactions of Mg and K on cerebral vessels - aspects in view of stroke. Review of present status and new findings. **Magnesium** 3:195-211, 1984
7. Altura BT, Altura BM: The Role of Magnesium in Etiology of Strokes and Cerebrovasospasm. Magnesium. **Exp Clin Res** 1: 277-291, 1982
8. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G: High Serum S100B Levels for Trauma Patients without Head Injuries. **Neurosurgery** 48:1255–1260, 2001
9. Arsenian MA: Magnesium and Cardiovascular Disease. **Prog Cardiovasc Dis** 35:271-310, 1993
10. Arslantas A, Gucuyener D, Uzuner N, Cosan E, Durmaz R, Atasoy MA, Ozdemir G, Tel E: Assessment of Cerebral Blood Flow Velocities in Pre and Post Angiographic States with transcranial Doppler. **Neurology India** 50: 459-61, 2002
11. Asano T, Sano K: Pathogenetic role of no-reflow phenomenon in experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. **J Neurosurg** 46:454–466, 1977.

12. Asano T, Takakura K, Sano K, Kikuchi H, Nagai H, Saito I, Tamura A, Ochiai C, Sasaki T: Effekt of a Hydroxyl Radical Scavenger on Delayed Ischemic Neurological Deficits Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 84:792-803, 1996
13. Barker FG II, Ogilvy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. **J Neurosurg** 84:405–414, 1996.
14. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH: Neuron specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. **Brain Res.** 623:77-82, 1993
15. Bavbek M, Polin R, Kwan A, Arthur AS, Kassell NF, Lee KS: Monoclonal antibodies against ICAM-1 and CD18 attenuate cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. **Stroke** 29:1930–1936,1998
16. Bayliss WM: On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. **J Physiol** (Lond) 28:220–231, 1902.
17. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL III, Vallabhajosyula P: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** 42:352–360, 1998.
18. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC: A Comparison of Magnesium Sulfate for the Prevention of Eclampsia. **N Engl J Med**, 348: 304-11, 2003
19. Benoit BG, Wortzman G: Traumatic cerebral Aneurysms: Clinical Features and Natural History. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 36: 127-138, 1973
20. Biller J, Toffol GJ, Kassell NF, Adams HP, Beck DW, Boarini DJ: Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Young Adults. **J Neurosurgery** 21: 664-7, 1988 in Greenberg MS: Handbook of Neurosurgery
21. Boet R, Mee E: Magnesium Sulfate in the Management of Patients with Fisher III Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study **Neurosurgery** 47: 602-607, 2000
22. Bolton TB, Lang RJ, Takewaki T: Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery. **J Physiol** (Lond) 351: 549–572, 1984.
23. Bonita R: Cigarette smoking, Hypertension and the risk of Subarachnid Hemorrhage: A Population-Based Case-Control Study. **Stroke** 17: 831-35, 1986

24. Brewer RP, Parra A, Borel CO, Hopkins MB, Reynolds JD: Intravenous magnesium sulfate does not increase ventricular CSF ionized magnesium concentration of patients with intracranial hypertension. **Clin Neuropharmacol** 24: 341-5, 2001
25. Brewer RP, Parra A, Lynch J, Chilukuri V, Borel CO: Cerebral Blood Flow Velocity Response to Magnesium Sulfate in Patients After Subarachnoid Hemorrhage. **J of Neurosurgical Anesthesiology** 13: 202-206, 2001
26. Brian JE, Faraci FM, Heistad DD: Recent Insights into the Regulation of Cerebral Circulation. **Clin ExpPharm Phys** 23: 449-57, 1996
27. Brilstra EH, Rinkel GJ van der Graf Y: Treatment of Intracranial Aneurysms by Embolisation with Coils: A Systemic Review. **Stroke** 30: 470-476, 1999
28. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: Initial and Recurrent Bleeding are the Major Causes of Death Following Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke** 25: 1342-1347, 1994
29. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Miller R, Huster G: Intracerebral Hemorrhage More Than Twice as Common as Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 78: 188-91, 1993
30. Butler WE, Peterson JW, Zervas NT, Morgan KG: Intracellular Calcium, Myosin Light Chain Phosphorylation, and Contractile Force in Experimental Cerebral Vasospasm. **Neurosurgery** 38: 781-788, 1996
31. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ: Five Year Experience in Using Coil Embolisation for Ruptured Intracranial Aneurysms: Outcomes and Incidence of Late Rebleeding. **J Neurosurg** 90: 656-63, 1999
32. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 30:1402–1408, 1999.
33. Chen G, Suzuki H, Weston AH: Acetylcholine releases endotheliumderived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. **Br J Pharmacol** 95:1165–1174, 1988.
34. Chia R.Y, Hughes R.S., Morgan M.K.: Magnesium: a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Clinical Neuroscience** 9, 279-81, 2002

35. Choi DW, Lobner D, Dugan LL: Glutamate receptor-mediated neuronal death in the ischemic brain, in: Hsu CY (ed): Ischemic stroke: From basic mechanisms to new drug development. **Monogr Clin Neurosci**. 16. Basel, Karger: 2-13, 1998
36. Choi DW: Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. **Trends Neurosci** 18:58–60, 1995
37. Chow M, Dumont AS, Kassell N: Endothelin Receptor Antagonists and Cerebral Vasospasm: An Update. **Neurosurgery** 51: 1333-1342, 2002
38. Claassen J, Bernardini G. L., Kreiter K., Bates J., Du Y. E., Copeland D., Connolly S., Mayer S.: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage; the Fisher scale revisited. **Stroke** 32: 2012-2020, 2001
39. Clare C, Barrow D: Infectious Intracranial Aneurysms. **Neurosurg Clin N Am** 3: 551-566, 1992
40. Clozel M, Watanabe H: BQ-123, a peptidic endothelin ET_A receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. **Life Sci** 52:825–834, 1992.
41. Cook DA: Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. **Pharmacol Ther** 66:259–284, 1995.
42. Dacey RG Jr, Duling BR: A study of rat intracerebral arterioles: Methods, morphology, and reactivity. **Am J Physiol** 243:H598– H606, 1982.
43. Davies PF, Barbee KA, Volin MV, Robotewskyj A, Chen J, Joseph L, Griem ML, Wernick MN, Jacobs E, Polacek DC, DePaola N, Barakat AI: Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. **Annu Rev Physiol** 59:527–549, 1997.
44. Dietrich HH, Dacey RG: Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm. **Neurosurgery** 46: 517-530, 2000.
45. Dorhout Mees S, Rinkel G, Hop JW, Algra A, van Gijn J: Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 34: 2285-2289, 2003
46. Drake C G: Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. **J Neurosurg** 68: 985-6, 1988
47. Dumont A, Chow M, Kassell NF.: Vasospasm. **J Neurosurg** 96:985–987, 2002

48. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS: Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation. **Neurosurgery** 53: 123-135, 2003
49. Dusting GJ: Nitric Oxid in Cardiovascular Disorders. **J Vasc Res** 32:143-61, 1995
50. Elting JW, de-Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Sibinga CT, Sulter GA, De-Keyser J: Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. **J Neurol. Sci.** 181: 104-110, 2000
51. Eskridge JM, Mc Auliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR: Balloon Angioplasty for the Treatment of Vasospasm: results of first 50 Cases. **Neurosurgery** 42: 510-7, 1998
52. Faraci FM, Brian JE: Nitric Oxide and the Cerebral Circulation. **Stroke** 25: 692-703, 1994
53. Faraci FM, Heistad DD: Regulation of the Cerebral Circulation: Role of Endothelium and Potassium Channels. **Physiol Rev** 78: 53-97, 1998
54. Faraci FM: Endothelium-Derived Vasoactive Factors and Regulation of the Cerebral Circulation. **Neurosurgery** 33: 648-59, 1993
55. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner J, Schmiedeck P, Hennerici M: Inflammatory cytokines in subarachnoid hemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 70:534–537, 2001.
56. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium Antagonists for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Cochrane Database Syst Rev** 2002
57. Ferguson GG: Physical Factors in the Initiation, Growth and Rupture of human Intracranial Saccular Aneurysms. **J Neurosurg** 37: 666-77, 1972
58. Feuerstein G, Miller A: Vasoactive Mediators of Cerebral Vessels, In: Welch KMA, Caplan LR, et al.: Primer on cerebrovascular Diseases. Academic, San Diego, 8-13, 1997
59. Findlay JM: Current Management of Cerebral Vasospasm. **Contemp Neurosurg** 19: 1-6, 1997
60. Findlay JM: Gene Therapy for Vasospasm. **Acta Neurochir** 77:83-87, 2001

61. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by CT Scanning. **Neurosurgery** 6: 1-9, 1980
62. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG: Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. **J Neurosurg** 97:401-407, 2002
63. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, Mc Iver, Toussaint LG, Mc Clelland RL, Nichols DA, Meyer FB: Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery** 52: 1025-1031, 2003
64. Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E: Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients. **J Neurosurg Anaesthesiol** 9: 324-8, 1997
65. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R: Serial changes of hemostasis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with special reference to delayed ischemic neurological deficits. **J Neurosurg** 86:594–602, 1997.
66. Geatani P, Marzaticco F, Rodriguez y Baena R, Pacchiarini L, Vigana T, Grignani G, Crivellari M, Benz G: Arachnoid Acid Metabolism and Pathophysiologic Aspects of Subarachnoid Hemorrhage in Rats. **Stroke** 21: 328-332, 1990
67. Ghribi O, Callebert J, Verrechia C, Plotkine M, Boulu RG: Blockers of NMDA operated Channels decrease Glutamate and Aspartate extracellular accumulation in Striatum during Forebrain Ischemia in Rats. **Fundum Clin Pharmacol** 9: 141-6, 1995
68. Gilsbach JM, Poeck K, Ringelstein EB: Gefäßmißbildungen. In : Hopf HC, Deuschl G et. al.: Neurologie in Praxis und Klinik Band I 3. Auflage Thieme-Verlag 409-29, 1999
69. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ: Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: Relevance to ischemic heart disease. **Free Rad Biol Med** 25: 404–433, 1998.
70. Grosset DG, Straiton J, Du Trevon M, Bullock R: Prediction of symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler Velocity and Cerebral Blood Flow Changes. **Stroke** 23: 674-679, 1992

71. Grosset DG, Straiton J, Mc Donald I, Cockburn M, Bullock R: Use of Transcranial Doppler Sonography to predict Development of a delayed Ischemic Neurological Deficit after Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurgery** 78: 183-7, 1993
72. Haley EC Jr, Kassell NF, Alves WM, Weir BK, Hansen CA: Phase II trial of tirilazad in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. **J Neurosurg** 82: 786– 790, 1995.
73. Haley EC, Jr., Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in North America. **J.Neurosurg.** 86: 467-474, 1997
74. Harder DR, Dernbach P, Waters A: Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog. **J Clin Invest** 80: 875–880, 1987.
75. Harries A D:Subarachnoid Hemorrhage and the Electrocardiogram, A Review. **Postgrad Med J** 57:294-6, 1981
76. Harrigan M R: Cerebral Salt Wasting Syndrome: A Review. **Neurosurgery** 38: 152-60, 1996
77. Hasan D, Schonk RSM, Avezaat CJ, Tanghe HL, van Gijn J, van der Lugt PJ: Epileptic Seizures after Subarachnoid Hemorrhage. **Ann.Neurol** 33: 286-291, 1993
78. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EFM, Hijdra A, van Gijn J.: Management Problems in Acute Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke** 20:747-53,1989
79. Heath DL, Vink R: Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats. **Neurosci.Lett.** 228:175-178, 1997
80. Heath DL, Vink R: Neuroprotective effects of MgSO₄ and MgCl₂ in closed head injury: a comparative phosphorus NMR study. **J.Neurotrauma** 15:183-189, 1998
81. Heistad DD, Kontos HA: Cerebral circulation, in Shepherd JT, Abboud FM (eds): Handbook of Physiology. Section 2: Circulation. Bethesda, American Physiological Society, 3, 137–182, 1983
82. Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Bell GI, Macdonald RL: Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. **Neurosurgery** 39:562–568, 1996.

83. Ho HW, Batjer HH: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Pathophysiology and sequelae, in Batjer HH (ed): *Cerebrovascular Disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, pp 889–899, 1997
84. Hoh B.L., Topcuoglu M.A., Singhal A.B., Pryor J.C., Rabinov J.D., Rohrdorf G.A., Carter B.S., Ogilvy C.S.: Effect of Clipping, Craniotomy, or Intravascular Coiling on Cerebral Vasospasm and Patient Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery** 55: 779-792, 2004
85. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J: Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 22: 872-8, 2000
86. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Gijn J: Initial Loss of Consciousness and Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke** 30: 2268-2271, 1999
87. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke** 28: 660-4, 1997
88. Huang QF, Gebrewold A, Altura BT, Altura BM: Mg²⁺ protects against PCP-induced cerebrovasospasms and vascular damage in rat brain. **Magnesium Trace Elem.** 9:44-46, 1990
89. Hunt W E, Hess R M: Surgical Risk as related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. **J Neurosurg** 28: 14-20, 1968
90. Ignarro LJ: Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. **Annu Rev Pharmacol Toxicol** 30: 535–560, 1990.
91. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T: Rebleeding of Ruptured Intracranial Aneurysms in the Acute Stage. **Surg Neurol** 28: 93-9, 1987
92. Ingall TJ, Whisnant JP: Epidemiology of Subarachnoid Hemorrhage, in *Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLD (eds): Subarachnoid Hemorrhage*. New York, Marcel
93. Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K: Prevalence of Intracranial Saccular Aneurysms in a Japanese Community based on a consecutive Autopsy series during a 30 year observation period. The Hisayama Study. **Stroke** 30: 1390-1395, 1999

94. Izumi Y, Roussel S, Pinard E, Seylaz J: Reduction of infarct volume by magnesium after middle cerebral artery occlusion in rats. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 11: 1025-1030, 1991
95. Jarus-Dziedzic K, Juniewicz H, Zub WL, Kasper E, Gowacki M, Mierzwa J: The Relation between Cerebral Blood Flow Velocities as Measured by TCD and the Incidence of Delayed Ischemic Deficits. A Prospective Study after Subarachnoid Hemorrhage. **Neurol Res** 24: 582-92, 2002
96. Juvela S, Porras M, Heiskanen O: Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Long-Term Follow-Up Study. **J Neurosurg** 79: 174-82, 1993
97. Juvela S: Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg.** 82: 945-952, 1995
98. Kapaki E, Segditsa J, Papageorgiou C: Zinc, Copper and Magnesium concentrations and CSF of patients with neurological disorders. **Acta Neurol Scand.** 79:373-8, 1989
99. Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, Alves WM: Randomized Double-Blind, Vehicle Controlled Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Cooperative Study in Europe, Australia and New Zealand. **J Neurosurg** 84: 221-228, 1996
100. Kassell NF, Peerless SJ, Durwald QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP: Treatment of Ischemic Deficits from Vasospasm with Intravascular Volume Expansion and induced Arterial Hypertension. **Neurosurgery** 11: 337-43, 1982
101. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke** 16: 562-72, 1985
102. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2 .**J Neurosurg** 73: 37-47, 1990
103. Kasuya H, Onda H, Kawashima A, Sasahara A, Hori T: Identification of Genes Differentially Expressed in Canine Vasospastic Cerebral Arteries after Subarachnoid Hemorrhage. **Acta Neurochir** 77: 13-16, 2001
104. Katusic ZS, Shepherd JT: Endothelium-derived vasoactive factors: Part II—Endothelium-dependent contraction. **Hypertension** 18:III86–III92, 1991.
105. Kaushal H, Shah, Edlow JA: Distinguishing Traumatic Lumbar Puncture from true Subarachnoid Hemorrhage. **J Emergency Medicine**, 23: 67-74, 2002

106. Kawamata T, Peterson JW, Bun T, Zervas NT: Augmentation of both hemolysate-induced contraction and activation of protein kinase C by submaximum activation in canine cerebral arteries in vitro. **J Neurosurg** 87: 908–915, 1997.
107. Khan IA: Clinical and Therapeutic Aspects of Congenital and Acquired Long QT-Syndrom. **Am J Med** 112: 58-66, 2002
108. Kobari M, Fukuuchi Y, Tomita M, Tanahashi N, Konno S, Takeda H: Dilatation of cerebral microvessels mediated by endothelin ETB receptor and nitric oxide in cats. **Neurosci Lett** 176:157–160, 1994.
109. Kolluri VRS, Sengupta RP: Symptomatic Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Surg Neurol** 21: 402-4, 1984
110. Krayenbühl N, Hegner T, Yonekawa Y, Keller E: Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Hypertensive Hypervolemic Hemodilution (Triple-H) Therapy According to new Systemic Hemodynamic Parameters. **Acta Neurochir** 77: 247-250, 2001
111. Krex D, Schackert HK, Schackert G: Genesis of Cerebral Aneurysms. An Update. **Acta Neurochirurgica** 143: 429-449, 2001
112. Kristian T, Siesjö BK: Calcium in ischemic cell death. **Stroke** 29:705-718, 1998
113. Kuroiwa T, Tanabe H, Arai M, Ohta T: Measurement of serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage. *No. Shinkei. Geka.* 22: 531-5, 1994
114. Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. **Acta Neurochir (Wien)** 139:240–248, 1997.
115. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alday R, Compollo J: Prognostic Factors on Hospital Admission after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. **Acta Neurochir** 143: 665-672, 2001
116. Lampl Y, Geva D, Gilad R, Eshel Y, Ronen L, Sarova-Pinhas I: Cerebrospinal fluid magnesium level as a prognostic factor in ischemic stroke. **J Neurol.** 245: 584-8, 1998
117. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, Pasqualin A, Brandt L, Schmiedek P, Truskowski LL, Alves WM: Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. **J.Neurosurg.** 90: 1011-1017, 1999
118. Lanzino G, Kassell NF: Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. **J.Neurosurg.** 90: 1018-1024, 1999
119. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES: Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 87: 381–384, 1997.
120. Laumer R, Steinmeier R, Gonner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R: Cerebral Hemodynamics in Subarachnoid Hemorrhage evaluated by Transcranial Doppler Sonography: Part I - Reliability of Flow Velocities in Clinical Management. **Neurosurgery** 33: 1–9, 1993.
121. Le Roux PD, Winn HR: Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage Management of the Poor grade Patient. **Acta Neurochir** 72: 7-26, 1999
122. Lefranc F, Golzarian J, Chevalier C, De Witte O, Pochet R, Heizman C, Decaestecker C, Brotchi J, Salmon I, Kiss R: Expression of members of the calcium-binding S-100 protein family in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm. **J Neurosurg** 97: 408–415, 2002
123. Lindegaard K F, Nornes H, Bakke SJ, Sortberg W, Nakstad P: Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Investigated by Means of Transcranial Doppler Ultrasound. **Acta Neurochir** 42: 81-4, 1988
124. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P: Cerebral Vasospasm Diagnosis by Means of Angiography and Blood Velocity Measurements. **Acta Neurochir** 100: 12-24, 1989
125. Lindegaard KF: The Role of Transcranial Doppler in the Management of Patients with Subarachnoid Hemorrhage – a Review. **Acta Neurochir** 72: 59-71, 1999
126. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: Role of Region, Year and Rate of Computed Tomography: a metaanalysis. **Stroke** 27: 625-9. 1996
127. Loch MacDonald R, Daniel D, Curry J, Yasuo Aihara, Zhen-Du Zhang, Babak SJ, Reza Yassari: Magnesium and experimental Vasospasm. **J Neurosurg** 100:106-110, 2004

128. Macdonald RL: Pathophysiology and Molecular Genetics of Vasospasm. **Acta Neurochir** 77: 7-11, 2001
129. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE: Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. **J.Neurosurg.** 85: 117-124, 1996
130. Martens P, Raabe A, Johnsson P: Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for Prediction of Regaining Consciousness After Global Cerebral Ischemia. **Stroke** 29: 2363-66, 1998
131. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation of rabbit aorta by certain ferrous hemoproteins. **J Pharmacol Exp Ther** 233: 679–685, 1985.
132. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrateinduced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. **J Pharmacol Exp Ther** 232:708–716, 1985.
133. Mascia L, Fedorko L: The Accuracy of Transcranial Doppler to Detect Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Intensive Care Med. Springer Verlag, 2003
134. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W: 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: 2315–2328, 1994.
135. Mayer SA, Fink ME, Homma S, Sherman D, Li Mandri G, Lenninghan L, Solomon RA, Raps EC: Cardiac Injury associated with Neurogenic Pulmonary Edema Following Subarachnoid Hemorrhage. **Neurology** 44: 815-820, 1994
136. McLean RM: Magnesium and its therapeutic uses: a review. **Am.J.Med.** 96: 63-76, 1994
137. Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW: Prophylactic Hypervolemia without Calcium Channel Blockers in Early Aneurysma Surgery. **Neurosurgery** 30: 12-16, 1992

138. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT III, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr: Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. **J Neurosurg** 88: 38–42, 1998.
139. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P., Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC: Positron Emission Tomographic Cerebral Perfusion Disturbances and Transcranial Doppler Findings among Patients with Neurological Deterioration after Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery** 52: 1017-1023, 2003
140. Misra HP, Fridovich I: The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. **J Biol Chem** 247: 6960– 6962, 1972.
141. Mizuno T, Hamada J, Kai Y, Todaka T, Morioka M, Ushio Y: Single Blood Injection into the Ventral Cisterna Magna Through a Microcatheter for the Production of Delayed Cerebral Vasospasm: Experimental Study in Dogs. **American Journal of Neuroradiology** 24: 608-612, 2003
142. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. **Annu Rev Pharmacol Toxicol** 35: 679– 705, 1995.
143. Morawetz RB, Karp RB: Evolution and Resolution of Intracranial Bacterial (Mycotic) Aneurysms. **Neurosurgery** 15: 43-9, 1984
144. Morris ME: Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. **Magnes Res.** 5: 303-313, 1992
145. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial): randomised controlled trial. **Lancet** 7, 363: 439-45, 2004
146. Muir KW, Lees KR: Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. **Stroke** 29: 918–923, 1998.
147. Muir KW: New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. **Magnes.Res.** 11: 43-56, 1998
148. Muir KW: Therapeutic potential of magnesium in the treatment of acute stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 9: 257-267, 2000
149. Mumenthaler M, Mattle H: Neurologie, 11. überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, 217f., 2002
150. Nadler JL, Goodson S, Rude RK: Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. **Hypertension** 9: 379-383, 1987

151. Nagai H, Suzuki Y, Sugiura M, Noda S, Mabe H: Experimental cerebral vasospasm: Part I—Factors contributing to early spasm. **J Neurosurg** 41: 285–292, 1974.
152. Nakagomi T, Takagi K, Narita K, Nagashima H, Tamura A: Cisternal Washing Therapy for the Prevention of Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. **Acta Neurochir** 77: 161-165, 2001
153. Nehls DG, Flom RA, Carter LP: Multiple Intracranial Aneurysms: Determining the Site of Rupture. **J Neurosurg** 63: 342-8, 1985
154. Ngai AC, Winn HR: Modulation of cerebral arteriolar diameter by intraluminal flow and pressure. **Circ Res** 77: 832–840, 1995.
155. Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Okudera T, Uemura K: Subacute and Chronic Subarachnoid Hemorrhage: Diagnosis with Fluid-Attenuated Inversion-Recovery MR Imaging. **Radiology** 203: 257-62, 1997
156. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A: Magnesium gates Glutamate activated Channels in Mouse Central Neurons. **Nature** 307: 462-5, 1984
157. Ohkuma H, Hisanobu T, Shigeharu S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. **Stroke** 32: 1176-1180, 2001
158. Ohkuma H, Itoh K, Shibata S, Suzuki S: Morphological changes of intraparenchymal arterioles after experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. **Neurosurgery** 41: 230–236, 1997
159. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S: Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 31: 1621–1627, 2000.
160. Ohkuma H, Ogane K, Fujita S, Manabe H, Suzuki S: Impairment of anti-platelet-aggregating activity of endothelial cells after experimental subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 24: 1541-1546, 1993
161. Ohkuma H, Suzuki S, Kimura M, Sobata E: Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 22: 854-9: 1991

162. Okawa M: Effects of magnesium sulfate on brain damage by complete global brain ischemia. *Masui*. 41: 341-355, 1992
163. Okawara SH: Warning Signs Prior to Rupture of an Intracranial Aneurysm. **J Neurosurg** 38: 575-80, 1973
164. Ono S, Zhang ZD, Marton LS, Yamini B, Windmeyer E, Johns L, Kowolczuk A, Lin G, Mc Donald RL: Heme oxygenase-1 and ferritin are increased in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in monkeys. **J Cereb Blood Flow Metab** 20: 1066–1076, 2000
165. Onoue H, Kaito N, Akiyama M, Tomii M, Tokudome S, Abe T: Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 83: 510–515, 1995.
166. Ostergaard JR, Hog E: Incidence of Multiple Intracranial Aneurysms. **J Neurosurg** 63: 49-55, 1985
167. Paterno R, Faraci FM, Heistad DD: Role of Ca²⁺-dependent K⁺ channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat. **Stroke** 27: 1603–1607, 1996.
168. Petruk K, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG: Nimodipin Treatment in Poor Grade Aneurysm Patients: Results of a Multicenter Double-blind Placebo-controlled Trial. **J Neurosurg** 68: 505-517, 1988
169. Pfausler B, Belcl R, Metzger R: Terson's Syndrome in spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A prospective study in 60 consecutive patients. **J Neurosurg** 85: 392-4, 1996
170. Phillips LHD, Whisnant JD, O'Fallon WM: The unchanging Patterns of Subarachnoid Hemorrhage. **Neurology** 30: 1034-40, 1980
171. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. **BMJ** 298: 636–642, 1989.
172. Piepgras A, Thome C, Schmiedek P: Characterization of an anterior circulation rat subarachnoid hemorrhage model. **Stroke** 26: 2347–2352, 1995.
173. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 88: 557–561, 1998.

174. Pluta RM, Oldfield EH, Book RJ: Reversal and Prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusion of nitric oxide donors in a primate model of Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 87: 746-751, 1997
175. Pluta RM, Thompson BG, Afshar JK, Book RJ, Iuliano B, Oldfield EH: Nitric Oxide and Vasospasm. **Acta Neurochir** 77: 67-72, 2001
176. Polin RS, Hansen CA, German P, Chaddock JB, Kassell NF: Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. **Neurosurgery** 42: 1256–1267, 1998.
177. Proust F, Debono B, Geradin E, Hannequin D, Derrey S, Langlois O, Weber J, Froeger P: Angiographic Cerebral Vasospasm and Delayed Ischemic Deficit on Anterior Part of the Circle of Willis. **Neurochirurgie** 48: 489-99, 2002
178. Prunell GF, Mathiesen T, Diemer NH, Svendgaard NA: Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Subarachnoid Blood Volume, Mortality Rate, Neuronal Death, Cerebral Blood Flow, and Perfusion Pressure in Three Different Rat Models. **Neurosurgery** 52: 165-178, 2003
179. Pyne GJ, Cadoux-Hudson TA, Clark JF: Magnesium Protection against in Vitro cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. **Brit. J Neurosurg** 15: 409-15, 2001
180. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ: Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery** 49: 612-3. 2001
181. Raabe A, Seifert V: Protein S-100B as a Serum Marker of Brain Damage in Severe Head Injury. **Neurosurg Rev** 23: 136-138, 2000
182. Raaymakers TW: Aneurysms in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Frequency and Risk Factors. **Neurology** 53: 982-988, 1999
183. Rabb CH, Tang G, Chin LS, Giannotta SL: A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. **Acta Neurochir** (Wien) 127: 27–31, 1994.
184. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG: Symptomatic Vasospasm and Outcomes Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Comparison between Surgical Repair and Endovascular Coil Occlusion. **J Neurosurg** 98: 319-25, 2003
185. Ram Z, Sadeh M, Shacked I, Sahar A, Hadani M: Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. **Stroke** 22: 922–927, 1991

186. Raps EC, Galetta SC, Salomon RA: The Clinical Spectrum of Unruptured Intracranial Aneurysms. **Arch Neurol.** 50: 265-8, 1993
187. Ratsep T, Asser T: Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. **J Neurosurgery** 95: 393-401, 2001
188. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Loch Macdonald R: Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 101: 255-261, 2004
189. Repke JT, Friedman SA, Kaplan PW: Prophylaxis of Eclamptic Seizures: Current Controversies. **Clin Obstet Gynecol** 35: 365-374, 1992
190. Rinkle GJ, Djibuti M, van Gijn J: Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms: a Systemic Review. **Stroke** 29: 251-6, 1998
191. Romner B, Reinstrup P: Triple H Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Review. **Acta Neurochir** 77: 237-241, 2001
192. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi JA: Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. **Stroke** 29: 359–362, 1998.
193. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F: The Risk of Rebleeding from Ruptured Intracranial Aneurysms. **J Neurosurg** 67: 329-332, 1987
194. Rothman S: Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. **J Neurosci** 4: 1884–1891, 1984
195. Sato A, Sato Y: Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. **Neurosci Res** 14: 242–274, 1992.
196. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman: Prehospital Neuroprotective Therapy for acute Stroke. Results of a Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) Pilot Trial. **Stroke** 35: 106-8, 2004
197. Scardo JA, Hogg BB, Newman RB: Favorable Hemodynamic Effects of Magnesium Sulfate in Preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol** 173: 1249-1253, 1995
198. Schaarschmid H, Prange HW, Reiber H: Neuron specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. **Stroke** 25: 558-565, 1994

199. Schievink WI, Wijdicks EFM, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP: Sudden Death from Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurology** 45: 871-874, 1995
200. Schmid-Elsaesser R, Hungerhuber E, Zausinger S, Baethmann A, Reulen HJ: Combination drug therapy and mild hypothermia: A promising treatment strategy for reversible, focal cerebral ischemia. **Stroke** 30: 1891–1899, 1999.
201. Schmid-Elsaesser R, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, Reulen HJ: Neuroprotective effects of combination therapy with tirilazad and magnesium in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. **Neurosurgery** 44: 163–172, 1999.
202. Schubert R, Serebryakov VN, Mewes H, Hopp HH: Iloprost dilates rat small arteries: Role of KATP- and KCa-channel activation by cAMP-dependent protein kinase. **Am J Physiol** 272: H1147–H1156, 1997
203. Seiler RW, Binggeli R: Is Cerebral Vasospasm still a Clinical Problem. **Acta Neurochir** 77: 1-4, 2001
204. Seiler RW, Reulen HJ, Huber P, Grolimund P, Ebeling U, Steiger HJ: Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Hospital Population: A Prospective Study Including Early Operation, Intravenous Nimodipin, and Transcranial Doppler Ultrasound. **Neurosurg** 23: 598-604, 1989
205. Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Osa S, Kumasaka A, Tsugane R: Asymptomatic versus Symptomatic Infarcts from Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Serial Magnetic Resonance Imaging. **Neurosurgery** 49: 1341-1350, 2001
206. Sonobe M, Suzuki J: Vasospasmogenic substances produced following subarachnoid haemorrhage, and its fate. **Acta Neurochir (Wien)** 44: 97–106, 1978.
207. Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B: Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. **Circ Res** 68: 416–423, 1991.
208. Suarez JI, Quershi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams, Ulatowski JA, Hanley DF, Razumovsky AY: Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage evaluation of transcranial Doppler ultrasound and

- cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. **Crit. Care Med** 30: 1348-55, 2002
209. Suzuki H, Kanamaru K, Tsunoda H, Inada H, Kuroki M, Sun H, Waga S, Tanaka T: Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats. **J Clin Invest** 104: 59–66, 1999
210. Svensson E, Starmark J, Ekholm S, von Essen C, Johansson A: Analysis of interobserver disagreement in the assessment of subarachnoid blood and acute hydrocephalus on CT scans. **Neurol Res** 18: 487–494, 1997
211. Tanaka A, Kumate S, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M: Postoperative subarachnoid clots and the pattern of cerebral ischemia associated with symptomatic vasospasm. **Surg Neurol** 49: 164-9, 1998
212. Tanaka Y, Kassell NF, Machi T, Toshima M, Dougherty DA: Effect of bilirubin on rabbit cerebral arteries in vivo and in vitro. **Neurosurgery** 30: 195–201, 1992.
213. Teasdale G, Jennett B: Assessment of Coma and Impaired Consciousness: a Practical Scale. **Lancet** 2: 81-84, 1974
214. The International Study Group of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured Intracranial Aneurysms – Risk of Rupture and Risk of Surgical Intervention. **N Engl J Med** 339: 1725-33, 1998
215. Todo H, Ohta S, Wang J, Ichikawa H, Ohue S, Kumon Y, Sakaki S: Impairment in biochemical level of arterial dilative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery. **J Cereb Blood Flow Metab** 18: 808–817, 1998.
216. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of Medical Prevention of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Problem of Neurointensive Care. **Neurosurgery**, 48, 2001
217. Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K: Intraoperative Detection of Early Microvasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage by Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. **Neurosurgery** 52: 1307-1315, 2003
218. Van Crevel H, Habbema JDF, Braakman R: Decision Analysis of the Management of Incidental Intracranial Saccular Aneurysms. **Neurology** 36: 1335-9, 1986

219. Van den Bergh WM, Albrecht KW, Berkelbach van der Sprenkel JW, Rinkel GJ: Magnesium Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage a Dose-Finding Study for Long Term Treatment. **Acta Neurochir** 145: 195-199, 2003
220. Van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ: Hypomagnesemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery** 52: 276-282, 2003
221. van den Bergh WM, Zuur JK, Kamerling NA, van Asseldonk JT, Rinkel GJTulleken CA, Nicolay K: Role of Magnesium in the Reduction of Ischemic Depolarisation and Lesion Volume after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 97: 416-422, 2002
222. van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HWC, Pieterman H, Koudstaal PJ, Avezaat CJ: Interobserver variability of cisternal blood on CT after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 54: 2156–2158, 2000
223. van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, Causes and Management. **Brain** 124: 249–278, 2001
224. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheak F, Hijdra A, Muizelaar JP, Schannong M, Teasdale GM, van Crevel H, van Gijn J: Antifibrinolytic Treatment in Subarachnoid Hemorrhage. **N Engl J Med** 311: 432-7, 1984
225. Vermeulen M: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis and treatment. **J Neurol** 243: 496–501, 1996.
226. Verwedj RD, Wijdicks EFM, van Gijn J: Warning Headache in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Case Control Study. **Arch Neurol.** 45: 1019-20, 1988
227. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, Zimmermann C, Mlynarek M, Nichols V, Marocco A, Thomas AJ, Mitsias PD, Malik GM: Magnesium Sulfate Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 96: 510-514, 2002
228. Vink R, Heath DL, McIntosh TK: Acute and prolonged alterations in brain free magnesium following fluid percussion-induced brain trauma in rats. **J Neurochem** 66: 2477–2483, 1996.
229. Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D: Lazaroids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhaemoglobin in vascular smooth muscle. **Cardiovasc Res** 30: 619–626, 1995.

230. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** 44: 1237–1248, 1999.
231. Vorkapic P, Bevan RD, Bevan JA.: Longitudinal Time Course of Reversible and Irreversible Components of Chronic Cerebrovasospasm of the Rabbit Basilar Artery. **J Neurosurg** 74: 951-955, 1991
232. Weir B, Grace M. Hansen J, Rothberg C: Time Course of Vasospasm in Man. **J Neurosurg** 48: 173-8, 1978
233. Weir B, Loch Mc Donald R, Stoodley M: Etiology of Cerebral Vasospasmus. **Acta Neurochir** 72: 27-46, 1999
234. Westermaier T, Hungerhuber E, Zausinger S, Baethmann A, Schmid-Elsaesser R: Neuroprotective Efficacy of intraarterial and intravenous Magnesium Sulfate in a Rat Model of transient focal cerebral ischemia. **Acta Neurochir** 145: 393-9, 2003
235. White JC; Ballantine HT: Intracellar Aneurysms Simulating Hypophyseal Tumors. **J Neurosurg** 18: 34-50, 1961
236. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM: The Significance of Unruptured Intracranial Saccular Aneurysms. **J Neurosurg** 66: 23-9, 1987
237. Winder SJ, Allen BG, Cle´ment-Chomienne O, Walsh MP: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. **Acta Physiol Scand** 164: 415–426, 1998.
238. Winn HR, Jane JR, Taylor J, Kaiser D: Prevalence of Asymptomatic incidental Aneurysms: Review of 4568 Arteriogramms. **J Neurosurgery**, 96: 43-9, 2002
239. Wirth FP: Surgical Treatment of Incidental Intracranial Aneurysms. **Clin Neurosurg** 33: 125-35, 1986
240. Woertgen C, Ullrich OW, Rothoerl RD, Brawanski A: Comparison of the Claassen and Fisher CT classification scale to predict ischemia after aneurysmatic SAB. **Zentralbl Neurochir.** 64: 104-8, 2003
241. Xu J, Qu ZX, Moore SA, Hsu CY, Hogan EL: Receptor-linked hydrolysis of phosphoinositides and production of prostacyclin in cerebral endothelial cells. **J Neurochem** 58: 1930–1935, 1992.
242. Yamamoto S, Nishizawa S, Tsukada H, Kakiuchi T, Yokoyama T, Ryu H, Uemura K: Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats:

Chronic vasospasms shifts the upper and lower limits of the autoregulatory range toward higher blood pressures. **Brain Res** 782: 194–201, 1998.

243. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H: Long-Term Follow-up Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. **Neurosurgery** 40: 1155-60, 1997
244. Youmans JR: Neurological Surgery. 3rd ed., W.B. Saunders, Philadelphia 1644 1990
245. Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringner MN, Powers WJ: Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. **J Cereb Blood Flow Metab** 18: 419–424, 1998.
246. Zausinger S, Westermaier T, Baethmann A, Steiger HJ, Schmid-Elsaesser R: Neuroprotective Treatment Paradigms in Neurovascular Surgery – Efficacy in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia. **Acta Neurochir** 77: 259-265, 2001
247. Zhang H, Weir B, Marton LS, Macdonald RL, Bindokas V, Miller RJ, Brorson JR: Mechanisms of hemolysate-induced [Ca²⁺] elevation in cerebral smooth muscle cells. **Am J Physiol** 269:H1874– H1890, 1995.
248. Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM: Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage induced cerebral vasospasm. **Stroke** 29: 1924–1929, 1998.

7. Danksagung

Mein Dank gilt

Herrn PD Dr. R. Schmid-Elsaesser für die Überlassung des Themas und freundlichen Unterstützung bei der Durchführung und Korrektur der Arbeit,

Herrn Dr. S. Zausinger für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten,

Herrn Dr. Th. Westermeier für die freundliche Einarbeitung in den Studienablauf und Erlernen der täglich durchzuführenden transkraniellen Dopplersonographie,

Frau Bretting für Ihre hilfsbereite Unterstützung bei der Beschaffung der zahlreichen Patientenakten.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 25.02.1977
Geburtsort: Kempten
Familienstand: ledig
Vater: Dr. med. Ludwig Kunz
Mutter: Claudia Kunz geb. Menzel
Bruder: Dr. rer. nat. Andreas Kunz

Schulbildung:

1983 – 1987 Grundschule Wildpoldsried

1987 – 1996 Carl-von-Linde Gymnasium Kempten

1996 Abitur (Note 1,4)

1996 – 1997 Grundwehrdienst im Gebirgssanitätsregiment Kempten

Studium:

SS 1998 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig–Maximilians
Universität München

03/2001 1. medizinisches Staatsexamen (Note 2)

03/2003 2. medizinisches Staatsexamen (Note 2)

05/2004 3. medizinisches Staatsexamen (Note1)

ab 06/2004 Beginn der Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Neurochirurgischen
Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München Grosshadern

10/2004 Approbation als Arzt

Famulaturen und Praktisches Jahr:

2000: Innere Medizin Klinikum, Kempten Allgäu

2001: Neurochirurgie Großhadern

2002: Orthopädische Praxis

2002: Outpatient Surgery, St. Lukes Hospital, San Francisco

2002: Dept. of Cardiology, Good Samaritan Hospital, Los Angeles (University of
Southern California)

- 04/2003 Beginn des Praktischen Jahrs in der Neurochirurgischen Klinik Großhadern
- 06-08/2003 Department of Surgery, Division of Trauma / Vascular Surgery University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, USA
- 08-11/2003 2. PJ-Tertial in der Medizinischen Klinik I und III im Klinikum Großhadern (Innere Medizin), München
- 12/2003-03/2004 3. PJ-Tertial im Wahlfach Anästhesie in der Anästhesiologischen Klinik Nußbaumstrasse, München

Promotion:

- 2001 Beginn der Doktorarbeit in der Neurochirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München Großhadern bei PD. Dr. R. Schmid-Elsaesser mit dem Thema: Magnesium vs. Nimodipin als Vasospasmusprophylaxe bei der Behandlung von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.

Publikation:

Schmid-Elsaesser R, Zausinger S, Wiseman K, Kunz M, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ:
Magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results of a prospective and randomized study. In: 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2002: Abstracts, Ed. Burkert W, Aachen, Shaker Verlag, 2002, p. 35