

Intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung - NCH

Zusammenfassung (siehe auch Flowchart Abb. 1)

Verringerung des Nachblutungsrisikos	<ul style="list-style-type: none">• Optimierung der Gerinnung und Thrombozytentransfusion bei Thrombozytenaggregationshemmern• Möglichst frühzeitiger Ausschluss der Blutungsquelle• BDsyst <160 mmHg bei CPP >60 mmHg
Therapie des Hydrozephalus	<ul style="list-style-type: none">• Notfallmässige Anlage von EVD, ggf. Lumbaldrainage• Nach Aneurysmabehandlung Anlage von Lumbaldrainage
Neurointensive Basistherapie	<ul style="list-style-type: none">• Normotension (BDsyst >120 mmHg) und Normovolämie• Normo- bis Hypernatriämie akzeptieren und Hypomagnesiämie korrigieren• Serumblutzucker 5-8 mmol/l• Hb >80 g/L, bei DCI >100-110 g/L• Fiebersenkung < 38°C• Levetiracetam für 7 Tagen bei Patienten welche sich mit Krampfanfällen manifestieren• Thromboseprophylaxe mit intermittierender pneumatischer Kompression und, nach Ausschluss der Blutungsquelle, mit unfractioniertem Heparin• Mobilisation frühzeitig gemäss Schema
DIND und DCI	<ul style="list-style-type: none">• Prophylaktisch: Nimodipin 6x60 mg per os, ggf. 2 mg/h kont. i.v.• Therapeutisch, Stufe 1: Hypertensive Therapie• Therapeutisch, Stufe 2: Spasmolyse mit/ohne Angioplastie bei symptomatischen nachgewiesenen ausgeprägten Vasospasmen• Therapeutisch, Stufe 3: Hypothermie (33-34°C) nur als «ultima ratio»

1. Grundlagen und Definitionen

Plötzlich auftretende Kopfschmerzen sind das charakteristischste Symptom einer Subarachnoidalblutung (SAB). Sie entwickeln sich bei 75 % der Patienten innerhalb weniger Sekunden und werden häufig von Übelkeit und Erbrechen begleitet [1] [2]. Die Patienten beschreiben die Kopfschmerzen als die stärksten, die sie je hatten. Zwei Drittel der Patienten haben ein vermindertes Bewusstsein, und bei etwa 7 % ist die Blutung assoziiert mit Krampfanfällen [1].

Die Pathophysiologie der Hirnschädigung nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) ist komplex und mehrphasig [3] [4]. Sie beruht auf dem primären Hirnschaden unmittelbar nach Aneurysmaruptur, gekennzeichnet durch eine transiente globale Ischämie, je nach Schweregrad gefolgt von generalisiertem Hirnödem und intrakranieller Hypertension. Es folgt der sekundäre Hirnschaden die „delayed cerebral ischemia“ (DCI) [3]. Die Pathogenese der DCI ist multifaktoriell [3] und basiert nicht nur auf den klassischen angiographischen Vasospasmen [5], sondern auch auf „cortical spreading ischemia“ [6, 7], Mikrothrombosen und Mikrozirkulationsstörungen [4]. Für die DCI gibt es unterschiedliche Definitionen, doch sind das nach dem Primärschaden -unabhängig vom Ausschalten des Aneurysmas- neu aufgetretene, zusätzliche neurologische Defizit („delayed neurological ischemic deficit“ (DIND)) und die radiologisch nachgewiesenen Ischämien als Definitionseckpunkte am besten geeignet [8]. Die Menge an Blut im Subarachnoidalraum korreliert mit dem Primärschaden und der Häufigkeit des Auftretens von DCI [3]. Die Blutabbauprodukte, vor allem das toxische freie Hämoglobin induziert eine primär zerebrale inflammatorische Reaktion [9] [10] die in bis zu 60% mit einem klassischen SIRS und entsprechenden Organmanifestationen verbunden ist [11]. Ein wesentlicher Folgemechanismus ist eine Dysbalance zwischen vasodilatativem Stickstoffmonoxid (NO) und vasokonstriktivem Endothelin-1 (ET-1), zugunsten von ET-1 [12]. Die unmittelbare Ursache der konstriktiven Komponente ist der Kalzium (Ca^{2+})-Einstrom in die glatte Muskulatur der Gefäße.

Die Graduierung der Schwere der aSAB gehört zur Diagnose, um die Prognose und das Risiko der Entwicklung zerebraler Vasospasmen, resp. von DCI im Verlauf abzuschätzen. Der klinische Schweregrad wird anhand der Hunt and Hess und der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Skalen eingeteilt [13]. Die Menge an Blut wird anhand der modifizierten Fisher und der BNI Skalen quantifiziert [14] [15]. Patienten mit ausgedehnten Blutansammlungen in den basalen Zisternen haben das größte Risiko, DCI zu entwickeln. Nach der klassischen Einteilung nach Fisher entspricht dies weitgehend den Fisher-Grad-3-Blutungen. DIND treten i.d.R. zwischen den 4. und 12. Blutungstag auf, am häufigsten um den 7. Tag. Nach 2 Wochen gilt das Risiko als sehr gering. Diese 2 Wochen werden als DCI-Phase bezeichnet.

Diese SOP ist konform mit den aktuellen Guidelines der AHA/ASA und der Neurocritical Care Society (NCCS) [16, 17].

2. Diagnostik und Monitoring

2.1. Neurologische Überwachung

Die engmaschige neurologische Untersuchung bei wachen Patienten ist in der Vasospasmus-Phase von höchster Bedeutung. Entsprechend sollen die Patienten, wenn immer möglich, nach der Versorgung des Aneurysmas möglichst schnell im Aufwachversuch der neurologischen Untersuchung zugänglich gemacht werden. Vermehrte Kopfschmerzen, neuropsychologische Störungen bis zu deliranten Zustandsbildern, fokale neurologische Defizite und eine Bewusstseinsbeeinträchtigung gehören zu den Manifestationen symptomatischer Vasospasmen (DIND). Werden diese nicht oder zu spät behandelt, könnte es zu sekundären Infarkten kommen. DIND sind als Manifestation einer akuten Ischämie immer als Notfälle zu behandeln, wobei andere Ursachen einer sekundären neurologischen Verschlechterung auszuschließen sind (Liquorzirkulationsstörung, nicht-convulsiver Status epilepticus, Fieber, Hyper- oder Hypoglykämie, Elektrolytentgleisung, und/oder Störung der Atemgase).

2.2. Detektion von Vasospasmen bei komatösen oder analgosedierten Patienten

Bei komatösen und oder sedierten Patienten lassen sich symptomatische Vasospasmen durch neurologische Untersuchung nicht erkennen. Radiologische Bildgebungen wie die Computertomographie (CT) mit Perfusions- und Angio-CT haben eine Sensitivität von bis zu 91% zur Detektion von Vasospasmen grosskalibriger Gefässe, liefern aber nur Momentaufnahmen [18, 19]. Sie sind vor allem zur Verifizierung vermuteter Vasospasmen geeignet, aber zum Monitoring zwecks frühzeitiger Detektion und Überwachung der Therapie alleine ungenügend. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) soll täglich durchgeführt werden. Am zuverlässigsten sind die Blutflussgeschwindigkeiten gemessen in der A. cerebri media (Vmean MCA). Werte für die Vmean MCA ≥ 120 cm/s bei einem Lindegaard Quotient ≥ 3 weisen auf Vasospasmen hin, wobei die Qualität der TCD untersucherabhängig ist und normale Doppler-Werte Vasospasmen nicht ausschliessen [20]. Bei komatösen und sedierten Patienten wird ein kontinuierliches Monitoring zur Überwachung der zerebralen Oxygenation und des Metabolismus angelegt, und in den aktuellen Guidelines der AHA und der NCCS als empfohlen angesehen [16]. Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Am häufigsten angewandt werden die Messung des intraparenchymatösen O₂-Partialdrucks (ptiO₂-Monitoring) und die zerebrale Mikrodialyse zur Bestimmung von Glukose, Pyruvat, Laktat, Glutamat [21] [22] [23] [24]. PtiO₂-Werte <20 mmHg und oder eine Laktat/Pyruvat-Ratio >40 sprechen für das Vorliegen einer lokalen Ischämie. Das lokal begrenzte Messvolumen stellt allerdings eine wesentliche Restriktion bzgl. Sensitivität dar. Zuverlässige Messungen bei Blutungen in der hinteren Schädelgrube sind deswegen fraglich. Bei asymmetrischen Blutungsmustern wird eine ipsilaterale Anlage der Neuromonitoring-Sonde bevorzugt. Bei diffusen und bilateralen Blutungsmustern kann die Platzierung eines bilateralen Neuromonitorings überlegt werden, um die Erkennung potenziell hypoperfundierter Bereiche zu erhöhen [22].

3. Therapie

3.1. Verhinderung der Nachblutung

Nachblutungen aus rupturierten Aneurysmen sind am häufigsten in den ersten 12 Stunden, treten in bis zu 14% auf und sind mit einer schlechten Prognose verbunden [16]. Der möglichst frühzeitige Ausschluss der Blutungsquelle mittels Clipping/Coiling ist die einzige bewiesene Massnahme, welche vor Nachblutung schützt [16] [17]. Der routinemässige Einsatz von Antifibrinolytika werden in den aktuellen Guidelines nicht empfohlen [16]. Eine bestehende Antikoagulation soll hingegen notfallmässig antagonisiert, resp. aufgehoben werden [16]. Die Evidenz für die optimale Strategie bei vorbestehender Therapie mit Plättchen-Aggregationshemmer ist gering. In einer eigenen Serie von 161 Patienten zeigte sich, dass eine Einnahme von Plättchen-Aggregationshemmern vor der Blutung assoziiert ist mit schlechterem Outcome und höherer Mortalität [25]. Die Transfusion von einem Thrombozytenkonzentrat vor der Aneurysma-Behandlung war jedoch mit einer geringeren Rate von Nachblutungen, aber nicht mit einem besseren Outcome verbunden [26]. Wegen des hohen Risikos eines schlechteren Outcomes im Falle einer Nachblutung, sowie der anstehenden neuroradiologischen oder neurochirurgischen Intervention soll, falls verfügbar basierend auf einer Multiplate-Testung, notfallmässig ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht werden (sh. auch Weisung „Gerinnungsmanagement bei intrakraniellen Blutungen bei Patienten unter gerinnungshemmender Therapie“). Blutdruckschwankungen und syst. Blutdruckwerte > 160 mmHg sind mit häufigeren Nachblutungen verbunden [27]. Spezifische BD-Grenzen zur Vermeidung von Nachblutungen sind nicht untersucht [17]. In der Praxis sollen BD-Spitzen > 160 mmHg vor Ausschaltung der Blutungsquelle vermieden werden. Die Blutdruckkontrolle soll unter vorsichtiger Vermeidung von Blutdruckabfällen (der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) soll > 60 mmHg gehalten werden) und unter Kontrolle einer kontinuierlichen invasiv-arteriellen Blutdruckmessung mit kurzwirksamen i.v. Antihypertensiva (1. Nimodipin, 2. Ebrantil, 3. Cleviprex) gesenkt werden.

3.2. Neurointensivmedizinische Basistherapie

Die Mehrheit der Patienten mit aSAB entwickelt allgemein-intensivmedizinische Komplikationen. In einer Serie von 580 Patienten trat bei 54% Fieber ($>38.3^{\circ}\text{C}$), bei 36% eine Anämie (Hämoglobin $<9\text{g/dl}$) und bei 30% der Fälle eine Hyperglykämie (Serum-Glukose $>11,1\text{ mmol/l}$) auf [28]. Diese drei häufigsten Komplikationen waren neben den bekannten prognostisch ungünstigen Faktoren wie hoher Schweregrad, Alter, Aneurysmagrösse, durch Vasospasmus bedingte Infarkte und Nachblutung unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres Outcome [28]. Die aSAB kann direkte Auswirkungen auf extrazerebrale Organe, insbesondere auf Lunge und Herz haben. Die daraus resultierenden Folgen können das Outcome maßgeblich beeinflussen [29] [30].

3.2.1. Therapie von Fieber

Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$ Kern- oder Hirntemperatur) kann neben einem infektiösen Geschehen Ausdruck einer aSAB-induzierten systemischen inflammatorischen Reaktion (systemic inflammatory response syndrome; (SIRS)) sein. Früh ($\leq 72\text{ h}$ nach Aneurysmaruptur) auftretendes und lange andauerndes Fieber wird mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert [31]. Patienten mit DCI entwickeln häufig Fieber ohne manifeste Infektion [32]. Der Anstieg des Interleukin-6 (IL-6) als Biomarker für DCI bei tiefem Procalcitonin (PCT) kann hilfreich sein, um zwischen einem aSAB-assoziierten SIRS und einem infektassoziierten Fieber zu unterscheiden [33]. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass die Fiebersenkung das Outcome verbessert [34].

3.2.2. Blutzuckermanagement

In einer Metaanalyse von 16 Studien mit 3'995 Patienten wiesen 69% bei Eintritt eine Hyperglykämie, assoziiert mit schlechterem Outcome auf [35]. Generell sollte eine Hyperglykämie verhindert werden, allerdings wird die Aggressivität des Blutzuckermanagements kontrovers diskutiert: Das Glukosemanagement bei Neurointensivpatienten wird dadurch kompliziert, dass der Glukosetransport, der Glukosebedarf und die Glukoseverwertbarkeit systemisch und im Gehirn entkoppelt sind [36]. Wie der insulinunabhängige Glukose-Transport im Gehirn reguliert wird, ist wenig geklärt. Abgesehen vom Blutzuckerspiegel dürften der zerebrale Blutfluss, die maximale Kapazität der Glukosetransporter und der Glukoseverbrauch eine Rolle spielen. Ein allzu aggressives Insulinregime nach systemischen Zielwerten kann die zerebrale Glukoseverfügbarkeit auf zu tiefe Werte erniedrigen. Mikrodialyse-Studien zeigen, dass erniedrigte extrazelluläre Glukosewerte des Hirns mit einem schlechten Outcome verbunden sind [37]. In den zahlreichen Studien mit aggressiven Insulintherapien traten in den entsprechend behandelten Patienten signifikant häufiger Hypoglykämien auf: 12,7% gegenüber 2,4%. Schlenk et al. fanden bei 187 aSAB-Patienten bezüglich Outcome einen kritischen oberen Grenzwert von $7,8\text{ mmol/l}$ [37]. Außerdem gibt es Hinweise, dass ein allzu rasches Senken der Blutzuckerwerte -selbst im normoglykämischen Bereich- zerebrale metabolische Krisen verursachen kann [38].

Somit können sowohl Hyper- als auch Hypoglykämie, als auch Blutzucker-Schwankungen das Outcome beeinflussen. Es wird eine engmaschige Kontrolle des Serumblutzuckers mit Zielwerten zwischen $5\text{--}8\text{ mmol/l}$ empfohlen. Ein aggressives Blutzuckermanagement mit engerem Zielbereich sollte nicht auf Kosten gehäufter Hypoglykämien und zu rascher Absenkung der Blutzuckerwerte gehen. Da die Glukose des Gehirns von der Serumglukose weitgehend entkoppelt ist, kann ein Mikrodialyse-Monitoring bei schweren aSAB Patienten, welche ein invasives Neuromonitoring benötigen hilfreich sein.

3.2.3. Erythrozyten-Substitution

Ein restriktives Transfusionsregime mit Hämoglobin(Hb)-Zielwerten von $70\text{--}90\text{ g/l}$ hat sich in der Intensivmedizin etabliert. Anämie mit Transfusionsbedarf gehört zu den häufigsten intensivmedizinischen Komplikationen nach aSAB [28]. Das zerebrale O_2 -Angebot (DO_2) setzt sich aus dem Produkt von zerebralem Blutfluss (CBF) und O_2 -Gehalt (CaO_2) zusammen, letzteres wird im Wesentlichen durch Hb und SaO_2 bestimmt. Eine CBF-Verminderung führt bis zu einem gewissen Schwellenwert zu einer Erhöhung der

zerebralen O₂-Extraktionsrate (OER) bei gleichbleibender zerebraler metabolischer O₂-Umsatzrate (kompensierte Ischämie). Wenn der arterielle O₂-Gehalt durch einen erniedrigten Hb bereits erniedrigt ist, so ist dieser Kompensationsmechanismus früher ausgeschöpft und es kann zur Ischämie kommen. Beobachtungsstudien deuten drauf hin, dass Anämie (Hb <100 g/l) mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [39]. Der positive Einfluss von Erythrozytenkonzentrat (EK-) Transfusionen auf den Outcome ist jedoch ungewiss. Die Assoziation zwischen Transfusion und Outcome nach aSAB wurde in Beobachtungsstudien beschrieben, mit kontroversen Ergebnissen [40]. Mittels Mikrodialyse und PtiO₂-Monitoring konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit hochgradiger aSAB Hb-Werte <90 g/l gehäuft mit ptiO₂-Werten <20 mmHg und metabolischen Krisen verbunden waren [41]. Eine multizentrische randomisierte Studie (SAHaRA), die ein liberaleres (Schwellenwert von Hb ≤100 g/l) mit einem restriktiveren Regime (Schwellenwert von Hb ≤80 g/l) vergleicht, ist aktuell in Durchführung (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02483351) [40].

Die Datenlage lässt keine eindeutige Empfehlung für den optimalen Hb-Wert zu. Vieles spricht dafür, dass Hb-Werte <100 g/l bei einer marginalen zerebralen Perfusion von einer kompensierten Ischämie zu einer definitiven Infarzierung führen können. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass unter Normovolämie prophylaktisch Hb-Werte >80 g/l anzustreben sind. Bei Patienten mit DCI wird, unter Kontrolle des klinischen Ansprechens oder Neuromonitoring-gesteuert, ein grosszügigeres Transfusionsregime mit Hb-Werten >100-110 g/l empfohlen (sh. auch Weisung Einsatz von Blutprodukten in der Neurochirurgie).

3.2.4. Therapie der Elektrolytentgleisungen

Hyponatriämie kann zu epileptischen Krampfeignissen und Aggravierung des Hirnödems führen. Das zerebrale Salzverlustsyndrom ist die häufigste Ursache für Polyurie und Hyponatriämie nach aSAB und ist mit DCI und schlechterem Outcome verbunden [42]. Eine Substitution vorsichtig mit hypertoner Kochsalzlösung ist die Therapie der Wahl. Zusätzlich soll die Polyurie bei drohender Vasospasmus-assoziiierter Hypovolämie durch Bilanzierung mit Ringerscher Lösung ausgeglichen werden. Die Polyurie kann mit Verabreichung von Fludrocortison abgeschwächt werden [43]. Seltener, kann eine Hypernatriämie mit einem echten Diabetes insipidus verbunden sein [44]. Viel häufiger tritt die Polyurie mit hypotonem Urin und Hypernatriämie sekundär nach Osmotherapie, nach Kontrastmittelgabe, im Rahmen eines Tubulusschadens, und/oder nach Thiopenthal auf. Die Gabe von Vasopressin erfolgt vorsichtig und unter engmaschiger Natrium-Kontrolle. Leicht erhöhte Serum-Natrium-Werte (148-155 mmol/l) sind bei Hirnödem und grenzwertigem intrakraniell Druck (ICP) erwünscht. Eine zu rasche Korrektur einer Hypernatriämie kann gravierend negative Folgen haben. Bei Polyurie soll zur Differentialdiagnose eines zerebralen Salzsyndroms gegenüber einer Wasserdurese die Urin-Osmolarität wenn möglich bettseitig und repetitiv bestimmt werden.

Hypomagnesiämie kommt bei aSAB Patienten ebenfalls gehäuft vor und wurde sowohl mit dem Auftreten von DCI als auch schlechtem Outcome in Verbindung gebracht [45]. Eine Magnesium (Mg²⁺)-Substitution ist empfohlen.

3.2.5. Blutdruck- und Volumenmanagement

Normotension (i.d.R. BDsyst. > 120mmHg nach Ausschluss der Blutungsquelle) und Normovolämie sind in engen Grenzen aufrechtzuerhalten. Blutdruckabfälle sollten strikte vermieden werden. Aufgrund der häufig kompromittierten zerebralen Autoregulation, können solche Episoden zu DIND oder DCI führen [46]. Eine invasive, kontinuierliche Blutdruckmessung ist indiziert.

Hypovolämie und Dehydratation sind mit einem erhöhten Risiko für DIND und DCI verbunden [47]. Flüssigkeit und Volumen sollten also auf jeden Fall bis zum Erreichen normovolämer Verhältnisse substituiert werden. Die Frage, ob für das Volumenmanagement Kolloide, Kristalloide oder eine Mischung am geeignetsten ist, ist weitgehend ungeklärt. Eine Studie mit Anwendung der Propensity-Score-Methode ergab, dass die Gabe von Kolloiden einen negativen Einfluss auf den klinischen Outcome hat [48].

Für das hämodynamische Management ist die Verwendung eines arteriellen Thermodilutions-/Pulskonturanalysekatheters hilfreich. Die SAH PiCCO Study Group evaluierte den Nutzen eines Thermodilutions-/Pulskonturanalyse-Katheters (PiCCO™; Pulsion Medical Systems) in einer multizentrischen Studie [49]. Die Studie kam unter anderem zum Schluss, dass der globale enddiastolische Volumenindex (GEDi) und der Herzindex (HI) unabhängig voneinander mit dem Auftreten von DCI korrelieren [49]. Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass ein leicht über dem Referenzbereich gelegener GEDi von 822 ml/m² das Risiko für DCI signifikant reduziert [49].

3.2.6. Neurogene Herzstörung

Das Linksherzversagen nach aSAB wird heute als Takotsubo-Kardiomyopathie beschrieben. In der Literatur werden verschiedene Begriffe wie auch „neurogenic stunned myocardium“ verwendet. Es handelt sich hierbei um eine Stresskardiomyopathie. Die in der Literatur beschriebene Prävalenz liegt im Bereich von 8 bis 27% [30] [29]. Echokardiographisch zeigt sich dabei eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eine diffuse Hypokinesie und/oder fokale Wandmotilitätsstörungen [29]. Das neurogene Linksherzversagen muss von einem akuten Koronarsyndrom differenziert werden. Dabei hilft die Echokardiographie. Regionale Wandbewegungsstörungen folgen dabei nicht dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie. Die Störungen folgen vermutlich den sympathischen Nervenfasern. Dazu ist das Troponin I in Relation zu der Herzfunktionsstörung mäßig erhöht [30] [29]. Ein erweitertes Kreislaufmonitoring wird empfohlen (arterieller Thermodilutions-/Pulskonturanalysekatheter oder in schweren Fällen Swan-Ganz-Katheter). Für die Kreislaufstützung werden inotrope Substanzen empfohlen, welche das Herzzeitvolumen (HZV) steigern wie z.B. Dobutamin oder Milrinon. Eine Verlaufsechokardiographie innert 1-2 Wochen, und ein restriktiver Einsatz einer allenfalls erforderlichen hypertensiven Therapie wird empfohlen [29].

3.2.7. Anfallsprophylaxe / Antiepileptika

Die akute aSAB führt häufig zu einem akuten epileptischen Krampfanfall, wobei frühe und späte postoperative Krampfanfälle in 2.3% und 5.5% auftreten [50]. Risikofaktoren sind unter anderem ein hoher Schweregrad, ein rupturiertes Aneurysma der A. cerebri media (MCA), Hydrocephalus und Clipping gegenüber Coiling. Ob das Auftreten von epileptischen Krampfereignissen das Outcome negativ beeinflusst, ist nicht belegt aber vorstellbar, insbesondere wenn epileptische Krampfanfälle im Zusammenhang mit DIND in der Vasospasmusphase auftreten. Der Nutzen einer prophylaktischen antiepileptischen Behandlung wurde nie systematisch untersucht. Die prophylaktische medikamentöse Abschirmung muss daher im Einzelfall basierend auf Risikofaktoren erwogen werden. Eine Prophylaxe bei Patienten welche sich primär mit Krampfanfällen manifestieren wird < 7 Tage empfohlen [16]. Als erste Wahl gilt Levetiracetam, Phenytoin ist mit einem schlechteren Outcome verbunden.

Es ist hochwahrscheinlich, dass der Status epilepticus, konvulsiv oder nichtkonvulsiv, mit einem schlechten Outcome verbunden ist. Ein solcher muss dringend diagnostiziert und behandelt werden, wobei die Sensitivität durch ein kontinuierliches EEG deutlich erhöht wird und die Indikation grosszügig gestellt werden soll [51].

3.2.8. Thromboembolien, Prophylaxe und Behandlung

Nach aSAB besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse [52]. Dies einerseits aufgrund lange andauernder Immobilität, andererseits führt die systemische entzündliche Reaktion und die Aktivierung des Gefässendothels zur Hyperkoagulabilität. Die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen (TVT) liegt bei 1.5-24% und die Inzidenz einer klinisch relevanten Lungenembolie (LE) bei 1.2-2.0% [52]. Intermittierende pneumatische Kompressionen verringern das Risiko einer TVT im Vergleich zu keiner Prophylaxe [52]. Heparin in prophylaktischer Dosierung senkt das Risiko einer TVT. Dabei zeigten Patienten mit unfraktioniertem UHF kein erhöhtes Blutungsrisiko [52]. Patienten nach neurointerventioneller Versorgung des Aneurysmas benötigen unter Umständen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Bei diesen

Patienten kann eine zusätzliche prophylaktische Gabe von Heparin das Risiko einer peri-interventionellen intrakraniellen Blutung erhöhen [52] [53].

3.2.9. Mobilisation

Aufgrund der potenziell beeinträchtigten zerebralen Autoregulation und/oder kompromittierten Hämodynamik wurde herkömmlich auf eine rasche Erhöhung des Oberkörpers und Mobilisation verzichtet. Andererseits erhöht sich bei Bettlägerigkeit das Risiko für Komplikationen wie Thromboembolien und Pneumonie. Eine prospektive, interventionelle Studie verglich ein Frühmobilisationsschema innert 4 Tagen nach Aneurysmaversorgung (Tabelle 1) mit einer Standardtherapiegruppe. Es zeigte sich eine 30% Reduktion des Risikos für schwere Vasospasmen [54]. Eine frühe, stufenweise Mobilisation, am Tag 1 beginnend soll jedoch immer unter Berücksichtigung einer möglicherweise kompromittierten zerebralen Autoregulation und unter Vermeidung von Blutdruckabfällen erfolgen. Bei DIND/DCI erfolgt keine Mobilisation (zurück zur Oberkörper-Lagerung 15°).

Tabelle 1: Mobilisationsschema ohne manifeste DIND/DCI nach Aneurysmaversorgung

Stufe	Tag nach Aneurysmaversorgung	Grad der Mobilisation
0	1	Bettruhe, Kopfhöhe bis 30°
1	2, 3	Bettruhe, Kopfhöhe bis 60°
2	4, 5	Bettruhe, Kopfhöhe bis 80°
3	6, 7	Schrägsitz, Bettrand
4	8, 9	Stuhl

3.3. Therapie des Hydrocephalus

Die Entwicklung eines Hydrozephalus ist eine typische Komplikation nach SAB und ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für einen schlechten Outcome, kognitiven Störungen, Gedächtnisproblemen und einem verminderten funktionellen Status. Ein Hydrocephalus ist mit einem signifikanten Anstieg der Morbidität und Mortalität bei Patienten verbunden.

Der Hydrocephalus kann in drei Stadien eingeteilt werden [55]:

- akut (0-3 Tage)
- subakut (4-14 Tage)
- chronisch (≥ 14 Tage)

Das Ziel der Behandlung eines (sub)akuten Hydrozephalus ist die Senkung des ICP, um einen angemessenen CPP zu erreichen. Ein weiteres Ziel ist die Verringerung der DCI. Behandlungsoptionen zur Erreichung dieser Ziele sind die Anlage einer extraventrikulären Drainage (EVD), einer externen Lumbaldrainage oder intermittierende Lumbalpunktionen (LP) [56].

3.3.1. Lumbaldrainage

Um den Outcome zu verbessern wird eine Lumbaldrainage, ggf. zusätzlich bei liegender EVD, nach Aneurysmabehandlung angelegt [57] (siehe „Richtlinie für Lumbaldrainage bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung“). Dabei wird eine Drainagemenge von 5 mL/Stunde für eine minimale Dauer von 8 Tagen angestrebt.

3.4. Prophylaxe und Therapie der DIND und DCI

Ein Algorithmus für Diagnostik und Therapieschritte ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das frühe Ausschalten der Blutungsquelle und die neurointensivmedizinische Basistherapie mit Aufrechterhaltung von Normovolämie, Normoglykämie, normalen Blutgasen, Fieber und Elektrolytkontrolle gehören zu den wesentlichsten Massnahmen zur Prophylaxe. Spezifische Therapieansätze werden im Folgenden besprochen.

3.4.1. Nimodipin

Einzig für Nimodipin, ein Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker besteht Klasse I, Level A Evidenz zur Prophylaxe und Therapie des DCI [16] [17]. Nimodipin 6 x 60 mg peroral, verabreicht über drei Wochen, reduziert das Auftreten von DIND und das Risiko mit schlechtem Outcome zu überleben. In einer Cochrane-Analyse zeigt sich eine relative Risikoreduktion von 0.67 (95%CI: 0.55-0.81) für ein schlechteres Outcome [58]. Die heutige Relevanz der Metaanalyse ist allerdings nicht unbestritten, da sie sich weitgehend auf eine einzige grössere Studie Ende der 80er Jahre abstützt [59] und sich seither sowohl die Versorgungsstrategie des rupturierten Aneurysmas als auch die neurointensivmedizinische Therapie verändert haben [58]. Für intravenös verabreichtes Nimodipin ist die Evidenz gering, jedoch zeigte sich in 2 kleineren randomisierten kontrollierten Studien kein signifikanter Unterschied zwischen der peroralen und intravenösen Verabreichung (Nimodipin i.v. in einer Dosis von 2mg/h kont. i.v.) [60] [61]. Ein Wechsel von der peroralen auf die intravenöse Darreichungsform ist in der Praxis bei infrage gestellter enteraler Resorption sinnvoll. Relevante Nebenwirkungen wie systemische Hypotension und pulmonaler Shunt führen jedoch in der Praxis häufig dazu, dass die Therapie mit Nimodipin pausiert oder vorzeitig sistiert wird [62] [63]. Dosis-Reduktion (es ist unklar ob geringere Nimodipindosierungen überhaupt wirksam sind) und Unterbrechung sollten allerdings nicht leichtfertig erfolgen, da gezeigt wurde, dass dies zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von DCI führt [62]. Der vasodilatierende Effekt von Nimodipin soll zunächst mit tiefen Dosen Noradrenalin abgefangen werden.

3.4.2. Hämodynamisch-rheologische Ansätze

Um die Durchblutung und somit O₂-Versorgung des Gehirns zu verbessern, wurde in den 70er- und 80er-Jahren das Konzept der induzierten Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution, einzeln oder in Kombinationen, prophylaktisch oder therapeutisch angewandt (Triple-H-Therapie) [64, 65]. Aufgrund fehlenden Nutzens und von Komplikationen werden heute jedoch die Hypervolämie und Hämodilution nicht mehr empfohlen [16]. Die induzierte Hypertension erwies sich letztlich als die wichtigste Komponente der herkömmlichen Triple-H-Therapie [65]. Die hypertensive Therapie wurde kürzlich in der multizentrischen Phase-III-Studie HIMALAIA (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal subArachnoid haemorrhage with secondary Ischaemia) untersucht [66]. Bei schlechter Rekrutierung kaum interpretierbar, zeigte sich in einer Interimsanalyse in Bezug auf den CBF kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne induzierte Hypertension [66].

Aktuell wird die induzierte Hypertension unter Normovolämie bei Patienten mit DIND/DCI empfohlen, zumal die klinische Erfahrung häufig eine neurologische Verbesserung des Patienten parallel zum Anheben der Blutdruckwerte zeigt. Die Zielwerte sollen bei jedem Patienten, entsprechend klinischem Ansprechen und möglichen Nebenwirkungen, insbesondere bei hohem Katecholaminbedarf, individuell angepasst werden. Das Anheben des Blutdrucks sollte dabei nicht auf Kosten des Herzzeitvolumens -vor allem durch α -Stimulatoren- erfolgen, sondern indem durch Normovolämie und β 1- und β 2-Stimulatoren hochnormale Herzzeitvolumina aufrechterhalten werden. Zur Kontrolle wird die Therapie immer unter PiCCO-Monitoring durchgeführt.

Der optimale CPP (CPPopt) errechnet sich aus dem CPP-Wert bei welchem der "pressure reactivity index" PRx („moving correlation coefficient“ zwischen MAP und ICP) am tiefsten ist. Für eine intakte Autoregulation

spricht eine negative Korrelation, signifikant bei einem $PRx \leq -0.5$. Eine defekte Autoregulation ist mit dem Auftreten von DCI und einem schlechteren Outcome verbunden [67] [68]. Der optimale CPP unter Monitoring des PRx-Index erfolgt, sobald der ICP monitorisiert ist (visualisiert am CNS-Moberg-Monitor).

Nicht rupturierte, unbehandelte Aneurysmen stellen per se keine Kontraindikation für die hypertensive Therapie dar [69].

3.4.3. Neuroradiologisch interventionelle Therapie

Es liegen keine kontrollierten Studien bzgl. interventioneller neuroradiologischer Therapie vor. Grosse Datenregister wie das SAHIT-Register, welches Patienten von 9 kontrollierten klinischen Studien beinhaltet und die „Vizient Clinical Data Base“, ein US-Register mit über 100'000 SAB-Patienten liefern die beste Evidenz für die endovaskuläre „rescue therapy“ (ERT) [70] [71]. In beiden Datenbanken zeigt sich, dass Patienten mit ERT eine höhere Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes hatten, gegenüber Patienten mit nicht-interventioneller, konservativer „rescue therapy“.

3.4.4. Pharmakologische Spasmolyse

Bei symptomatischen angiographisch nachgewiesenen ausgeprägten Vasospasmen wird die medikamentöse Spasmolyse im Sinne einer „Rescue Therapie, Stufe 2“ empfohlen [16]. Angiographische Interventionen tragen ein Risiko für Komplikationen wie Gefässverschlüsse oder -Dissektionen. Außerdem kann der Transport von instabilen Patienten in die Angiographie per se ein Risiko darstellen. Risikoärmer bzgl. Dissektion, erlaubt die pharmakologische i.a. Spasmolyse die Verbesserung der Perfusion durch Vasodilatation der grossen und vor allem der kleinen distalen Gefässe und soll als erste Option herangezogen werden [72]. Verschiedene Substanzen stehen zur Verfügung, alle mit einem direkten oder indirekten vasodilatierenden Effekt ohne dass Vergleichsstudien vorliegen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Neurotoxizität von Papaverin) wird heute in Europa Nimodipin bevorzugt [73]. Ein Hirnödem, hohes ICP, bereits demarkierte Hirninfarkte, unvollständig versorgte Aneurysmen, Hypotension mit erhöhtem Katecholaminbedarf gelten als Kontraindikation für die i.a. Spasmolyse. Die Problematik aller Spasmolysen ist die potenziell kurze Wirkdauer; bei schweren Fällen kann eine repetitive Intervention erwogen werden [74]. Bezüglich Nutzen und Risiken wird die intermittierende und nicht die kontinuierliche Verabreichung von Nimodipin empfohlen [75]. Das praktische Vorgehen ist in einer separaten Richtlinie Neuroradiologie/Neurointensivmedizin beschrieben (SOP „Medikamentöse und mechanische Spasmolyse bei SAB-Patientinnen“).

3.4.5. Angioplastie

Eine mechanische Spasmolyse kann einzeln oder in Kombination mit einer medikamentösen Spasmolyse als „Rescue Therapie, Stufe 2“ bei symptomatischen Vasospasmen grosskalibriger Gefässe (z.B. Endstrecke der A. carotis interna, M1- und proximale M2-Segment der A. cerebri media, A1 Segment der A. cerebri anterior, A. basilaris) angewandt werden. Wie bei der medikamentösen Spasmolyse gibt es keine randomisierten Studien. Es gibt jedoch eine Serie von Fall-Kontroll-Studien, welche einen klaren Nutzen beschreiben [76] [77] [78]. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird bei Versagen der systemischen Massnahmen eine mechanische Spasmolyse mit oder ohne medikamentöse Komponente empfohlen. In einer Phase-II-Studie wurde der prophylaktische Wert einer PTA untersucht Ohne Effekt auf das klinische Outcome, zeigten sich in 4 Fällen Gefässperforationen [79]. Eine prophylaktische PTA wird deswegen nicht empfohlen [16]. Potenzielle Risiken einer PTA sind Gefässverschluss, -dissektion oder -ruptur [80]. Auch intrazerebrale Blutungen durch ein Hyperperfusionssyndrom wurden beschrieben [80].

Somit erfolgt bei fehlender Regredienz des DIND/DCI unter kontrollierter Hypertension bei fehlenden Kontraindikationen und in Absprache mit Neuroradiologen und Neurochirurgen die neuradiologische Interventionelle Therapie unter Allgemeinanästhesie (praktische Durchführung, sh. Separate Richtlinie).

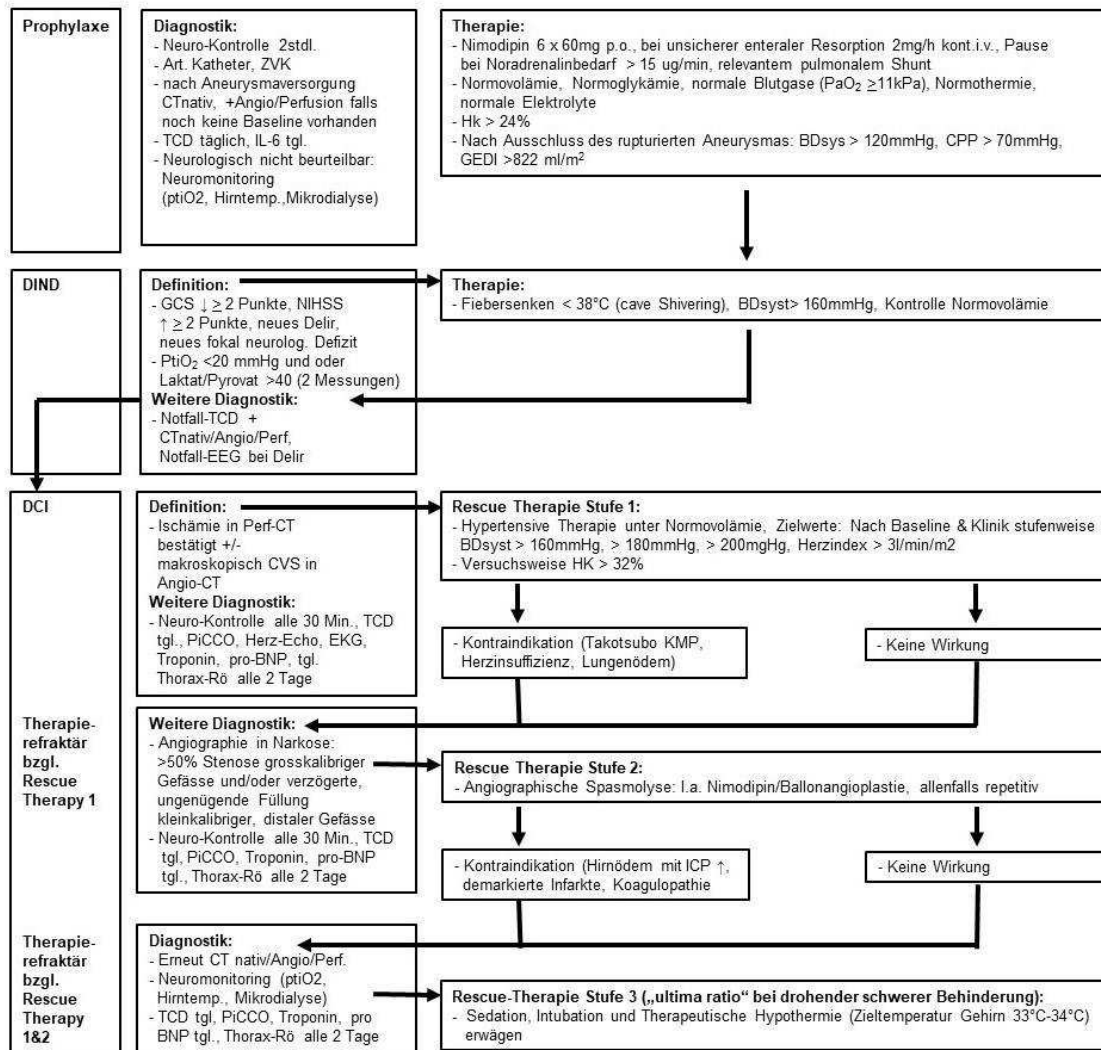
3.4.6. Therapeutische Hypothermie

Die Wirkungsmechanismen der therapeutischen Hypothermie sind multifaktoriell: unter anderem Verringerung des zerebralen Metabolismus und damit des O₂-Verbrauch, Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke, antiödematöse Wirkung, Verringerung der inflammatorischen Reaktion [81] und erhöhte Ischämietoleranz [82] [81] [83]. Es ist naheliegend, dass diese Mechanismen der pathophysiologischen Kaskade insbesondere nach schwerer aSAB und bei DCI entgegen wirken könnten.

Nichtsdestotrotz wurde in der IHA- Studie gezeigt, dass die intraoperative Hypothermie während Aneurysmaclipping bei leichtgradiger aSAB keinen Nutzen hat [84]. Die Evidenz für eine therapeutische Hypothermie nach hochgradiger aSAB und bei therapierefraktären Vasospasmen ist gering und sie wird in den aktuellen Guidelines nicht empfohlen, respektive entweder nicht diskutiert [17] oder als künftige Forschungsfragestellung erwähnt [16]. In einzelnen Fallserien wurde ein möglicher Nutzen beschrieben [85, 86]. Die Massnahme kann als eine „ultima-ratio“-Therapie erwogen werden. Insbesondere nach einer klinisch schweren Blutung (WFNS 4 und 5) kann davon ausgegangen werden, dass sich unmittelbar nach der Aneurysmaruptur ein temporärer zerebraler Perfusionsstopp einstellt, analog zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand. Bei dieser Patientengruppe könnte die frühe Induktion einer Hypothermie von Nutzen sein, wie in einer Fall-Kontroll-Studie und in einer kleinen randomisierten Studie beschrieben wurde [87, 88]. Die Hypothermie kann auch als ICP-Therapie bei therapieresistenter intrakranieller Hypertension erwogen werden [85].

In der Praxis kann die Hypothermie endovaskulär mittels Kühlkatheter am schnellsten induziert und aufrecht erhalten werden [89]. Die Langzeit-Hypothermie mit einer Zieltemperatur von 33°C länger als 72 Stunden, kann schwere Nebenwirkungen und Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis und Gerinnungsstörungen nachsichziehen [89] [85]. Potentielle Nutzen und Risiken müssen bei jedem einzelnen Patienten mit therapierefraktären ICP-Anstiegen oder Vasospasmen abgewogen werden.

Abbildung 1: Algorithmus Prophylaxe und Therapie des «delayed ischemic neurological deficit» (DIND) und der «delayed cerebral ischemia» (DCI)



Literatur

1. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 306-18.
2. Linn, F.H., et al., *Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(5): p. 791-3.
3. Macdonald, R.L., *Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(1): p. 44-58.
4. Chou, S.H., *Subarachnoid Hemorrhage*. Continuum (Minneap Minn), 2021. **27**(5): p. 1201-1245.
5. Muroi, C., et al., *Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Curr Opin Crit Care, 2012. **18**(2): p. 119-26.
6. Lauritzen, M., et al., *Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(1): p. 17-35.
7. Seule, M., et al., *The Hemodynamic Response of Spreading Depolarization Observed by Near Infrared Spectroscopy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2015. **23**(1): p. 108-12.
8. Vergouwen, M.D., et al., *Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group*. Stroke, 2010. **41**(10): p. 2391-5.
9. Muroi, C., et al., *Systemic interleukin-6 levels reflect illness course and prognosis of patients with spontaneous nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 77-80.

10. Hugelshofer, M., et al., *Cell-Free Oxyhemoglobin in Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Biomarker and Potential Therapeutic Target*. World Neurosurg, 2018. **120**: p. e660-e666.
11. Tam, A.K., et al., *Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database*. Neurocrit Care, 2010. **13**(2): p. 182-9.
12. Pluta, R.M., et al., *Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1997. **87**(2): p. 287-93.
13. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.
14. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, 2006. **59**(1): p. 21-7; discussion 21-7.
15. Neider, M.C., et al., *The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS)*. Neurosurgery, 2018. **83**(6): p. 1286-1293.
16. Hoh, B.L., et al., *2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2023. **54**(7): p. e314-e370.
17. Treggiari, M.M., et al., *Guidelines for the Neurocritical Care Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2023.
18. Shankar, J.J., et al., *CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage*. Neuroradiology, 2012. **54**(3): p. 197-203.
19. Shankar, J.J. and R. Vandorpe, *CT perfusion for confirmation of brain death*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(6): p. 1175-9.
20. Kumar, G., R.B. Shahripour, and M.R. Harrigan, *Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. J Neurosurg, 2016. **124**(5): p. 1257-64.
21. Unterberg, A.W., et al., *Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2001. **94**(5): p. 740-9.
22. Torne, R., et al., *Double hemispheric Microdialysis study in poor-grade SAH patients*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 7466.
23. Veldeman, M., et al., *Invasive neuromonitoring with an extended definition of delayed cerebral ischemia is associated with improved outcome after poor-grade subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2020. **134**(5): p. 1527-1534.
24. Kieninger, M., et al., *Brain multimodality monitoring in patients suffering from acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical value and complications*. J Integr Neurosci, 2021. **20**(3): p. 703-710.
25. Sebok, M., et al., *Prehemorrhage antiplatelet use in aneurysmal subarachnoid hemorrhage and impact on clinical outcome*. Int J Stroke, 2022. **17**(5): p. 545-552.
26. Sebök, M., et al., *Thrombocyte transfusion reduces the rebleed rate in patients using antiplatelet agents before aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgical Focus, 2023. **in press**.
27. Tang, C., T.S. Zhang, and L.F. Zhou, *Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99536.
28. Wartenberg, K.E., et al., *Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 617-23; quiz 624.
29. Pinnamaneni, S., W.S. Aronow, and W.H. Frishman, *Neurocardiac Injury After Cerebral and Subarachnoid Hemorrhages*. Cardiol Rev, 2017. **25**(2): p. 89-95.
30. Muroi, C., et al., *Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg Anesthesiol, 2008. **20**(3): p. 188-92.
31. Kramer, C.L., et al., *Refining the Association of Fever with Functional Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2017. **26**(1): p. 41-47.
32. Suehiro, E., et al., *Importance of Early Postoperative Body Temperature Management for Treatment of Subarachnoid Hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(6): p. 1482-8.
33. Muroi, C., et al., *Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2013. **72**(3): p. 367-75; discussion 375.
34. Badjatia, N., et al., *Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study*. Neurosurgery, 2010. **66**(4): p. 696-700; discussion 700-1.
35. Krzyt, N.D., et al., *Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. Stroke, 2009. **40**(6): p. e424-30.
36. Schlenk, F., et al., *Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Intensive Care Med, 2008. **34**: p. 1200-7.
37. Schlenk, F., P. Vajkoczy, and A. Sarrafzadeh, *Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome*. Neurocritical care, 2009. **11**(1): p. 56-63.
38. Helbok, R., et al., *Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2010. **12**(3): p. 317-23.
39. Naidech, A.M., et al., *Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2006. **59**(4): p. 775-9; discussion 779-80.

40. English, S.W., et al., *Aneurysmal SubArachnoid Hemorrhage-Red Blood Cell Transfusion And Outcome (SAHaRA): a pilot randomised controlled trial protocol*. BMJ Open, 2016. **6**(12): p. e012623.
41. Oddo, M., et al., *Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2009. **40**(4): p. 1275-81.
42. Brown, R.J., et al., *Polyuria and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. BMC Neurol, 2015. **15**: p. 201.
43. Elledge, S.R., et al., *Fludrocortisone evaluation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with cerebral salt wasting (Flush Salt)*. Clin Neurol Neurosurg, 2023. **225**: p. 107568.
44. Qureshi, A.I., et al., *Prognostic significance of hyponatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2002. **50**(4): p. 749-55; discussion 755-6.
45. van den Bergh, W.M., et al., *Magnesium therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage a dose-finding study for long term treatment*. Acta Neurochir, 2003. **145**: p. 195-9.
46. Tabuchi, S., et al., *Relationship of hypotension and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol Res, 2006. **28**(2): p. 196-9.
47. Solomon, R.A., K.D. Post, and J.G. McMurtry, 3rd, *Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm*. Neurosurgery, 1984. **15**(3): p. 354-61.
48. Ibrahim, G.M. and R.L. Macdonald, *The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis*. Neurocrit Care, 2013. **19**(2): p. 140-9.
49. Yoneda, H., et al., *Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm*. Stroke, 2013. **44**(8): p. 2155-61.
50. Raper, D.M., et al., *Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes*. World Neurosurg, 2013. **79**(5-6): p. 682-90.
51. Kondziella, D., et al., *Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Neurocrit Care, 2015. **22**(3): p. 450-61.
52. Nyquist, P., et al., *Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society*. Neurocrit Care, 2016. **24**(1): p. 47-60.
53. Manoel, A.L., et al., *Safety of early pharmacological thromboprophylaxis after subarachnoid hemorrhage*. Can J Neurol Sci, 2014. **41**(5): p. 554-61.
54. Karic, T., et al., *Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2017. **126**(2): p. 518-526.
55. de Oliveira, J.G., et al., *Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis*. Neurosurgery, 2007. **61**(5): p. 924-33; discussion 933-4.
56. Vergouwen, M.D.I. and G.J.E. Rinkel, *Emergency Medical Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2023. **39**(1): p. 51-58.
57. Wolf, S., et al., *Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2023. **80**(8): p. 833-842.
58. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **2007**(3): p. CD000277.
59. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. BMJ, 1989. **298**(6674): p. 636-42.
60. Soppi, V., et al., *A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. World Neurosurg, 2012. **78**(1-2): p. 101-9.
61. Kronvall, E., et al., *Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration*. J Neurosurg, 2009. **110**(1): p. 58-63.
62. Hernandez-Duran, S., et al., *Does Nimodipine Interruption due to High Catecholamine Doses Lead to a Greater Incidence of Delayed Cerebral Ischemia in the Setting of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage?* World Neurosurg, 2019. **132**: p. e834-e840.
63. Lunkiewicz, J., et al., *The effect of nimodipine on pulmonary function in artificially ventilated patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2021. **163**(10): p. 2715-2721.
64. Chittiboina, P., et al., *The evolving role of hemodilution in treatment of cerebral vasospasm: a historical perspective*. World Neurosurg, 2011. **75**(5-6): p. 660-4.
65. Dankbaar, J.W., et al., *Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R23.
66. Gathier, C.S., et al., *Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial*. Stroke, 2015. **46**(11): p. 3277-81.
67. Budhoski, K.P., et al., *Bilateral failure of cerebral autoregulation is related to unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2015. **22**(1): p. 65-73.
68. Megjhani, M., et al., *Optimal Cerebral Perfusion Pressure and Brain Tissue Oxygen in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Stroke, 2023. **54**(1): p. 189-197.
69. Reynolds, M.R., et al., *The safety of vasopressor-induced hypertension in subarachnoid hemorrhage patients with coexisting unruptured, unprotected intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 2015. **123**(4): p. 862-71.

70. Martini, M.L., et al., *Rescue therapy for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis with machine learning*. J Neurosurg, 2022. **136**(1): p. 134-147.
71. Shah, V.A., et al., *Regional Variability in the Care and Outcomes of Subarachnoid Hemorrhage Patients in the United States*. Front Neurol, 2022. **13**: p. 908609.
72. Shah, V.A., L.F. Gonzalez, and J.I. Suarez, *Therapies for Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2023.
73. Kerz, T., et al., *Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Br J Neurosurg, 2012. **26**(4): p. 517-24.
74. Anderegg, L., et al., *Feasibility and Safety of Repeat Instant Endovascular Interventions in Patients with Refractory Cerebral Vasospasms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(3): p. 561-567.
75. von der Brölie, C., et al., *Clinical Course and Monitoring Parameters After Continuous Interventional Intra-Arterial Treatment in Patients with Refractory Cerebral Vasospasm*. World Neurosurg, 2017. **100**: p. 504-513.
76. Schacht, H., et al., *Transluminal balloon angioplasty for cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: A single-center experience*. Clin Neurol Neurosurg, 2020. **188**: p. 105590.
77. Weiss, M., et al., *Endovascular Rescue Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Is Safe and Effective*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 136.
78. Labeyrie, M.A., et al., *Distal Balloon Angioplasty of Cerebral Vasospasm Decreases the Risk of Delayed Cerebral Infarction*. AJNR Am J Neuroradiol, 2019. **40**(8): p. 1342-1348.
79. Zwienenberg-Lee, M., et al., *Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial*. Stroke, 2008. **39**(6): p. 1759-65.
80. Rahme, R., et al., *Endovascular management of posthemorrhagic cerebral vasospasm: indications, technical nuances, and results*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 107-12.
81. Muroi, C., et al., *Combined therapeutic hypothermia and barbiturate coma reduces interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg Anesthesiol, 2008. **20**(3): p. 193-8.
82. Kawamura, S., et al., *Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(10): p. 1117-21; discussion 1121-2.
83. Polderman, K.H., *Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia*. Crit Care Med, 2009. **37**(7 Suppl): p. S186-202.
84. Todd, M.M., et al., *Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm*. N Engl J Med, 2005. **352**(2): p. 135-45.
85. Seule, M.A., et al., *Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm*. Neurosurgery, 2009. **64**(1): p. 86-92; discussion 92-3.
86. Nagao, S., et al., *The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report*. J Clin Neurosci, 2003. **10**(2): p. 208-12.
87. Kuramatsu, J.B., et al., *Is Hypothermia Helpful in Severe Subarachnoid Hemorrhage? An Exploratory Study on Macro Vascular Spasm, Delayed Cerebral Infarction and Functional Outcome after Prolonged Hypothermia*. Cerebrovasc Dis, 2015. **40**(5-6): p. 228-35.
88. Choi, W., et al., *Feasibility and Safety of Mild Therapeutic Hypothermia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Prospective Pilot Study*. J Korean Med Sci, 2017. **32**(8): p. 1337-1344.
89. Gasser, S., et al., *Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications*. J Neurosurg Anesthesiol, 2003. **15**(3): p. 240-8.