

**DER PROGNOTISCHE WERT VON EVOZIERTEN POTENTIALEN
BEI DER ABSCHÄTZUNG DER LANGZEITERGEBNISSE VON
ANEURYSMATISCHEN SUBARACHNOIDALBLUTUNGEN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Amer MASSAH

Aus Syrien

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. D.-K. Böker

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. D.-K. Böker

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. W. Skrandies

Tag der Disputation: 31.03.2004

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

ACA	Arteria cerebri anterior
AcomA	Arteria communicans anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AcomP	Arteria communicans posterior
C	cervical
Ca	Calcium
CCT	cranial computertomography
cct	central conduction time
db	dezibel
EEG	Elektroencephalographie
EP	evozierte Potentiale
EVD	externe Ventrikeldrainage
FAEP	früh akustisch evozierte Potentiale
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
GCS	Glasgow Coma Score
GE	gute Erholung
GOS	Glasgow Outcome Scale
H&H	Hunt und Hess
ICU	intensive care unit
KO	Kontingenz
L	lumbal
MB	mäßige Behinderung
MCA	mittel cerebral artery
Op	Operation
PICA	posterior inferior cerebral artery
PQ	Prognosequalität
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
RR	relative risk
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
Sec	Second
SB	schwere Behinderung
SE	Spezifität
SHT	Schädelhirntrauma
SP	Sensitivität
SSEP	Somatosensibel Evozierte Potentiale
Td	Tod
Th	thoracal
VZ	vegetativer Zustand
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	Zentralvenendruck

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	5
1.1.1.	Symptome und klinische Zeichen der SAB	6
1.1.2.	Klinische und bildmorphologische Graduierung der SAB	7
1.1.3.	Intervention: Aneurysmaklippung / Endovaskuläre Aneurysmaokklusion	8
1.2.	Grundlagen und Bedeutung der evozierten Potentiale, kurze historische Übersicht	9
1.2.1.	Anatomische Grundlagen	9
1.2.1.1.	SSEP-Bahn	9
1.2.1.2.	FAEP-Bahn	11
1.2.2.	Literaturübersicht zur prognostischen Bedeutung der EP bei Erkrankungen des ZNS	12
1.2.2.1.	Die Prognostische Bedeutung der EP bei Patienten mit SAB	12
1.2.2.2.	Die Prognostische Bedeutung der EP bei Patienten mit zerebralen Gefäßerkrankungen	13
1.2.2.3.	Die Prognostische Bedeutung der EP in der Intensivmedizin bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen	14
1.2.2.4.	Die prognostische Bedeutung der EP bei komatösen Patienten mit spontanen intrazerebralen Blutungen	15
1.2.2.5.	Monitoring mittels EP bei der operativen Ausschaltung von Aneurysmen der A.C.M.	16
1.2.2.6.	Bewertung des Ausmasses der Hirnschädigung im posttraumatischen Koma mit Hilfe von EP-Ableitungen	17
1.3.	Ziel der gegenwärtigen Studie	18
2.	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1.	Normalpersonen	19
2.2.	Patienten	19
2.2.1.	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten	19
2.2.2.	Diagnostik	21
2.2.3.	Aneurysmalokalisation	21
2.2.4.	Therapie	22
2.2.5.	Klinische Einteilung der SAB	22
2.2.5.1.	Initiale Graduierung	22

2.2.5.2.	Graduierung des klinischen Ausganges	23
2.3.	Elektrophysiologische Untersuchungen	23
2.3.1.	Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	23
2.3.1.1.	SSEP-Ableitung	23
2.3.1.2.	FAEP-Ableitung	26
2.3.2.	Auswertung der elektrophysiologischen Befunde	26
2.3.2.1.	Medianus-SSEP	26
2.3.2.2.	Tibialis-SSEP	27
2.3.2.3.	FAEP	27
2.3.2.4.	Gruppeneinteilung nach EP-Befunden	28
2.4.	Statistische Analyse	30
3.	ERGEBNISSE	31
3.1.	Initialbefunde	31
3.1.1.	Klinische Untersuchungsbefunde bei Aunahme	31
3.1.2.	SSEP-Initialbefunde	31
3.1.3.	FAEP-Initialbefunde	32
3.2.	Klinische Langzeitergebnisse	33
3.3.	Initialbefunde und Lagzeitergebnisse	34
3.3.1.	Klinische Graduierung nach H&H und Langzeitergebnisse	34
3.3.2.	SSEP-Initialbefunde und Langzeitergebnisse	35
3.3.3.	FAEP-Initialbefunde und Langzeitergebnisse	36
3.4.	Statistische Ergebnisanalyse	37
3.4.1.	Initialer klinischer Status nach H&H und Langzeitergebnisse	37
3.4.2.	Initiale SSEP-Befunde und Langzeitergebnisse	38
3.4.3.	Initiale FAEP-Befunde und Langzeitergebnisse	39
3.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4.	DISKUSSION	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.	LITERATURVERZEICHNIS	48
7.	DANKSAGUNG	54
8.	LEBENS LAUF	55
9.	ERKLÄRUNG	56

1.

EINLEITUNG

1.1. ANEURYSMATISCHE SUBARACHNOIDALBLUTUNG:

Die Ruptur eines Aneurysmas stellt die Hauptursache einer spontanen Subarachnoidalblutung (SAB) dar [64,74,77]. Die geschätzte jährliche Rate der aneurysmatischen SAB in Deutschland rangiert von 6 – 16 pro 100,000 Einwohner [81]. Der Altersgipfel liegt bei 55-60 Jahren [101]. Die Subarachnoidalblutung wird in 20 – 40 % durch eine intrazerebrale Blutung [79], in 13 – 28 % durch eine intraventrikuläre Blutung [75] und in 2 – 5 % durch ein subdurales Hämatom kompliziert. Als Risikofaktoren gelten: die arterielle Hypertonie, Nikotin-Abusus, orale Kontrazeptiva, Alkohol-Abusus und das Lebensalter [91]. Zehn von hundert Betroffenen versterben bevor sie das Krankenhaus erreichen [80]. Unter den Patienten, die die anfängliche Blutung überleben und nicht chirurgisch behandelt werden, ist die Nachblutung die bedeutendste Ursache für die resultierende Morbidität und Mortalität. Ziel der frühen chirurgischen Intervention ist es dieses Risiko zu reduzieren. Etwa 8 % der Patienten sterben aufgrund einer Nachblutung [52]. Von den Patienten, die neurochirurgisch versorgt werden, versterben 7 % im Rahmen von cerebralen Vasospasmen. Im Krankheitsverlauf stellt der zerebrale Vasospasmus die häufigste Ursache für die Entwicklung einer sekundären zerebralen Ischämie dar [57]. Das Risiko cerebraler Vasospasmen steigt ab der 72. Stunde nach SAB an, mit einem Maximum zwischen dem 7. – 10. Tag nach dem Blutungsereignis [45]. Zur Pathogenese des verzögerten cerebralen Vasospasmus ist noch wenig bekannt. Nach heutigem Wissen und Verständnis handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, das letztlich durch die Anwesenheit von Blut bzw. Blutbestandteilen und ihrer Abbauprodukte im Subarachnoidalraum ausgelöst wird. Als ursächliche Mechanismen der Vasospasmen werden vasoaktive endogene Substanzen wie Serotonin, Katecholamine, Angiotensin, Hämoglobinspaltprodukte und neurogene Faktoren diskutiert [45,66].

Die Gabe von Kalziumantagonisten (in der Regel Nimodipin) erfolgt prophylaktisch sobald die Subarachnoidalblutung gesichert ist. Treten Vasospasmen auf, erfolgt vielfach eine s.g. Triple H-Therapie (hypertone, hypervoläme, haemodilutive Therapie) [20], die z.Z. als die wirksamste Therapie des Vasospasmus gilt. Im ersten Schritt wird die Volumenexpansion bis zum einem zentralen Venendruck (ZVD) von 10-12 cm H₂O angestrebt. Hierdurch wird in Kombination mit dem Absetzen einer eventuell bis dato notwendigen antihypertensiven

Medikation eine Steigerung des Blutdrucks erreicht. In vielen Fällen ist jedoch die zusätzliche Gabe von Vasopressoren (Dopamin, Noradrenalin) notwendig, um den gewünschten arteriellen Druck von 160-200 mmHg systolisch zu erreichen.

Etwa 7 % der Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung erleiden ein schweres persistierendes neurologisches Defizit. Nur etwa 30-60% der Patienten haben ein guten klinischen Ausgang [56].

1.1.1. SYMPTOME UND KLINISCHE ZEICHEN DER SAB

Die Schwere der Symptome korreliert mit der Schwere der Blutung. Heftigste Kopfschmerzen mit plötzlichem Beginn, oft beschrieben als "Schlag auf den Kopf" sind das wichtigste diagnostische Zeichen. Eine flüchtige oder längere Bewusstlosigkeit oder ein Krampfanfall können folgen. Übelkeit und Erbrechen sind üblich. Die Symptome dauern meist mehrere Tage an. Gelegentlich sind die Kopfschmerzen mild und bedeuten ein erstes warnendes Vorzeichen der massiven SAB.

Ein Meningismus entsteht 3–12 Stunden nach der SAB. Koma oder Verschlechterung der Bewusstseinslage resultieren entweder aus dem direkten Einfluss der SAB einschließlich dem gesteigerten intrakraniellen Druck (ICP), aus der Massenverlagerung eines raumfordernden assoziierten intrazerebralen Hämatoms oder aus einem hydrocephalen Liquoraufstau .

Die lokale Hirnschädigung durch ein intracerebrales Hämatom wird fokale neurologische Ausfälle verursachen z.B. eine Extremitätsschwäche, Dysphasie. Eine Oculomotorius-Parese zeigt entweder eine transtentorielle Einklemmung oder eine direkte Schädigung des Nervs durch ein Aneurysma z.B. der Arteria carotis interna am Abgang der Arteria communicans posterior oder der Arteria basilaris an. Ein epileptischer Krampfanfall kann darüber hinaus weitere klinische Zeichen der Irritation des ZNS maskieren.

Die Untersuchung des Augenhintergrunds kann ein Papillenödem, eine Subhyaloid – oder Glaskörperblutung enthüllen, verursacht durch den plötzlichen intrakraniellen Druckanstieg.

Eine reaktive Hypertonie ist nach der SAB häufig nachweisbar. Das bedeutet, dass eine hypertone Kreislaufsituation bei SAB-Patienten besteht ohne vorbestehende Hypertonie. Der arterielle Blutdruck braucht oft mehrere Tage um ein normales Druckniveau erneut zu

erreichen. Eine Hyperthermie ist ebenfalls ein häufiger Befund; ist sie ausgeprägt und von hoher Amplitude, reflektiert sie eine ischämische Schädigung des Hypothalamus.

1.1.2. KLINISCHE UND BILDMORPHOLOGISCHE GRADUIERUNG DER SAB

Zahlreiche Skalen wurden vorgestellt um den Grad der SAB zu klassifizieren. Die am weitesten verbreitete Klassifikation ist die klinische Graduierung nach Hunt und Hess (H&H), die im Jahr 1968 beschrieben wurde [49]:

Grad 0 : Unrupturiertes Aneurysma.

Grad I : Asymptomatisch, oder leichte Kopfschmerzen und/oder geringfügige Nackensteifheit.

Grad II : Mäßig bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenparesen z.B. vom Hirnnerv III und/oder IV

Grad III : Leichtes fokales Defizit, Lethargie oder Konfusion.

Grad IV : Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese.

Grad V : Tiefes Koma, moribunder Patient

Das Ausmaß der Subarachnoidalblutung, d. h. Volumen und Lokalisation der Koagel, korreliert mit der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus [16,28,58]. Aus diesem Grunde wurde von Fisher [28] eine gebräuchliche Graduierung vorgeschlagen, die durch eine grobe Abschätzung des Volumens der Blutung im CCT das Risiko der Entwicklung eines Vasospasmus abzuschätzen ermöglicht:

Grad I: Kein subarachnoidales Blut sichtbar.

Grad II: Diffuse oder vertikale Auflagerungen (interhemispherisch, basale Zisternen) bis zu 1 mm Dicke.

Grad III: Lokalisierte Koagel größer als 3 x 5 mm und/oder vertikale Auflagerungen von > 1 mm Dicke.

Grad IV: Intrazerebrale oder intraventriculäre Blutung mit diffuser oder fehlender subarachnoidaler Komponente.

1.1.3. INTERVENTION: ANEURYSMAKLIPPUNG / ENDOVASKULÄRE

ANEURYSMAOKKLUSION

Das wichtigste Ziel in der Behandlung rupturierter intracerebraler Aneurysmen ist es die Blutungsquelle sobald wie möglich (möglichst innerhalb der ersten drei Tage nach SAB) zu verschließen. Die Ergebnisse der International Cooperative Study aus dem Jahr 1990 [57] zeigten, dass die frühe Operation (1-3 Tage) nach SAB mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität gegenüber der verzögerten selektiven operativen Intervention verbunden ist. Auf der anderen Seite in der im Intervall operierten Gruppe verstarben infolge einer Nachblutung mehr Patienten als in der Gruppe der Frühoperierten. Insgesamt war somit das Outcome der frühversorgten Patienten besser als das Outcome der verzögert operativ versorgten Patienten.

Die endovaskuläre Technik wurde in einer Studie an 15 Patienten von Guglielmi et al., 1991 [38,39] als alternative therapeutische Möglichkeit bei Patienten mit erhöhtem operativen Risiko erstmals untersucht. Falls technisch durchführbar, galt die chirurgische Ausschaltung (Clipping) eines rupturierten intrazerebralen Aneurysmas die Methode der Wahl [6,104]. Für Fälle, in denen die chirurgische Ausschaltung nicht möglich war (klinische Instabilität des Patienten, Lokalisation des Aneurysmas), wurden endovaskuläre Verfahren wie z.B. Ballonokklusion oder Coilembolisation entwickelt [14,38,39]. Die Weiterentwicklung der endovaskulären Techniken gestattet mittlerweile, zahlreiche Aneurysmen mit niedriger Morbidität und Mortalität zu versorgen [82]. Wenn eine schwere Hirnschädigung klinisch und computertomographisch nachgewiesen wird und im Fall erhöhten intrakraniellen Druckes, der trotz aller therapeutischen Maßnahmen nicht beherrschbar ist, ist ein supportives Management indiziert. Die frühzeitige Versorgung durch Ventrikulostomie (EVD) und ein aggressives postoperatives Management (z.B. die rechtzeitige Kraniektomie) reduzieren deutlich die Morbidität/Mortalität der Patienten mit einem klinischen Schweregrad III-IV nach H&H und führen zum guten klinischen Ausgang in ca. der Hälfte der Patienten [75].

1.2. GRUNDLAGEN UND BEDEUTUNG DER EVOZIERTEN POTENTIALE

KURZE HISTORISCHE ÜBERSICHT

Schallbezogene Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) des Menschen wurden erstmals 1938 von LOOMIS et al beschrieben [65]. Bei schlafenden Menschen konnten sie spontan, besonders aber nach akustischer Reizung, eine negative Welle nachweisen, der sie den Namen K-Komplex gaben.

Die erste Beschreibung der von der Kopfhaut ableitbaren somatosensiblen evozierten Potentiale (SSEP) erfolgte 1947 durch DAWSON [18]. Diese ließen sich vorwiegend über die primären sensiblen Hirnrinde kontralateral zur Seite der Stimulation nachweisen. Erst nach Einführung elektronischer Mittelungsverfahren [19] wurde eine genauere Analyse ermöglicht. Hierbei wurden die in fester zeitlicher Beziehung zum Reiz evozierten Potentiale aufsummiert, reizunabhängige Potentialschwankungen dagegen eliminiert, was die Aufzeichnung und Messung bioelektrischer Signale bis herab zu einer Größenordnung von $0.05\mu\text{V}$ ermöglichte. In den folgenden Jahren erlangten die SSEP und FAEP zunächst eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik spinaler und cerebraler Prozesse sowie auch als intraoperatives Monitoring. So fanden die SSEP Anwendung bei der Überwachung von Skoliose-Operationen [102], die FAEP bei Operationen von Akustikusneurinomen [85].

Die prognostische Bedeutung der EP wurde bei Patienten mit primären und sekundären Hirnschädigungen aus verschiedenen Ursachen bereits vielfach untersucht [7,9,17,26,30,32-34,37,50,53,68,78,99]. Im folgenden soll nun auf die in der Intensivmedizin wichtige prognostische Bedeutung der EP nach SAB eingegangen werden.

1.2.1. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

1.2.1.1. SSEP-BAHN

Medianus-SSEP: Der Impulsweg verläuft über den stimulierten Armnerven, den Plexus brachialis, die Zervikalwurzeln 6 und 7 sowie die Hinterstränge zum Nucleus cuneatus. Das zweite sensible Neuron zieht über den Lemniscus medialis zum ventralen posterolateralen Thalamuskern, das dritte von dort über die innere Kapsel zur Postzentralenregion (Abb. 1).

Das bei Ableitung über dem **Erb**'schen Punkt (ErbP) registrierte Potential entspringt im kaudalen Anteil des Armplexus. Die über C7 abgeleiteten Wellen haben ihren Ursprung in der Hinterwurzeintrittzone (N11a) im Hinterhorn (N13a). Die über C2 registrierten Komponenten entspringen dem Fasciculus cuneatus (N11b), dem Nucleus cuneatus (N13b) (Abb. 1 u. 2). N20/P25 bezeichnet den kortikalen Primärkomplex, dessen Ursprung in der primären sensiblen Rinde liegt (Abb. 1). Die nachfolgenden Potentialgipfel entstehen durch die Erregungsausbreitung in den parietalen Assoziationsfeldern. Für die prognostische Aussage scheint der Welle N70 eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Nach den Erfahrungen von Stöhr et. al. erlaubt die Mitberücksichtigung späterer Komponenten eine verbesserte Vorhersage der Überlebensqualität [92,94].

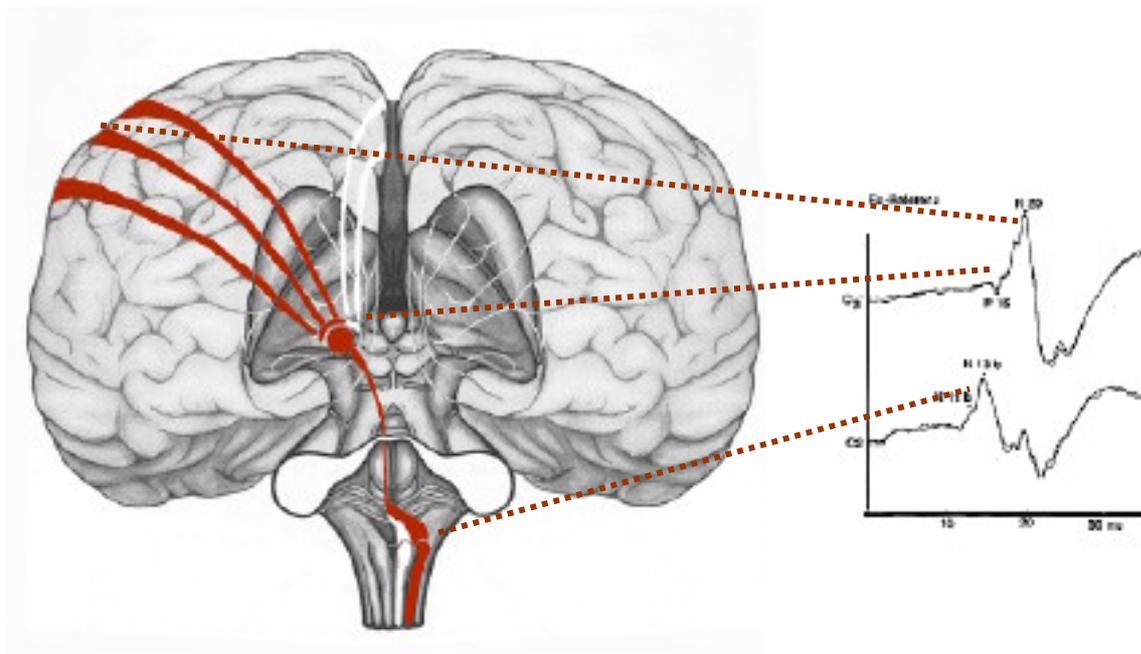


Abb. 1: Schematische Darstellung der Generatoren markanter Potentialgipfel der SSEP nach Stimulation des N. medianus.

Tibialis-SSEP: Der Impulsweg verläuft [92,94] über den peripheren Nerv und die Cauda equina (N18) zum Lumbosakralmark (N22), über den Fasciculus gracilis erreicht er den Nucleus gracilis (N30). Das zweite sensible Neuron zieht über den Lemniscus medialis zum

ventralen posterolateralen Thalamuskern, das dritte sensible Neuron über die innere Kapsel zur Beinrepräsentation der Postzentralregion (P40) (Abb. 2) .

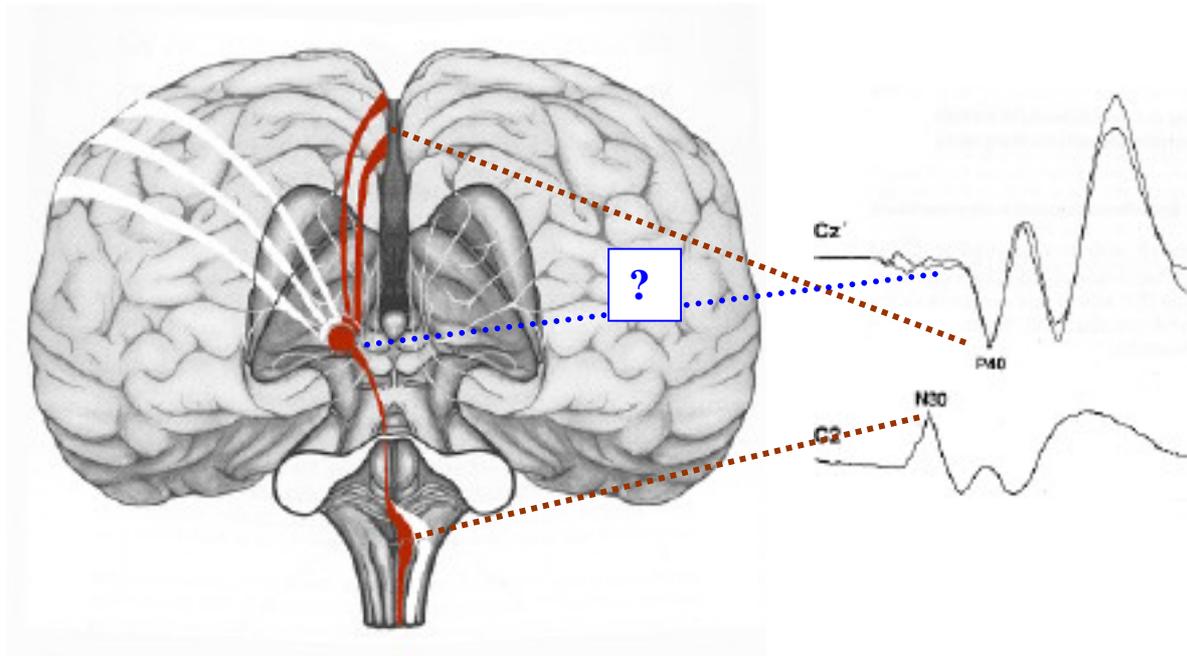


Abb. 2: Schematische Darstellung der Generatoren markanter Potentialgipfel der SSEP nach Stimulation des N. tibialis .

1.2.1.2. FAEP-BAHN

Der Impulsweg verläuft über die Hörbahn bis zum Hirnstamm. Die Wellen I und II werden im distalen und proximalen Abschnitt des N. acusticus generiert [30]. Die Generatorstrukturen der Welle III liegen im Bereich des unteren Pons (Abb 3). Der Ursprung der Wellen IV und V ist noch strittig, wahrscheinlich werden sie im Lemniscus lateralis oder im Bereich unterhalb der Colliculi inferiores generiert [13]. Die Generator-Orte der Wellen VI und VII sind bislang gleichfalls ungeklärt, wahrscheinlich werden sie im Mesenzephalon oder Diencephalon generiert.

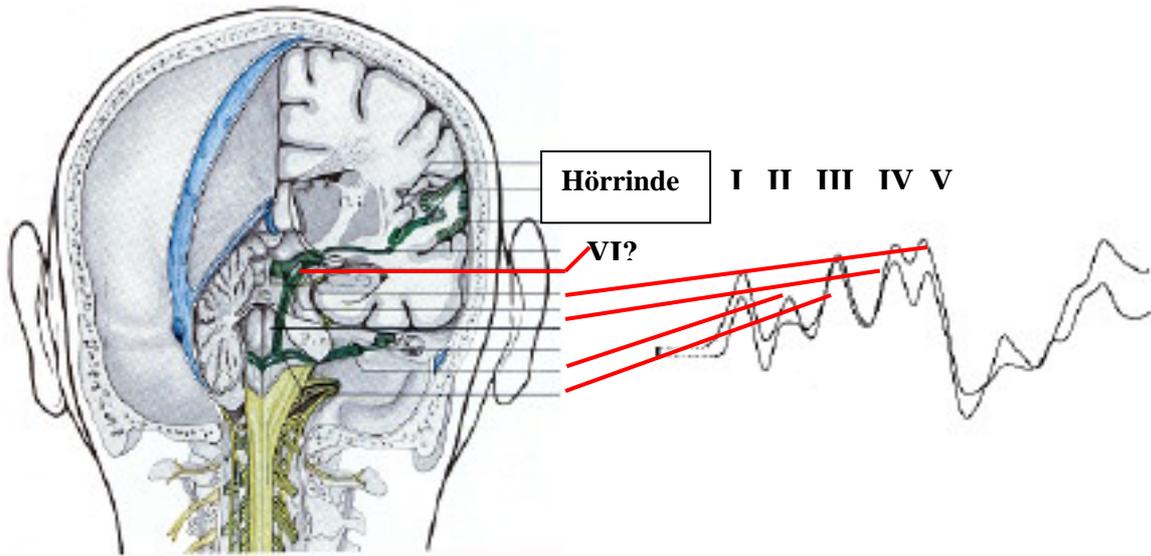


Abb. 3: Schematische Darstellung der Generatoren markanter Potentialgipfel der FAEP

1.2.2. LITERATURÜBERSICHT ZUR PROGNOTISCHEN BEDEUTUNG DER EP BEI ERKRANKUNGEN DES ZNS

1.2.2.1. DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DER EP BEI PATIENTEN MIT SAB

In einer retrospektiven Studie an 64 Patienten, die eine primären SAB erlitten, wurde die klinische Graduierung gemäss H&H und die primären Befunde von FAEP und SSEP mit einander und mit dem klinischen Outcome korreliert, um den prognostischen Wert der EP im Vergleich zur primären klinischen Graduierung nach H&H zu bestimmen [43]. Nicht veränderte EP weisen gewöhnlich auf einen günstigen Krankheitsverlauf hin. Pathologische Veränderungen von SSEP und FAEP nahmen mit der Schwere des klinischen Befundes zu. Ein unilateraler oder bilateraler Verlust von SSEP oder FAEP zeigte eine schlechte Prognose an. Die klinische Graduierung sowie die Befunde der EP weisen mit einer hohen Genauigkeit auf den klinischen Ausgang der Patienten mit SAB hin, d.h. die kombinierte Verwendung sowohl der klinischen Graduierung nach H&H als auch der EP-Befunde führt zu einer Verbesserung der Fähigkeit eine prognostische Aussage bei der aneurysmatischen SAB machen zu können.

Tab. 1: EP-Befunde und klinischer Ausgang bei 64 SAB-Patienten [43].

Outcome	FAEP normal	SSEP normal	FAEP pathologisch	SSEP pathologisch	FAEP abwesend	SSEP abwesend
Erholung	24	22	9	11	0	0
Defizit	5	2	4	8	2	1
Tod	3	5	12	9	5	6

Ziel mehrerer Studien war festzustellen, ob der Nachweis von Funktionsstörungen des ZNS mittels Ableitung von SSEP und FAEP bei Patienten mit SAB eine prognostische Bedeutung hat und ob die EP-Befunde die prognostische Abschätzung, die durch die klinischer Graduierung nach H&H erreicht wird, ergänzen und verbessern kann [25,46,100].

1.2.2.2. DIE PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER EP BEI PATIENTEN MIT ZEREBRALEN GEFÄßERKRANKUNGEN

In einer prospektiven Studie an 200 Patienten mit zerebralen Gefäßerkrankungen (48 intrazerebrale Blutungen, 64 SAB's, 48 supratentorielle- und 40 infratentorielle Ischämien) wurden die Patienten klinisch und elektrophysiologisch (SSEP und FAEP) innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Aufnahme untersucht [99]. Die EP-Befunde wurden in drei Pathologititätsgrade eingeteilt: Grad 1 = normale Latenzen und Amplituden A1, S1, Grad 2 = pathologische Latenzen oder Amplituden A2, S2 und Grad 3 = erloschene Antwort A3, S3.

Der klinische Ausgang der Patienten wurde anhand des jeweils erreichten Glasgow-Outcome-Scores (GOS) in drei Obergruppen zusammengefasst: Gruppe 1 = Patienten mit guter Erholung und fähig sich selbst zu versorgen d.h. GOS 4 und 5 (O1), Gruppe 2 = Patienten mit schlechter Erholung, unfähig sich nach Entlassung selbst zu versorgen d.h. GOS 2 und 3 (O2) und Gruppe 3 = verstorbene Patienten d.h. GOS 1 (O3).

Tab. 2: SSEP-, FAEP-Score, und Outcome-Score, 200 Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen

Gruppe der Patienten	n	SSEP-Score	FAEP-Score	Outcome-Score
Intrazerebrale Blutung	48	S1 = 6 S2 = 38 S3 = 4	A1 = 15 A2 = 29 A3 = 4	O1 = 7 O2 = 29 O3 = 12
SAB	64	S1 = 29 S2 = 28 S3 = 7	A1 = 32 A2 = 25 A3 = 7	O1 = 42 O2 = 2 O3 = 20
Supratent. Infarkt	48	S1 = 15 S2 = 22 S3 = 11	A1 = 16 A2 = 32 A3 = 0	O1 = 18 O2 = 19 O3 = 11
Infratent. Infarkt	40	S1 = 14 S2 = 23 S3 = 3	A1 = 7 A2 = 33 A3 = 0	O1 = 12 O2 = 17 O3 = 11

In allen Gruppen korrelierten die SSEP-Befunde eindeutig mit dem Outcome. Bei den meisten zerebralen Gefäßerkrankungen führt die Kombination der Ergebnisse beider Modalitäten (SSEP und FAEP) statistisch zu einer besseren prognostischen Aussage im Vergleich zu jener der Modalitäten für sich allein.

Viele Autoren dokumentierten die kombinierte Verwendung von SSEP und FAEP als eine bedeutungsvolle prognostische Aussage in Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen, welche statistisch wichtige Daten bereitstellt, um klinische Entscheidungen in neurologisch-kritischen Fällen zu unterstützen [32,41].

1.2.2.3. DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DER EP IN DER INTENSIVMEDIZIN BEI PATIENTEN MIT NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

In einer Untersuchung an 71 sedierten und beatmeten Intensivpatienten (ICU – Patienten), die neurologisch nur bedingt beurteilbar waren, wurden 176 EP-Untersuchungen durchgeführt [70]. Es konnte gezeigt werden, dass die Befunde prognostische Relevanz haben und bedingt eine anatomische Lokalisation der Läsion des Nervensystems ermöglichen. Streng genommen können SSEP das System peripherer Nerv – Plexus – Hinterhorn – Hinterstrangbahn – Nucleus cuneatus et gracilis – Lemniscus medialis – Thalamus – primär sensorischer Cortex erfassen.

Bei der Hypoxämie kann, wenn unauffällige EP vorliegen und keine weitere Schädigung erfolgt, von einer sehr guten Prognose bezüglich der zerebraler Erholung ausgegangen werden ($p < 0,01$). Fehlt die corticale Reizantwort beidseits (bei Erhalt der peripheren Reizantwort), ist die Prognose infaust [4,42,90]. Die Schwere der SSEP-Veränderungen korreliert mit dem klinischen Ausgang. Das wird durch die Untersuchung von Maurer und Milewski [70] bestätigt. Das SHT kann ebenfalls als ein Schädigungsmodus aufgefasst werden, bei dem eine oder beide Hemisphären als Ganzes betroffen sind. Zusätzlich können jedoch auch fokale Läsionen auftreten. Bei unauffälligem SSEP besteht auch hier eine gute Aussicht auf weitgehende Restitution ($p < 0,001$). Liegen jedoch erhebliche fokale Schädigungen außerhalb des sensiblen Systems vor, so trüben diese die prognostische Wertigkeit der SSEP. Dies ist bei ausgedehnten frontalen oder bei Hirnstammläsionen der Fall. Insulte sind naturgemäß fokale Läsionen. Auch hier besteht zwar ein gewisser Zusammenhang zwischen SSEP-Veränderung und Outcome ($p < 0,05$). Wie die Betrachtungen von Maurer und Milewski sowie Facco et al., 2000, Pajaeu 2001 und Mazzini et al., 2001 [23,71,78] zeigten, schließt ein guter SSEP- und FAEP-Status eine spätere Behinderung nicht aus, macht jedoch einen guten klinischen Ausgang wahrscheinlich.

1.2.2.4. DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DER EP BEI KOMATÖSEN

PATIENTEN MIT SPONTANEN INTRACEREBRALEN BLUTUNGEN

Facco, E. et al., 1998 [22] stellten eine Studie vor mit dem Ziel, den prognostische Aussagewert von FAEP und SSEP bei Komatösen nach spontaner Gehirnblutung herauszufinden (Tab. 3). Siebzig Patienten, die nach einer SAB oder einer hypertensiven Blutung komatös wurden, wurden mittels FAEP und SSEP während der akuten Phase der Erkrankung untersucht. Von diesen Patienten überlebten 23 (33 %), davon zwei im vegetativen Status und 47 verstarben (67 %). Der GCS am Tag der Aufnahme korrelierte signifikant mit dem klinischen Zustand der Patienten am Tag der Entlassung ($p < 0,001$) aber zeigte eine niedrige Sensitivität, da ungefähr 50 % der Patienten mit einem GCS von 5-8 verstarben oder im vegetativen Status verblieben. FAEP und SSEP korrelierten ebenfalls signifikant mit dem klinischen Ausgang ($p < 0,001$), ihr kombinierter Gebrauch führte sowohl zu einer deutlich höheren Sensitivität mit 96 % als auch zu einer höheren Spezifität von 90 % und einer hohen prädiktiven Aussagekraft von 96 %. Bei den Überlebenden bestand eine

eindrucksvolle Beziehung zwischen den abnormen SSEP-Befunden während der akuten Phase und der Schwere der bestehenden neurologischen Ausfälle.

Tab. 3: Beziehung zwischen den SSEP-Veränderungen in der Akutphase des Komats und dem Outcome bei Patienten (n=70) mit einer spontanen intrazerebralen Blutungen [22].

Klinischer Ausgang	Normale SSEPs n	Einseitige Verzögerung N13-N20 n	Einseitige Abwesenheit N20 n	Bilaterale Abwesenheit N20 n
Gute Erholung	9	0	0	0
Mäßige Behinderung	4	0	2	1
Starke Behinderung	1	1	3	0

1.2.2.5. MONITORING MITTELS EP BEI DER OPERATIVEN

AUSSCHALTUNG VON ANEURYSMEN DER A.C.M.

Die Überwachung des ZNS mittels Medianus-SSEP ist nur dann sinnvoll, wenn eine Läsion in oder in der Nähe der somatosensorischen Leitungsbahn erwartet wird. Der Hauptast der Arteria cerebri media (A.C.M.) versorgt mitunter das Gebiet der somatosensorischen Hirnrinde, auf das sich das Handareal projiziert. Das Monitoring durch die Ableitung von Medianus-SSEP ist deshalb theoretisch ein ideales Monitoring bei operativer Ausschaltung von Aneurysmen der A.C.M.

Medianus-SSEPs wurden während 48 Operationen von MCA-Aneurysmen nach Einleitung der Narkose kontinuierlich von Williams et al. [103] abgeleitet. Die intraoperative Veränderungen wurden wie folgt eingestuft: Typ I, keine bedeutungsvolle intraoperative Veränderungen; Typ II, bedeutungsvolle Veränderungen mit vollständiger Rückkehr zum Ausgangsbefund; Typ III, bedeutungsvolle Veränderung mit unvollständiger Rückkehr zum Ausgangsbefund; Typ IV, unvollständiger Verlust der SSEP, keine vollständige Erholung; Typ V, keine identifizierbare corticale Reizantwort bei normaler Antwort auf der Gegenseite. Die Typen der intraoperativen Veränderungen des Medianus-SSEP wurden mit dem neurologischen Befund zu drei verschiedenen Zeitpunkten verglichen: vor der Operation, am 1. postoperativen Tag und bei Entlassung (Tab. 4).

Tab. 4: Korrelation zwischen dem postoperativen neurologischen Befund und dem Typ der intraoperativen Veränderungen des Medianus-SSEP [103].

Typ der somatosensorischen evozierten Potentiale	postoperative neurologische Untersuchung	
	normal	Befundverschlechterung
I	36	1
II	4	1
III	0	2
IV	0	2

Die zwei Patienten mit Typ V hatten neurologische Ausfälle (hochgradige Hemiparese), die nach der Operation unverändert blieben.

Nach den Ergebnissen dieser Studie [103] erweist sich das SSEP-Monitoring als ein exakter Prädiktor im Bezug auf die postoperative Funktion des ZNS.

Viele Studien konnten die Signifikanz zwischen dem klinischen Ausgang und den Veränderungen des Medianus-SSEP beim intraoperativen SSEP-Monitorings bestätigen [29,84,89, 95,100].

1.2.2.6. BEWERTUNG DES AUSMASSES DER HIRNSCHÄDIGUNG

IM POSTTRAUMATISCHEN KOMA MIT HILFE VON EP -ABLEITUNGEN

Bei 130 Patienten mit posttraumatischem Koma wurden innerhalb der ersten 72 Stunden nach Trauma multimodal EP (FAEP und Medianus-SSEP) abgeleitet [98]. Gemäß der Morphologie der EP-Veränderungen wurden diese graduiert (Grad I-V): Grad I = Keine Veränderungen, Grad II = leichte Veränderungen, Grad III = schwere Veränderungen, Grad IV = einseitiger Wellenverlust, Grad V = beidseitiger Wellenverlust. Die schwersten EP-Veränderungen (Grad III-V) zeigten eine große Übereinstimmung mit dem klinischen Ausgang nach 6 Monaten. In einer Gruppe der Patienten, in der nur das FAEP untersucht werden konnte (22,9%), zeigte sich keine Übereinstimmung zwischen EP und dem klinischen Outcome. Dennoch gab es bei Patienten mit fokalen Läsionen eine klare Korrelation zwischen Ausmaß der FAEP-Befunde und dem Outcome ($p < 0,001$). Die SSEP zeigten eine wesentlich stärkere Korrelation mit dem Outcome bei fokalen Läsionen ($p < 0,001$) als bei globalen Veränderungen ($p < 0,01$). Die Autoren schließen, dass EP nützlich bei der Voraussage des klinischen Ausgangs sind, besonders bei den Patienten, bei denen die neurologische Untersuchung nur eingeschränkt möglich ist. Dabei kommt den SSEP und FAEP der prognostisch höchster Stellenwert zu [26,36,47,50,54,83].

1.3.

ZIEL DER GEGENWÄRTIGEN STUDIE

Die computertomographische Untersuchung des Kopfes (CCT) ermöglicht eine relativ zeitnahe und genaue Beurteilung von Verteilung und Ausdehnung der SAB sowie auch von der strukturellen Schädigung des Gehirns [10]. Zu gewissem Ausmaß ist damit auch die Abschätzung des Risikos cerebraler Vasospasmen zu entwickeln, möglich [28,58]. Eine funktionelle Störung des Gehirns als Reaktion auf die Blutung kann man jedoch mit Hilfe des CCT nicht erfassen. Das Ausmaß der Hirnschädigung ist sowohl von dem Ausmaß der initialen schädigenden Noxe als auch von dem Ausmaß der sekundären Komplikationen (z.B. perifokales Ödem, Vasospasmus, akuter und subakuter Hydrocephalus) abhängig, welche auch in der Lage sind zu einer schwerwiegenden Schädigung des Gehirns unabhängig von der Blutungslokalisation zu führen. Die klinische Untersuchung ist die wesentliche Grundlage der Beurteilung des jeweiligen Schweregrades der Erkrankung und ist bisher für die prognostische Einschätzung des klinischen Outcomes der Patienten mit SAB, allein oder in Verbindung mit Daten der Computertomographie verwendet worden. Die klinische Graduierung nach H&H korreliert gut mit dem Outcome bei Patienten der Stadien I-III, jedoch nicht bei Patienten in den Stadien IV und V. Gerade diese Patienten sind in der Regel sediert, so dass ihre klinische Untersuchung nur sehr begrenzt aussagefähig ist. Elektrophysiologische Untersuchungen (SSEP, FAEP) bieten auch unter Sedierung zuverlässige, reproduzierbare Daten [9,68,93,94], die eine Beurteilung der afferenten sensorischen Bahnen wie auch der akustischen Bahn ermöglichen. In der Literatur wird eine Korrelation von EP-Veränderungen und dem klinischen Ausgang bei Patienten mit Schädelhirntrauma (SHT) berichtet. Eine solche Korrelation bei SAB-Patienten könnte die klinische Graduierung der vorliegenden SAB bei Krankenhausaufnahme sinnvoll ergänzen, so dass eine exaktere Graduierung insbesondere der klinisch höhergradigen SAB möglich wäre, was für die weitere Therapieentscheidung (Operation / abwartendes Verhalten/ Therapieabbruch) von großer Bedeutung wäre.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die prognostische Aussagefähigkeit der EP-Befunde (SSEP und FAEP) im Vergleich zu der prognostischen Aussagefähigkeit der klinischen Graduierung nach H&H zu überprüfen.

2.

MATERIAL UND METHODEN

Zwischen Dezember 1999 und Dezember 2001 untersuchten wir, im Rahmen einer prospektiven Studie, 98 Patienten mit aneurysmatischer SAB, welche auf der neurochirurgischen Intensivstation aufgenommen und behandelt wurden. Die Untersuchung erfolgte klinisch und elektrophysiologisch mittels SSEP und FAEP am Tag der Aufnahme und nach Entlassung aus der Rehabilitationsklinik (6-8 Monate nach Aneurysmaversorgung). Die klinische initialbefunde und die elektrophysiologische Befunde wurden untereinander und mit dem klinischen Ausgang in Korrelation gesetzt. Zur Beurteilung des Pathologitäsgrades der jeweiligen EP-Parameter bei den SAB-Patienten wurden diese mit den korrespondierenden EP-Parametern des eigenen Normkollektives (n=30) verglichen.

2.1.

NORMALPERSONEN

Zur Erstellung der eigenen EP-Normparameter wurden 30 gesunde Probanden (14 Frauen und 16 Männer) untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre (min. 15 max. 68 Jahre). Abgeleitet wurden die Medianus- und Tibialis-SSEP sowie die FAEP. Aus dem Datenmaterial wurden die vergleichsrelevante Parameter und Parameterkombinationen gewählt und der jeweilige Normbereich wurde hieraus errechnet (Kapitel 2.3.2.).

2.2. PATIENTEN

2.2.1. GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG

Die Studiengruppe umfasste 42 Männer und 56 Frauen (Abb. 4). Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 48,5 Jahre (min. 18 max. 79 Jahre) und der Altersmedian lag bei 52,9 Jahren (Abb. 5).

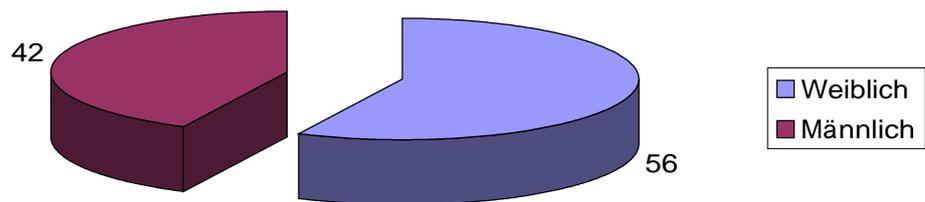


Abb. 4: Geschlechtsverteilung der untersuchten SAB-Patienten (n=98)

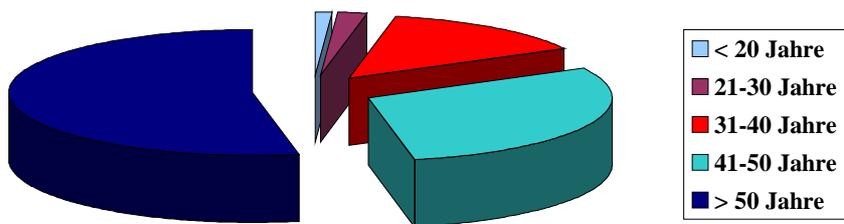


Abb. 5: Altersverteilung der untersuchten SAB-Patienten (n=98)

2.2.2.

DIAGNOSTIK

Die Diagnose wurde aufgrund der typischen Anamnese, der klinischen Zeichen einer meningealen Reizung, oft in Verbindung mit fokalen neurologischen Symptomen und aufgrund der bildmorphologischen (CCT) Darstellung einer SAB in den intrakraniellen Basalzisternen gesichert. Im Falle eines unauffälligen CCT-Befundes konnte die SAB durch Blutnachweis im Liquor mittels Lumbalpunktion gesichert werden. Bei allen Patienten erfolgte zur Lokalisation des rupturierten Aneurysmas eine cerebrale Angiographie. Patienten mit anderen Blutungsursachen (z.B. Angiombutung, traumatische SAB, spontane SAB ohne Aneurysmanachweis) wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.2.3.

ANEURYSMALOKALISATION

Bei acht Patienten lagen multiple Aneurysmen vor. Die für die SAB verantwortlichen Aneurysmen waren wie folgt verteilt (Tab. 5): 34 Aneurysmen an der Arteria communicans anterior (AcomA), 29 an der Arteria cerebri media (ACM), 11 an der Arteria carotis interna (ACI), 4 an der Arteria cerebri anterior (ACA), 6 an der Arteria basilaris, 3 an der Arteria communicans posterior (AcomP), 1 an der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA), 1 an der Arteria ophtalmica und 1 Aneurysma an der Arteria vertebralis.

Tab. 5: Aneurysmalokalisation bei den untersuchten Patienten mit aneurysmatischer SAB (n=98).

Lokalisation der Aneurysmen	n	%
AcomA	34	34,66
ACM	29	29,58
ACI	11	11,2
ACA	4	4,1
Basilaris	6	6,1
AcomP	3	3,1
PICA	1	1,02
Ophtal.	1	1,02
Vertebralis	1	1,02
Multiple	8	8,2

2.2.4.

THERAPIE

Bei allen Patienten erfolgte die Versorgung des rupturierten Aneurysmas. In 82 Fällen wurde eine operative Ausschaltung (Klippung), in 16 Fällen eine interventionell endovaskuläre Therapie (Embolisation oder Okklusion mit Spiraldraht) durchgeführt. Bei 75 Patienten erfolgte die Versorgung des Aneurysmas innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis (Frühintervention), in 23 Fällen (ausschließlich Grad IV und V nach H&H) im Intervall von 4 Tagen bis 2 Wochen nach der initialen SAB.

Bei allen Patienten wurde während der ersten 14 Tage nach Blutungsereignis Nimodipin- (2mg/h) intravenös verabreicht. Patienten ohne Vasospasmen wurden normoton (RR 120 ± 20 mmHg), normovolämisch (Hämatokrit 40 ± 5 , zentral venöser Druck 8 ± 2 cm H₂O) behandelt. Traten Vasospasmen auf, erfolgte die s.g. Triple H-Therapie (hypertone, hypervoläme, haemodilutive Therapie) mit einem dem Bedarf angemessenen Blutdruck (ggf. durch Gabe von Katecholaminen), einem Haematokrit von 30-35%, und einem zentral venösen Druck von 10-15 cm H₂O. Der PCO₂ lag bei allen Patienten bei 35-40 mmHg.

2.2.5.

KLINISCHE EINTEILUNG DER SAB

2.2.5.1.

INITIALE GRADUIERUNG

Die initiale klinischen Graduierung erfolgte nach dem Graduierungsvorschlag von Hunt und Hess [49]:

Grad I : Asymptomatisch, oder leichte Kopfschmerzen und/oder geringfügige Nackensteifheit.

Grad II : Mäßig bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenparesen z.B. vom Hirnnerv III und/oder IV

Grad III : Leichtes fokales Defizit, Lethargie oder Konfusion.

Grad IV : Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese.

Grad V : Tiefes Koma, moribunder Patient

Für die Auswertung erfolgte die Bildung zweier übergeordneter Gruppen: Grade I-III nach H&H (=guter klinischer Zustand) und die Grade IV und V (=schlechter klinischer Zustand).

2.2.5.2. GRADUIERUNG DES KLINISCHEN AUSGANGES

Der klinische Zustand der Patienten nach 6-8 Monaten wurde entsprechend dem Glasgow Outcome Score (GOS) Beurteilt, d.h. GOS 5 = gute Erholung (GE), GOS 4 = mäßige Behinderung (MB), GOS 3 = schwere Behinderung (SB), GOS 2 = vegetativer Zustand (VZ) und GOS 1 = Tod (Td). Die Patienten wurden in die folgenden zwei Beurteilungsgruppen geteilt:

GOS 4+5 = Gruppe mit guten Outcome

GOS 3-1 = Gruppe mit schlechten Outcome

Es wurde darauf geachtet, dass nur Behinderungen erfasst wurden, deren Ursache die zugrundeliegende SAB war.

2.3. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

2.3.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Untersucht wurden bei allen Patienten die SSEP nach Medianus- und Tibialis-Stimulation sowie die FAEP. Benutzt wurde ein handelsübliches Gerät der Firma Tönnies vom Typ Multiliner, mit automatischer Artefaktunterdrückung und einem 2-Kanalsystem.

Alle Untersuchungen wurden vom selben Untersucher unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Nach Beendigung der Untersuchung erfolgte die Datenspeicherung und die graphische Dokumentation der Kurven.

2.3.1.1. SSEP-ABLEITUNG

Für das Medianus-SSEP wurde der Nerv über eine Oberflächenelektrode am Handgelenk stimuliert, für das Tibialis-SSEP am malleolus medialis. Als Reiz wurde ein Rechteckimpuls kurzer Dauer von 0,1-0,2 ms in einer Frequenz von 3-5/s verwendet, die Reizstärke wurde bei Intensivpatienten, bei denen die sensible Reizschwelle meist nicht bestimmt werden kann, mit 4 mA über der motorischen Reizschwelle gewählt. Bei muskelrelaxierten Patienten und im Fall einer neuromuskulären Blockade wurde mit 20 mA stimuliert, nach der Erstuntersuchung konnte die Reizstärke modifiziert werden [76]. Zur Registrierung späterer SSEP-Anteile mit

Latenzen über 100ms, oder bei fraglich kortikaler Reizantwort wurde eine Reizfrequenz von 0,2-0,5/s vorgezogen. Die Filtereinstellung wurde so gewählt, dass eine optimale Ausprägung des Potentials bei minimaler Artefaktstörung erzielt wurde. Bei Armnervenstimulation wurde die obere Grenzfrequenz bei 1500 Hz, die untere Grenzfrequenz bei 5-10 Hz für kortikale- und bei 20-50 Hz für spinale Ableitungen gewählt. Für Beinervenstimulation wurden Grenzfrequenzen von 5 bis 1500 Hz für kortikale- und 30 bis 1500 Hz für spinale Registrierungen gewählt.

Die Ableitung erfolgte unipolar und die Positionierung der Elektroden (Nadelelektroden) erfolgte in Anlehnung an bisher allgemein akzeptierten bzw. empfohlenen Ableitorten [92]. Bei der Armnervenstimulation wurde über dem **Erb**'schen Punkt (2 cm oberhalb der Klavikulamitte), über den Dornfortsätzen C7 und C2 (Abb. 6) sowie über der Handregion der contralateralen sensiblen Rinde (C3',C4') abgeleitet. Als Referenzelektrode wurde in der klinischen Routine meist eine frontomedian (Fz) gelegene Elektrode benutzt.

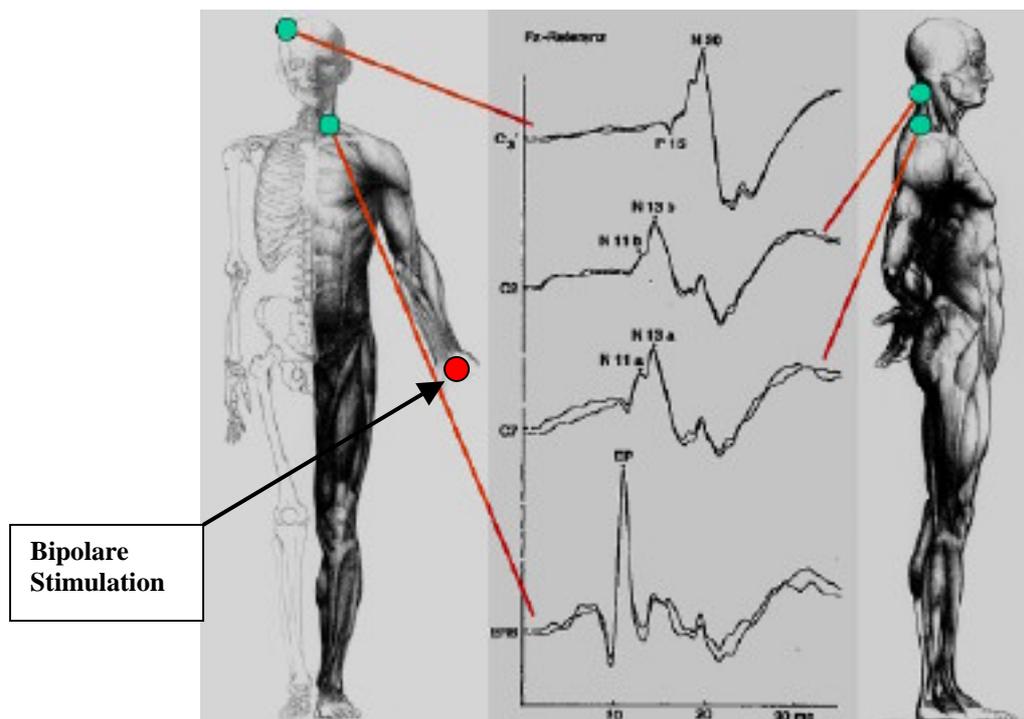


Abb. 6: Stimulationsort und Ableitorte zur Registrierung des Medianus-SSEP.

Die Ableitung erfolgte nach Beinervenstimulation vom Lumbosakralmark (über dem Dornfortsatz Th 12 oder L1) (Abb. 7) und über der sensiblen Rinde (Cz'). Die Referenzelektrode lag bei Fz. Die Analysezeit betrug 50 ms für das Medianus-SSEP und 100 ms für das Tibialis-SSEP.

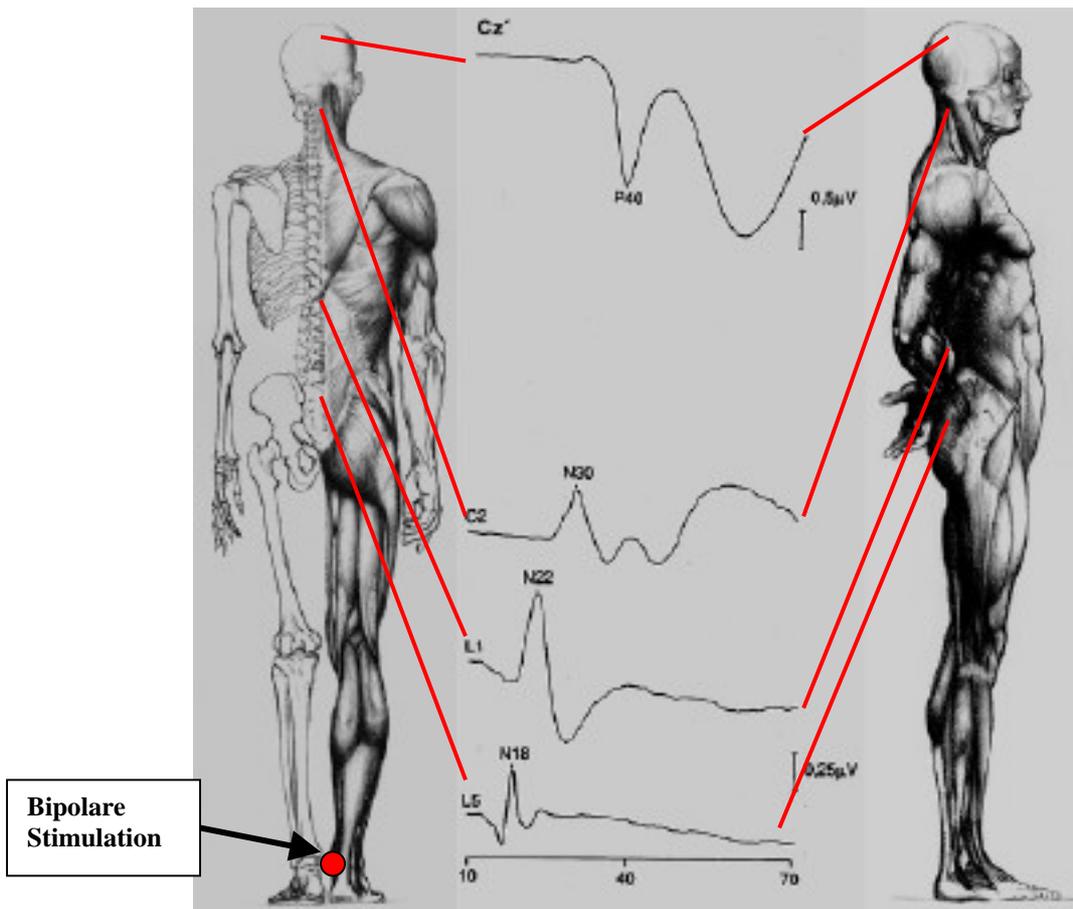


Abb. 7: Stimulationsort und Ableitorte zur Registrierung des Tibialis-SSEP

Die Erdungselektrode wurde jeweils am Arm oder Bein platziert. Der Elektrodenwiderstand betrug entsprechend den Angaben in der Literatur [92] weniger als 3 kOhm. Die aktive (differente) Elektrode wurde mit dem negativen Verstärkereingang und die indifferente Elektrode mit dem positiven Eingang verschaltet. Somit erschien eine negative Potentialschwankung im Monitor mit einem nach oben gerichteter Ausschlag.

Untersucht wurde bis für jede untersuchte Extremität eine reproduzierbare Reizantwort vorlag oder bis es sicher nachzuweisen war, dass keine Reizantwort erhältlich war (sog. Leitungsblock). Je Stimulation erfolgten mindestens 200 Mittelungsschritte. Zur Verifizierung der Signalkonstanz und Wellenechtheit wurden drei Ableitungsdurchgänge für je einen Ableitort vorgenommen und übereinander superponiert.

2.3.1.2.

FAEP-ABLEITUNG

Zur Stimulation wurde ein elektromagnetisch abgeschirmter Kopfhörer verwendet. Stimuliert wurde mit Klickreizen von 0,1 ms Dauer und einer Frequenz von 10-15/s. Der Schalldruck lag bei 70-80 dB über der individuellen Hörschwelle. Das contralaterale Ohr wurde mit 30 dB verrauscht.

Die Ableitung erfolgte zwischen Mastoid (M1/M2) und Vertex (Cz) mittels Nadelelektroden., die Erdungselektrode wurde bei Fz platziert. Die Analysezeit betrug 10 ms. Als Filtereinstellung wurde eine obere Grenzfrequenz von 3000 Hz und eine untere Grenzfrequenz von 100-200 Hz gewählt [11].

Jede Messung wurde wiederholt bis eine Reproduzierbarkeit des Potentialmusters erreicht wurde (pro Ableitung mindestens 2000 Mittelungsschritte). Zur Verifizierung der Signalkonstanz und Wellenechtheit wurden (wie beim den SSEP-Ableitungen) drei Ableitungsdurchgänge für je einen Ableitort vorgenommen und übereinander superponiert.

2.3.2.

AUSWERTUNG DER ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN BEFUNDE

2.3.2.1.

MEDIANUS-SSEP

Bei Auswertung der SSEP nach Armnervenstimulation wurden die Latenzen der zervikalen Komponenten N13a und N13b, des kortikalen Primärkomplexes N20/P25 sowie die Amplituden von N13a, N13b und N20 berücksichtigt. Darüber hinaus wurde die zentrale Überleitungszeit (CCT) N13a-N20 berechnet [94].

Tab. 6: Normwerte von Medianus-SSEP (n=30).

Komponenten	EP	N13a	N13b	N20
Latenzen (obere Grenzwerte, m+2,5 SD)	12,4	15,8	15,9	22,3
Amplituden [μ v] (untere Grenzwerte)	-	0,6	0,6	0,6
- Latenzintervall N13a-N20 (oberer Grenzwert): 7,2 ms				
- Amplitudenquotient N20/N13a: unterer Grenzwert 0,71				

Als normal (Tab. 6) galten Latenzen innerhalb der 2,5fachen Standardabweichung der normalen Mittelwerte und Amplituden (N20/P25) größer 1µV und weniger als 50% Seitendifferenz sowie eine zentrale Überleitungszeit (CCT) von 5 ms +/- 2,5 SD.

2.3.2.2. TIBIALIS-SSEP

Die Auswertung der Tibialis-SSEP berücksichtigt die Latenz der Wellen N22 und P40, das Latenzintervall N22-P40 sowie den Amplitudenquotienten P40/N22 (Tab. 7), weil eine physiologisch hohe interindividuelle Amplitudenvariabilität der P40 die Verwendung von Absolutwerten der Amplituden nicht gestattet (zu hohe Streuung bzw. große SD). Eine Seitendifferenz der P40-Amplituden von mehr als 50% wurde als pathologisch gewertet.

Tab. 7: Normwerte von Tibialis-SSEP (n= 30).

Komponenten	N22	P40
Latenzen (obere Grenzwerte m + 2,5 SD)	25,8	43,9
- Latenzintervall N22-P40 (oberer Grenzwert): 21,3 ms		
- Amplitudenquotient P40/N22: unterer Grenzwert 0,85		

2.3.2.3. FAEP

Die Normwerte der FAEP sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Außer den absoluten Latenzen und den Latenzintervallen sind deren Seitendifferenzen von diagnostischer Bedeutung. Die intraurale Differenz der Absolutlatenzen ist ab 0,5 ms, die der Inter-Peak-Latenzen ab 0,4 ms und die der Amplituden ab 50 % als pathologisch zu beurteilen [11].

Tab. 8: Spektrum der Normwerte der FAEP (n=30). A= Alter

Peak-Latenzen [ms] (3SD)	I	II	III	IV	V
A < 40 Jahre	1,5(0,5)	2,6(0,5)	3,6(0,5)	4,7(0,6)	5,4(0,5)
A = 40 Jahre	1,6(0,5)	2,6(0,5)	3,6(0,5)	4,7(0,5)	5,5(0,6)
Inter-Peak-Latenzen [ms] (3SD)		I-II 1,1(0,4)	I-III 2,0(0,4)	I-V 3,85(0,6)	III-V 1,8(0,5)
Seitendifferenzen Von Inter-Peak-Latenzen [ms]		I-II < 0,3	I-III < 0,4	I-V < 0,4	III-V < 0,4
- Seitendifferenzen einzelner Peaks (rechts – links) < 0,5 ms					
- Amplitudenrelation IV-V/I > 1 (bei Gehörgangsableitung > 0,5)					

2.3.2.4.

GRUPPENEINTEILUNG NACH EP-BEFUNDEN

Entsprechend der oben genannten Kriterien (normale, pathologische EP-Befunde (Abb.8 u. 9) oder fehlende EP) werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Tab. 9)

Tab. 9: Gruppeneinteilung der SAB-Patienten in Abhängigkeit zu den jeweiligen EP-Befunden.

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Normale Latenz und Amplitude	pathologische Latenz oder Amplitude bzw. Amplitudenquotient	erloschene Reizantwort

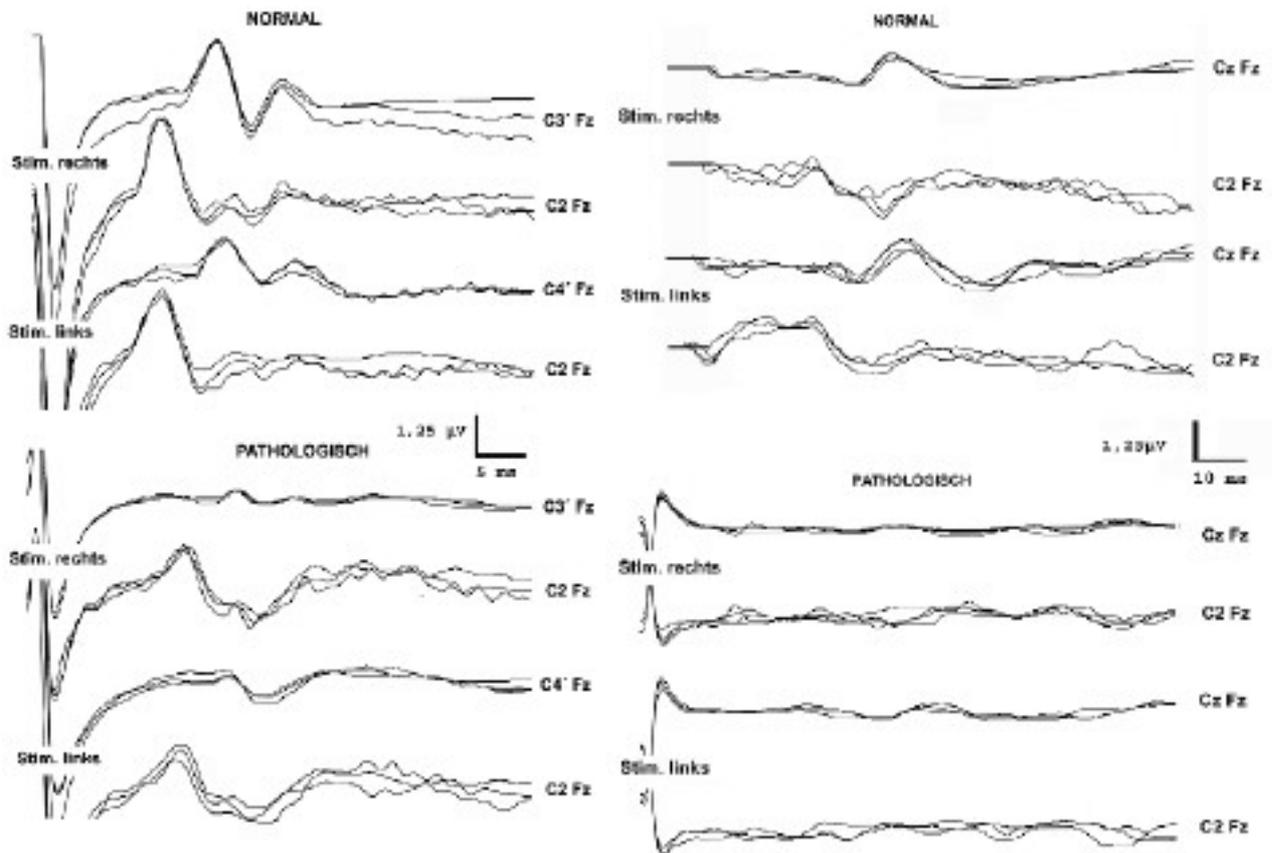


Abb. 8: Gegenüberstellung zwischen normalen und pathologischen Medianus- und Tibialis-SSEP-Befunden (Beispiele von pathologischen initialen SSEP-Befunden von SAB-Patienten)

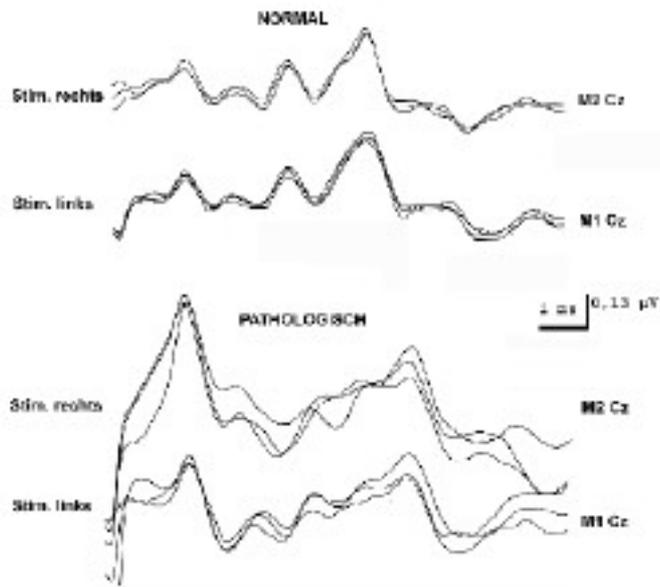


Abb. 9: Gegenüberstellung zwischen normalen und pathologischen FAEP-Befunden
 (Beispiele von pathologischen initialen FAEP-Befunden von SAB-Patienten)

2.4.

STATISTISCHE ANALYSE

Um die prognostische Wertigkeit von EP mit der klinischen Einteilung nach H&H zu vergleichen, wurde jeweils eine Korrelation zwischen den EP-Befunden mit dem Outcome und zwischen dem klinischen Grad nach H&H mit dem Outcome erstellt. Dabei wurden die Befunde von Patienten mit normalen EP und Grad I-III nach H&H jeweils als richtig negativ (RN) definiert, wenn ihr Outcome gut war und als falsch negativ (FN), wenn ihr Outcome schlecht war. Im umgekehrten Fall Befunde von Patienten mit pathologischen EP und Grad IV-V nach H&H wurden jeweils bei schlechtem Outcome als richtig positiv (RP) definiert, während jene mit gutem Outcome als falsch positiv (FP) gewertet wurden. Das relative Risiko des schlechten Outcomes (RR), die Sensitivität (SE, d.h. die Fähigkeit falsch Negative auszuschließen), die Spezifität (SP, d.h. die Fähigkeit falsch Positive auszuschließen), und die Prognosequalität (PQ, d.h. die Fähigkeit zum Ausschluß falsch positiver Voraussagen unter allen positiven Voraussagen) wurden entsprechend der folgenden Formeln, berechnet:

$$SE = RP / (RP + FN) \times 100.$$

$$SP = RN / (RN + FP) \times 100.$$

$$PQ = RP / (RP + FP) \times 100.$$

$$RR = (RN \times RP) / (FN \times FP).$$

Bei der statistischen Analyse der erhobenen Befunde in Zusammenarbeit mit der statistischen Abteilung des Hochschulrechenzentrums der Universität Gießen, wurden die folgenden Verfahren zur Auswertung der Kontingenzen und der statistischen Signifikanzen angewandt: Korrelationsanalyse nach Pearson, Chi-Quadrat-Test und ANOVA.

Hierfür wurden die Scores der klinischen Befunde und der EP in Beziehung zueinander gesetzt um den statistischen Zusammenhang zwischen H&H-Grad, den SSEP- und FAEP-Befunden und dem Outcome zu erörtern. Berechnet wurde jeweils die bivariable Korrelation zwischen dem Grad von H&H und dem Outcome, den Befunden von SSEP und dem Outcome und den Befunden von FAEP und dem Outcome. Ebenso wurde die partielle Korrelation zwischen den Befunden von SSEP und dem Outcome, sowie zwischen den Befunden von FAEP und dem Outcome unter Ausgruppierung der prognostischen Informationen der H&H-Graduierung errechnet. Zusätzlich wurde die multivariate Korrelation zwischen den Outcome-Variablen auf der einen und den Variablen von SSEP und FAEP auf der andern Seite berechnet.

3.

ERGEBNISSE

In dieser prospektiven Studie wurde an 98 Patienten mit einer aneurysmatischen SAB überprüft, ob die registrierten EP-Veränderungen einen hohen Stellenwert für die prognostische Beurteilung dieser Erkrankung haben. Für jeden Patienten wurden die Befunde der initialen klinischen Graduierung nach H&H, der FAEP, der SSEP und das Langzeitergebnis (nach dem GOS) festgestellt, anschließend wurden die entsprechenden Daten analysiert und statistisch ausgewertet.

3.1.

INITIALBEFUNDE

3.1.1. KLINISCHER UNTERSUCHUNGSBEFUND BEI AUFNAHME

Entsprechend der Kriterien der Graduierung nach H&H gehörten bei stationärer Aufnahme 18 Patienten der Gruppe H&H I, 24 Patienten der Gruppe H&H II, 18 Patienten der Gruppe III, 29 Patienten der Gruppe H&H IV und 9 Patienten der Gruppe H&H V an (Abb. 10).

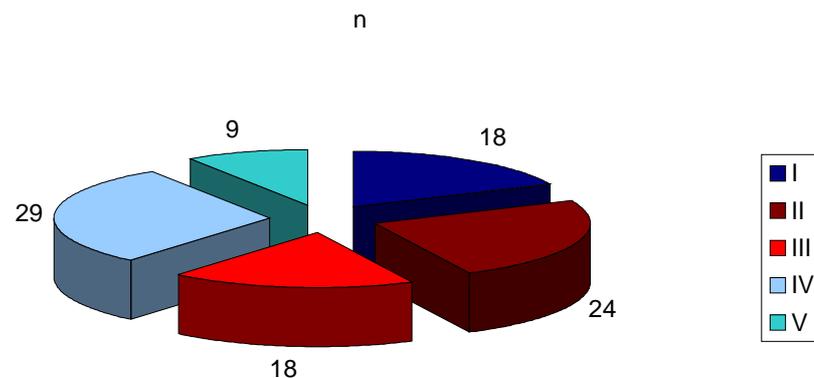


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung nach der H&H-Graduierung bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98)

3.1.2.

SSEP-INITIALBEFUNDE

Bei 59 Patienten fanden sich Normalbefunde, 25 Patienten boten beiderseits sicher reproduzierbare Reizantworten mit pathologischen Latenzen und/oder Amplituden, bei 14 Patienten waren die kortikalen SSEP einseitig (n=5) oder beidseitig (n=9) erloschen (Abb. 11).

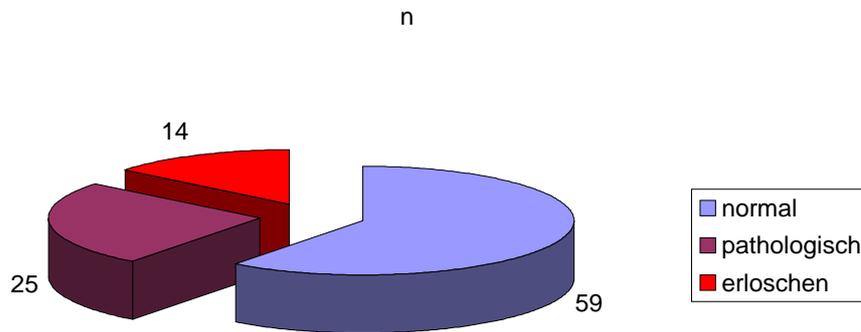


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der SSEP-Veränderungen bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98)

3.1.3. FAEP-INITIALBEFUNDE

Die FAEP waren bei 61 Patienten normal, pathologische Befunde boten 22 Patienten, 15 Patienten zeigten unilateral (5 Patienten) oder bilateral (9 Patienten) einen FAEP Verlust (Abb. 12).

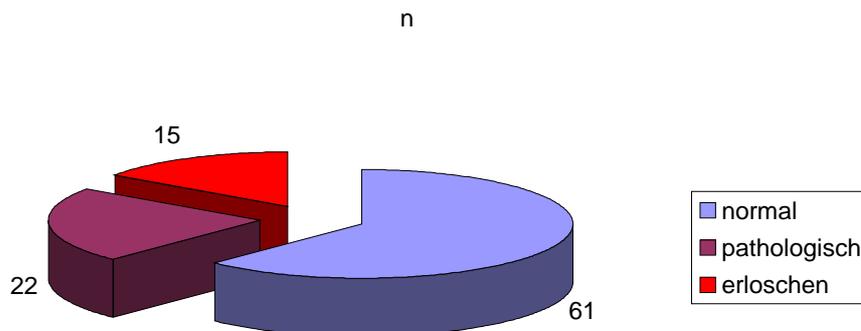


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der FAEP-Veränderungen bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98)

3.2. KLINISCHE LANGZEITERGEBNISSE

Entsprechend der Graduierung des klinischen des Ausganges nach dem GOS war der klinische Zustand bei 57 Patienten nach 6-8 Monaten gut (bei 44 GOS 5, bei 13 GOS 4). 22 Patienten zeigten ein schweres persistierendes neurologisches Defizit (GOS 3), 8 Patienten waren in einem apallischen Zustand (GOS 2) und 11 Patienten sind zwischenzeitlich verstorben (GOS 1) (Abb. 13).

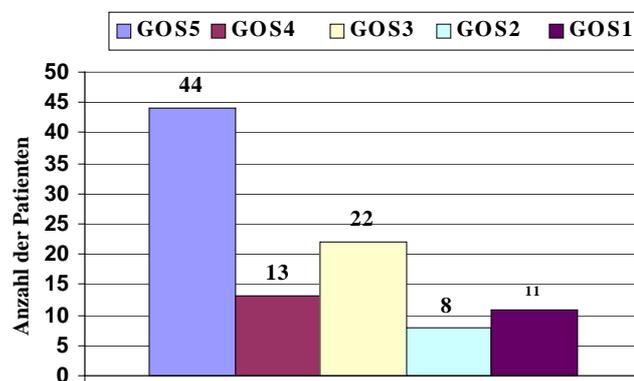


Abb. 13: Patientenoutcome (GOS) nach 6-8 Monaten (n=98)

Nimmt man die Patienten in zwei Gruppen (gutes Outcome = GOS 5+4 und schlechtes Outcome = GOS 1-3) zusammen zeigt sich bei 57 Patienten ein guter und bei 41 ein schlechter klinischer Spätzustand (Abb. 14).

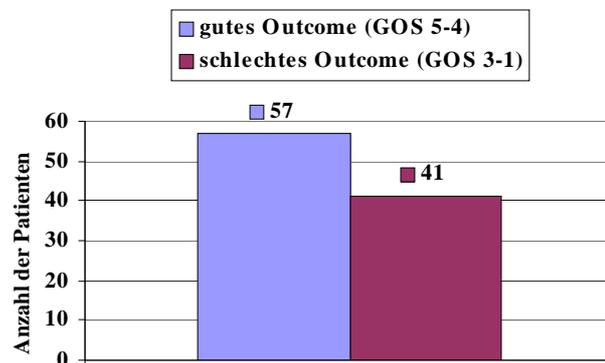


Abb. 14: Patientenverteilung nach den Outcomegruppen n= 98

3.3. INITIALBEFUNDE UND LANGZEITERGEBNISSE

3.3.1. KLINISCHE GRADUIERUNG NACH H&H UND LANGZEITERGEBNISSE

Siebzehn von den 18 Patienten, die initial dem Grad I nach H&H angehörten, hatten einen unauffälligen klinischen Verlauf und wiesen nach 6-8 Monaten einen GOS von 5 auf, nur ein Patient hatte einen GOS von 4 (Abb.15).

Fünfzehn der 24 Patienten, die initial dem Grad II nach H&H angehörten, erreichten einen GOS von 5, sieben Patienten einen GOS von 4 und zwei Patienten einen GOS von 3. Ursache des schlechten Outcomes bei den zwei letzten Fällen (GOS 3) waren Infarkte infolge posthämorrhagischer cerebraler Vasospasmen. Keiner der Patienten bot ein apallisches Syndrom oder verstarb.

Auch in der Patientengruppe mit einem Grad III nach H&H (n=18) verstarb kein Patient innerhalb der ersten 6-8 Monaten. Sechs Patienten aus dieser Gruppe erreichten immerhin lediglich einen GOS von 2 (n=1) bzw. GOS 3 (n=5) (Abb. 15). In 5 Fällen waren Hirninfarkte im Rahmen posthämorrhagische cerebraler Vasospasmen ursächlich für das schlechte Outcome. In einem der Fälle bestand zusätzlich eine sekundär aufgetretene intracerebrale Blutung. Zwölf Patienten zeigten eine gute Erholung und erreichten hatten einen GOS von 4 (n=1) oder 5 (n=11).

Von den 29 Patienten, die dem Grad IV nach H&H angehörten, hatte am Ende der Studie nur 1 Patient einem GOS von 5 und 4 Patienten einen GOS von 4 (Abb. 15). Die meisten Patienten (n=24) dieser Gruppe erreichten einen GOS 3-1 (15 einen GOS von 3, 7 einen GOS von 2 und 2 einen GOS von 1).

Alle 9 Patienten, die initial dem Grad V nach H&H zugeordnet wurden, verstarben.

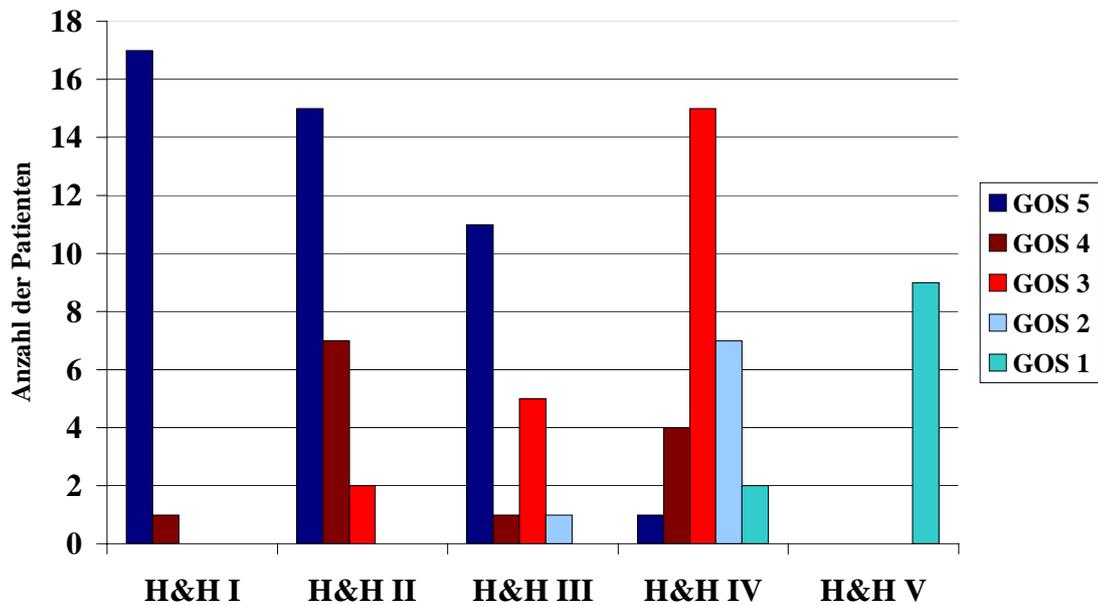


Abb. 15: Korrelation zwischen dem jeweiligen initialen klinischen Schweregrad nach H&H und dem erreichten GOS bei den untersuchten Patienten mit aneurysmatischer SAB (n=98).

3.3.2. SSEP-INITIALBEFUNDE UND LANGZEITERGEBNISSE

Die Patienten mit einem normalem SSEP-Befund (n=59) erreichten in 43 Fällen einen GOS von 5, in 11 Fällen einen GOS von 4 und in 5 Fällen einen GOS von 3. Keiner der Patienten verstarb oder wurde apallisch. Hervorzuheben ist, dass alle SAB-Patienten, die einen Grad IV nach H&H aufwiesen und zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen GOS von 4 oder 5 erreichten, hatten initial normale SSEP-Befunde aufwiesen (Abb. 16).

Von den 25 Patienten, die einen pathologischen SSEP-Befund aufwiesen, erreichte lediglich ein Patient einen GOS von 5 und 2 Patienten einen GOS von 4. Demgegenüber erreichten 17 Patienten einen GOS von 3, 3 Patienten einen GOS von 2 und 2 Patienten einen GOS von 1 (Abb. 16).

Alle 14 Patienten mit erloschenen SSEP hatten einen ungünstigen Verlauf. Fünf Patienten mit einseitigem kortikalem SSEP-Verlust waren nach 6 Monaten apallisch (GOS 2), 9 Patienten mit beidseitigem Verlust der kortikalen Reizantwort verstarben (GOS 1) (Abb. 16).

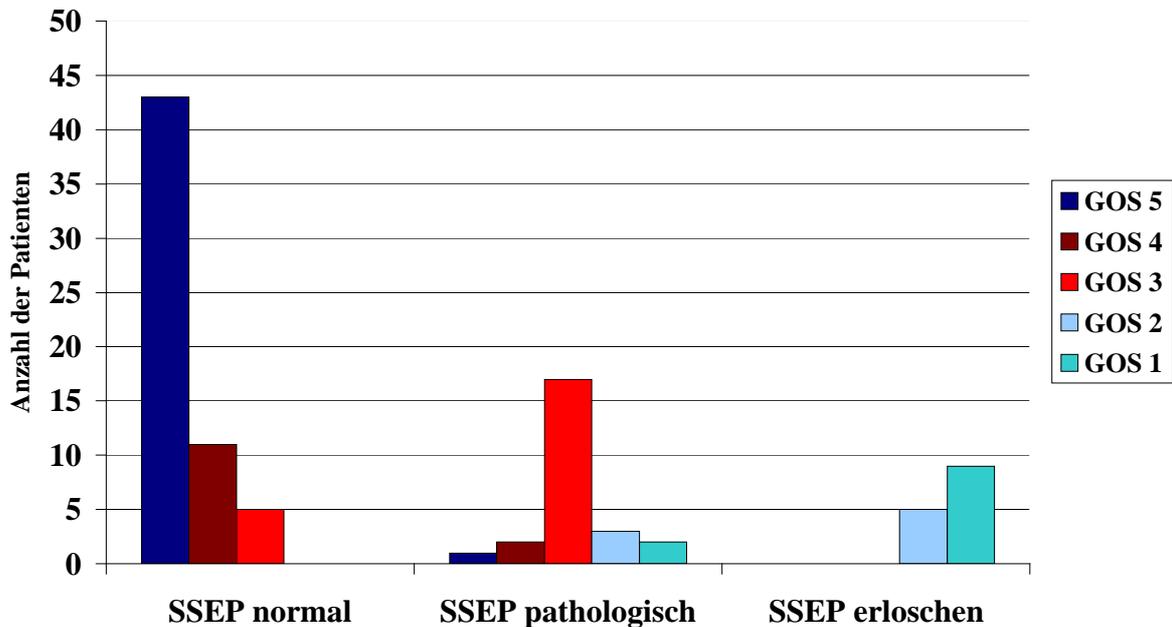


Abb. 16: Korrelation zwischen dem jeweiligen SSEP-Befund und dem erreichten GOS bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98)

3.3.3. FAEP-INITIALBEFUNDE UND LANGZEITERGEBNISSE

Patienten mit normalen FAEP (n=61) zeigten am Ende des Beobachtungszeitraumes in 43 Fällen eine vollständige klinische Erholung (GOS 5), in 11 Fällen ein mildes neurologisches Defizit (GOS 4) und in 7 Fällen ein schwerwiegendes neurologisches Defizit (GOS 3). Keiner der Patienten war zu diesem Zeitpunkt apallisch oder verstorben (Abb. 17).

Die Mehrzahl der Patienten mit pathologischen FAEP-Befunden (n=22) hatte einen ungünstigen Verlauf (Abb. 17). Nur ein Patient erreichte eine vollständige Erholung (GOS 5). Lediglich 2 Patienten überlebten mit mildem neurologischem Defizit (GOS 4). Fünfzehn Patienten dieser Gruppe boten ein schweres Defizit (GOS 3), 4 Patienten ein apallisches Syndrom (GOS 2).

Keiner der Patienten mit einem Verlust der FAEP (n=15) erreichte einen GOS von 3-5 (Abb. 17). Demgegenüber wurden 4 der Patienten mit einseitigem Wellenverlust apallisch (GOS 2).

Die übrigen 11 Patienten wiesen einen beidseitigem Leitungsblock auf und verstarben (GOS1).

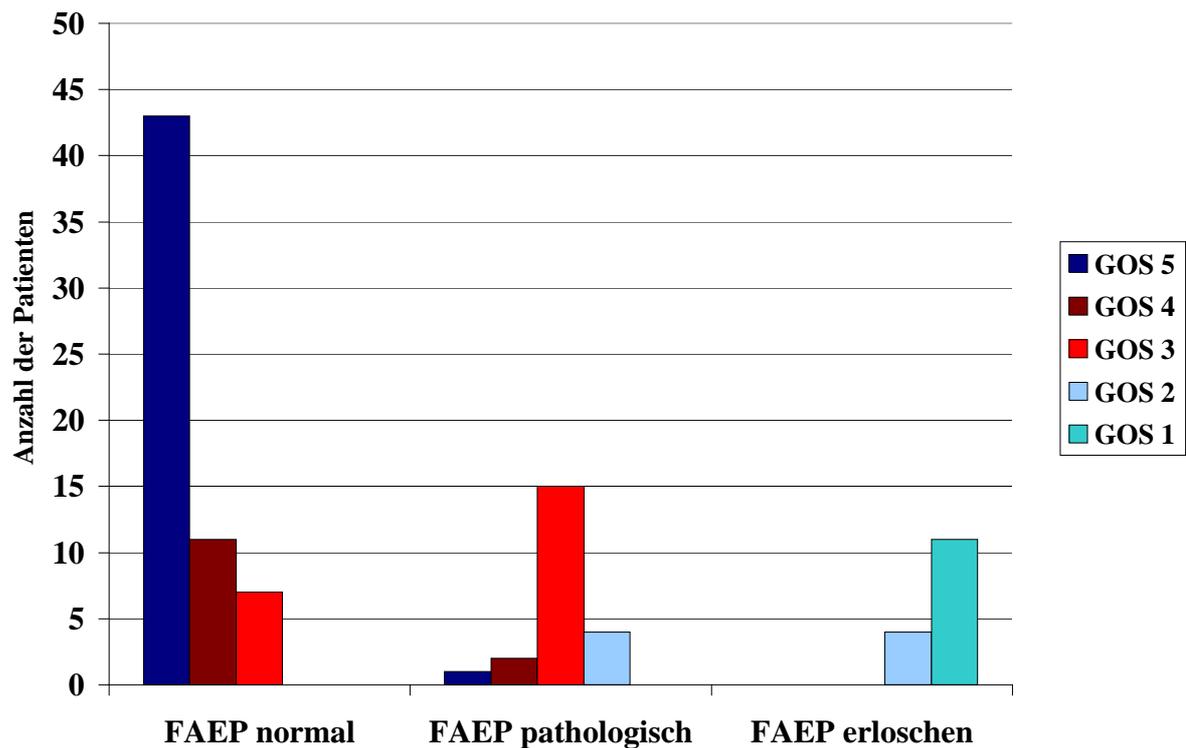


Abb. 17: Korrelation zwischen den jeweiligen FAEP-Befunden und dem GOS bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98).

3.4. STATISTISCHE ERGEBNISANALYSE

3.4.1. INITIALER KLINISCHER STATUS NACH H&H UND LANGZEITERGEBNIS

Stellt man den klinischen Ausgangsbefund entsprechend der Untergruppierung in gutem (H&H I-III) und schlechtem klinischen Zustand (H&H IV-V) dem GOS gegenüber, so sind von den 60 Patienten, die mit einem Grad I-III nach H&H graduiert wurden, 52 Patienten mit gutem Outcome (GOS 4-5) als "richtig negativ" und 8 Patienten mit schlechtem Outcome (GOS 1-3) als "falsch negativ" zu bewerten. Fünf der 38 Patienten, die mit einem Grad IV-V nach H&H graduiert wurden, hatten ein gutes Outcome und wurden als "falsch positiv" betrachtet, 33 Patienten mit schlechtem Outcome als "richtig positiv". Diese Daten wurden

mittels Fischer Test analysiert und die Sensitivität (SE), die Spezifität (SP), die Prognosequalität (PQ) und das relative Risiko (RR) der H&H Graduierung berechnet (Tab. 10).

Tab. 10: Prognostische Aussagefähigkeit der Graduierung H&H bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98).

Grad nach H&H	Anzahl der Fälle		prognostic Power
	gutes Outcome	schlechtes Outcome	
IV-V	5 (13,2 %)=FP	33 (86,8 %)=RP	PQ = 86,9 % RR = 43
I-III	52 (86,7 %)=RN	8 (13,3 %)=FN	SE = 80,5 % SP = 91,2 %

RN: richtig negativ, normale EP-Befunde mit gutem Outcome; **FN: falsch negativ**, normale EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **RP: richtig positiv**, pathologische EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **FP: falsch positiv**, pathologische EP-Befunde mit gutem Outcome; **RR: relatives Risiko**, das relative Risiko des schlechten Outcomes; **SE: Sensitivität**, die Fähigkeit falsch Negative auszuschließen; **SP: Spezifität**, die Fähigkeit falsch Positive auszuschließen; **PQ: Prognosequalität**, die Fähigkeit zum Ausschluß falsch positiver Voraussagen unter allen positiven Voraussagen. SE, SP, PQ und RR wurden entsprechend der folgenden Formeln, berechnet: $SE = RP / (RP + FN) \times 100$; $SP = RN / (RN + FP) \times 100$; $PQ = RP / (RP + FP) \times 100$; $RR = (RN \times RP) / (FN \times FP)$.

3.4.2. INITIALE SSEP-BEFUNDE UND LANGZEITERGEBNISSE

Normale SSEP und ein gutes Outcome (GOS 4-5) d.h. ein RN-Befund fand sich bei 54 Patienten, lediglich 5 Patienten mit normalem SSEP hatten ein schlechtes Outcome (GOS 1-3) d.h. zeigten einen FN-Befund. Bei nur 3 der 39 Patienten mit pathologischem SSEP oder kortikalem Wellenverlust fand sich ein gutes Outcome (FP-Befund). Hingegen die Befunde von 36 dieser Patienten waren als RP einzustufen (GOS 1-3). Basierend auf diesen Daten, ergab sich im Fischer-Test eine höhere prognostische Kraft der SSEP (Tab. 11) als die der klinischen Graduierung nach H&H bei einer höheren Sensitivität (SE), Spezifität (SP), Prognosequalität (PQ) und Abschätzung des relative-Risikos (RR).

Tab. 11: Prognostische Aussagefähigkeit der SSEP bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98).

SSEP-Ableitung	Anzahl der Fälle		prognostic power
	gutes Outcome	schlechtes Outcome	
Normal	54 (91,5 %)=RN	5 (8,5 %)=FN	SE = 87,8 % SP = 94,7 %
Abnormal/Verlust	3 (7,7 %)=FP	36 (92,3 %)=RP	PQ = 92,3 % RR = 130

RN: richtig negativ, normale EP-Befunde mit gutem Outcome; **FN: falsch negativ**, normale EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **RP: richtig positiv**, pathologische EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **FP: falsch positiv**, pathologische EP-Befunde mit gutem Outcome; **RR: relatives Risiko**, das relative Risiko des schlechten Outcomes; **SE: Sensitivität**, die Fähigkeit falsch Negative auszuschließen; **SP: Spezifität**, die Fähigkeit falsch Positive auszuschließen; **PQ: Prognosequalität**, die Fähigkeit zum Ausschluß falsch positiver Voraussagen unter allen positiven Voraussagen. SE, SP, PQ und RR wurden entsprechend der folgenden Formeln, berechnet: **SE**= $RP/(RP + FN) \times 100$; **SP** = $RN/(RN + FP) \times 100$; **PQ** = $RP/(RP + FP) \times 100$; **RR** = $(RN \times RP)/(FN \times FP)$.

3.4.3. INITIALE FAEP-BEFUNDE UND LANGZEITERGEBNISSE

Von 61 Patienten, deren FAEP-Befunde als normal beurteilt wurden, zeigten 54 Patienten einen RN-Befund und 7 Patienten einen FN-Befund, während von den 37 Patienten, deren FAEP-Befunde als pathologisch oder erloschen beurteilt wurden, 3 Patienten einen FP-Befund, und 34 Patienten einen RP-Befund zeigten. Auch hier wurde der Fischer-Test zur Bestimmung der Sensitivität (SE), der Spezifität (SP), der Prognosequalität (PQ) und des relativen-Risikos (RR) der FAEP durchgeführt (Tab. 12). Ähnlich wie bei den SSEP zeigte sich auch hier eine höhere prognostische Kraft als bei der klinischen Graduierung nach H&H.

Tab. 12: Prognostische Aussagefähigkeit der FAEP bei den untersuchten SAB-Patienten (n=98).

FAEP-Befund	Anzahl der Fälle		prognostic power
	gutes Outcome	schlechtes Outcome	
Normal	54 (88,5 %)=RN	7 (11,5 %)=FN	SE = 82,9 % SP = 94,7 %
Abnormal/Verlust	3 (8,1 %)=FP	34 (91,9 %)=RP	PQ = 91,9 % RR = 88

RN: richtig negativ, normale EP-Befunde mit gutem Outcome; **FN: falsch negativ**, normale EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **RP: richtig positiv**, pathologische EP-Befunde mit schlechtem Outcome; **FP: falsch positiv**, pathologische EP-Befunde mit gutem Outcome; **RR: relatives Risiko**, das relative Risiko des schlechten Outcomes; **SE: Sensitivität**, die Fähigkeit falsch Negative auszuschließen; **SP: Spezifität**, die Fähigkeit falsch Positive auszuschließen; **PQ: Prognosequalität**, die Fähigkeit zum Ausschluß falsch positiver Voraussagen unter allen positiven Voraussagen. SE, SP, PQ und RR wurden entsprechend der folgenden Formeln, berechnet: **SE**= $RP/(RP + FN) \times 100$; **SP** = $RN/(RN + FP) \times 100$; **PQ** = $RP/(RP + FP) \times 100$; **RR** = $(RN \times RP)/(FN \times FP)$.

Aus den obigen Tabellen ist ein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen den SSEP und dem FAEP mit dem Outcome zu ersehen. Dabei zeigen die Ergebnisse bezüglich der SSEP-Befunde eine höhere SE, SP, PQ und RR als bezüglich der FAEP- und bezüglich der klinischen Befunde (H&H-Grade). Es ist zu betonen, dass alle Patienten mit erloschenem kortikalen SSEP apallischen wurden oder verstarben.

Auch die FAEP-Befunde zeigen eine höhere SE, SP und PQ als die Patientengraduierung nach H&H. Diese sind jedoch (wie oben erwähnt) niedriger als die der SSEP-Befunde. Insbesondere das relative Risiko (RR) liegt deutlich niedriger. So ist das relative Risiko eines Patienten mit einem abnormalen SSEP ein schlechtes Outcome (GOS 1-3) zu erzielen 130fach höher als das eines Patienten mit einem normalem SSEP-Befund. Demgegenüber ist das relative Risiko eines schlechten Outcomes für den Patienten mit einem abnormalen FAEP-Befund nur 88fach höher als das des Patienten mit einem normalen FAEP-Befund. Vergleichsweise steht die Graduierung nach H&H bezüglich SE, SP und PQ und RR an dritter Stelle. Tatsächlich hatten mehr als 13 % der SAB-Patienten mit einem Grad I-III nach H&H ein schlechtes Outcome.

Die Korrelationsanalyse der Daten demonstriert am besten den Wert der einzelnen Untersuchungsmethoden (SSEP/FAEP/H&H) bezüglich der prognostischen Einschätzung des

klinischen Ausganges bei Patienten mit aneurysmatischer SAB (Tab. 13). Die Kontingenz (KO) von der H&H-Graduierung und dem Outcome KOOH ist hoch signifikant (KOOH = 0,798; $p < 0,0001$). Ebenso ist die Kontingenz von den SSEP-Befunden und dem Outcome sowie von den FAEP-Befunden und dem Outcome hoch signifikant (KOOS = 0,880; $p < 0,0001$ bzw. KOOA = 0,877; $p < 0,0001$). Nach Ausgruppierung ("partialling out") des prognostischen Effektes des H&H-Grades, korrelieren die SSEP- und FAEP-Befunde weiterhin hoch signifikant mit dem GOS ($p < 0,0001$), bei leichter Größenabnahme des Korrelationskoeffizienten (KOOS.H = 0,7768; und KOOA.H = 0,7464). Der multivariable Korrelationstest zur Bestimmung der Kontingenz der GOS-Variablen einerseits und der Variablen von den SSEP- und FAEP-Befunden andererseits ergibt mit einem $KOO(SA) = 0,9416$ und einem $p < 0,00001$ die wertvollste Information über die Prognose der SAB-Patienten nach Aneurysmaruptur (Tab. 13 c).

Tab. 13: a) bivariable, b) partielle und c) multiple Korrelationen von H&H, SSEP, FAEP und Outcome, n=98.

a)

Kontingenz	Wert	Signifikanz
KOOH	0,798	P < 0,0001
KOOS	0,880	P < 0,0001
KOOA	0,877	P < 0,0001

b)

Kontingenz	Wert	Signifikanz
KOOS.H	0,7768	P < 0,0001
KOOA.H	0,7464	P < 0,0001

c)

Kontingenz	Wert	Signifikanz
KOO(SA)	0,9416	P < 0,00001

KO Kontingenz, **O** Outcome, **H** H&H Grad, **S** SSEP, **A** FAEP, **KOOH** bivariable Korrelation zwischen H&H und Outcome, **KOOS** bivariable Korrelation zwischen SSEP und Outcome, **KOOA** bivariable Korrelation zwischen FAEP und Outcome, **KOOS.H** partielle Korrelation zwischen SSEP und Outcome unter Ausgruppierung der prognostischen Informationen von H&H, **KOOA.H** partielle Korrelation zwischen FAEP und Outcome unter Ausgruppierung der prognostischen Informationen von H&H, **KOO(SA)** multiple Korrelation zwischen den Outcome-Variabl auf einer Seite und den Variablen von SSEP und FAEP auf der andern Seite.

3.5.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Zusammenfassend zeigten die SSEP-Befunde im Vergleich zu den FAEP-Befunden und zu dem klinischen Pathologitatsgrad nach H&H die engste Korrelation mit dem klinischen Ausgang der untersuchten SAB-Patienten ($KOOS = 0,880$). Die FAEP-Befunde zeigten ($KOOA = 0,877$) eine nur etwas geringere Korrelation mit dem GOS als die SSEP-Befunde. Fur beide Untersuchungsbefunde war der statistische Zusammenhang mit dem klinischen Ausgang der SAB-Patienten hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Kombination der Untersuchungsverfahren steigert zweifellos die Zuverlassigkeit der prognostischen Aussage deutlich ($KOO(SA) = 0.9416$; $p < 0,00001$).

4.

DISKUSSION

Der Fisher Score und die Graduierung nach H&H sind feste Bestandteile der Abschätzung des Schweregrades einer aneurysmatischen SAB. Während die H&H-Graduierung auf dem klinischen Zustand der Patienten beruht [49], berücksichtigt die Fisher-Graduierung allein die Blutverteilung und Menge des subarachnoidalen Blutes im Computertomogramm [16,28]. Eine enge Korrelation zwischen dem klinischen Grad der SAB und dem klinischen Ausgang ist vielfach beschrieben [15,21,60,61,62,97] und unbestritten. So werden gegenwärtig SAB-Patienten der Grade I-III nach H&H der Frühversorgung zugeführt, d.h. es wird bei ihnen die operative oder endovaskuläre Ausschaltung des Aneurysmas innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis vorgenommen. Die Rolle interventioneller endovaskulärer Verfahren war nicht Gegenstand dieser Studie. Sie bleiben daher in der Diskussion unberücksichtigt. Unklarheit über den optimalen Zeitpunkt der Versorgung herrscht noch immer bei den als Grad IV und V nach H&H eingestuften Patienten [61]. Insbesondere bei SAB-Patienten von Grad V ist die Versorgung des Aneurysmas überhaupt strittig, da die Prognose dieser Patienten allgemein als sehr schlecht gilt. Nichtsdestotrotz gibt es auch Berichte über erfreuliche Krankheitsverläufe mit gutem klinischen Ausgang solcher Patienten [6,57,63]. Die Einteilung der Patienten in schlechtem klinischen Zustand (Grad IV und V nach H&H) ist gerade deshalb wenig aussagekräftig, weil diese Patienten in der Regel bei Aufnahme durch Medikamente sediert, oft auch relaxiert und kontrolliert beatmet sind. Die konsequente Ablehnung einer Versorgung solcher Patienten, um zunächst im klinischen Verlauf eine Stabilisierung des Zustandes abzuwarten, birgt jedoch nicht unerhebliche Risiken. Zum einen droht die Nachblutung, deren Risiko zwischen dem 7. – 13. Tag deutlich ansteigt, um nach dem 6. Monat auf ein jährliches Blutungsrisiko von 3% zurückzugehen [87,88,105], und deren Mortalität mit etwa 52 % erheblich ist. Zum anderen steigt das Risiko des Auftretens cerebraler Vasospasmen 72 h nach dem Blutungsereignis [35,44,51,55,56] deutlich an. Die neben der Gabe von Ca-Antagonisten heute durchgeführte Triple H Therapie mit Blutdruckwerten bis zu 200 mmHg [5,55,56,67] ist bei unversorgtem Aneurysma nur unter Inkaufnahme eines deutlich erhöhten Nachblutungsrisikos durchführbar. Die Suche nach einer sinnvollen Ergänzung der bisher verwendeten Graduierungen mit dem Ziel eine verbesserte prognostische Einschätzung des klinischen Ausgangs bei SAB-Patienten zu erreichen ist daher wünschenswert.

Die gute Übereinstimmung von EP-Befunden mit dem klinischen Ausgang bei SHT-Patienten

ist von einigen Autoren wiederholt beschrieben worden [2,7,8,34,40,48,53]. Allgemein herrscht Einigkeit darüber, dass ein bilateraler zentral bedingter Wellenverlust der SSEP und FAEP als prognostisch infaust zu bewerten ist. Eine Untersuchung, die ausschließlich an Patienten mit einer aneurysmatischen SAB durchgeführt wurde, um die Korrelation zwischen den initialen EP-Befunden und dem Langzeitergebnis festzustellen, liegt bisher nicht vor, obwohl Einigkeit darüber besteht, dass das Ausmaß der initialen ZNS-Schädigung einen wesentlichen Einflussfaktor für den Krankheitsverlauf und den klinischen Ausgang nach SAB darstellt. Ziel dieser Arbeit war es daher diese Korrelation herauszufinden, gerade auch im Hinblick auf die noch immer uneinheitliche Therapieentscheidung bei Patienten der klinischen Grade IV und V nach H&H.

Nach Meinung von Hunt und Hess [49] sind die Einschätzung der Hirnschädigung, die Erstellung der Prognose und die Abschätzung des optimalen Zeitpunktes der chirurgischen Behandlung von Patienten mit einer aneurysmatischen SAB hauptsächlich von der klinischen Graduierung abhängig. Diese wird häufig in Verbindung mit der Fisher Graduierung [28], die auf den Befunden der Computertomographie beruht, eingesetzt [31,86]. Unsere Befunde bestätigten die prognostische Aussagefähigkeit der Graduierung nach H&H (KOOH = 0,798). Die klinische Bewertung wirft jedoch häufig Probleme auf, da einerseits die klinische Symptomatik der SAB fließend und nicht stufenweise ist, andererseits die Beurteilung des klinisch neurologischen Befundes bei sedierten Patienten problematisch ist.

Haupt et al. konnten bereits 1995 in einer prospektiven Studie [41], die ausschließlich an Patienten nach primären SAB ohne Aneurysmanachweis durchgeführt wurde, eine gute Übereinstimmung der klinischen Graduierung nach H&H mit den Initialbefunden der FAEP und SSEP aufzeigen. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Firsching et al (1994) [25], allerdings war in dieser Studie der prognostische Wert der EP geringer als bei SHT-Patienten. Diese Ergebnisse konnten wir grundsätzlich mit der vorliegenden Arbeit bestätigen, auch hier zeigte sich eine Übereinstimmung von SSEP- und FAEP-Befunden mit der klinischen Graduierung nach H&H. Darüber hinaus bestätigte sich bei der eigenen Studie auch die von zahlreichen Autoren beschriebene Bedeutung der EP-Untersuchungen für die prognostische Einschätzung zentral nervös bedingter Komata [1,12,17,26,33,37,69]. So fanden wir bei den eigenen Untersuchungen jeweils getrennt für die SSEP- und die FAEP-Befunde eine hoch signifikante Korrelation (KOOS = 0,88, bzw. KOOA = 0,877) mit dem klinischen Ausgang, die höher war als die der Graduierung nach H&H (KOOH = 0,798). Insgesamt konnten wir zeigen, dass die EP-Ableitungen wesentliche prognostische Informationen über die klinische Einschätzung

hinaus zur Verfügung stellen. Die kombinierte Auswertung von SSEP- und FAEP-Befunden verbesserte erheblich die prognostische Aussagekraft bezüglich des klinischen Ausgangs der aneurysmatischen SAB ($KOO(SA) = 0.9416$).

Bei 98 Untersuchungen fanden wir lediglich 3 falsch positive und 5 falsch negative Aussagen bei den SSEP-Befunden und 3 falsch positive und 7 falsch negative bei den FAEP-Befunden. Demgegenüber stehen 5 falsch positive und 8 falsch negative Prognoseeinschätzungen bei der Graduierung nach H&H. Unter Berücksichtigung der geringeren Zahl der falsch optimistischen Vorhersagen, stellen die SSEP eine deutlich potentere prognostische Untersuchungsmethode als die FAEP und als die klinische Untersuchung dar. So liegt das relative Risiko (RR) eines SAB-Patienten einen schlechten klinischen Ausgang zu erreichen bei abnormalem SSEP-Befund 130 mal höher als das desjenigen SAB-Patienten mit normalen SSEP. Vergleichsweise liegt dieses relative Risiko für abnormale FAEP-Befunde im Vergleich zum FAEP-Normalbefund 88 mal höher. Dagegen liegt das Risiko einen schlechten klinischen Ausgang zu erreichen bei einem SAB-Patienten mit einem initial schlechtem klinischen Befund (Grad IV-V nach H&H) nur 43 mal höher als bei demjenigen mit einem initial guten klinischen Zustand (Grad I-III nach H&H).

Die Überlegenheit der prognostischen Bedeutung der SSEP gegenüber den FAEP erklärt sich möglicherweise daher, dass die vorhandenen bzw. ableitbaren SSEP die Funktionsfähigkeit der infra- und supratentoriellen Anteile der Leitungsübertragung voraussetzt (Hinterstränge bis zum Nucleus cuneatus, über den Lemniscus medialis zum ventralen posterolateralen Thalamuskern, über die innere Kapsel zur Postzentralenregion), während die vorhandenen FAEP nur die Funktionsfähigkeit der infratentoriellen Leitungsstrukturen (Pons, Lemniscus lateralis bzw. Colliculi inferiores) voraussetzt [27,59].

Eine weitere Erklärung für die enge Korrelation zwischen den initialen SSEP-Befunden auf der einen und dem klinischen Zustand sowie dem klinischen Ausgang auf der anderen Seite ist, bieten die Ergebnisse der Arbeitsgruppen von McGillicuddy, Grubb, Weir [35,67,101] und vor allem Meyer [72], die nachweisen konnten, dass nach der SAB in Abhängigkeit von der Schwere des Blutungsereignisses eine Minderung der cerebralen Perfusion folgt, die innerhalb der ersten 5-14 Tage am stärksten ausgeprägt ist und sich nur langsam zurückbildet. Diese Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Astrup et al. 1977 [3], die eine enge Korrelation zwischen der cerebraler Perfusionsminderung und den pathologischen

SSEP-Veränderungen nachweisen konnten. So können die initialen SSEP-Veränderungen zwanglos als Folgen der Perfusionsstörung erklärt werden. Da diese Veränderungen vor allem supratentoriell nachgewiesen wurden, erklärt sich auch die Überlegenheit der SSEP gegenüber den FAEP Funktionsstörungen des ZNS nach einer SAB anzeigen zu können und unterstreicht unsere Untersuchungsergebnisse.

Es konnte gezeigt werden, dass der Untersucher in der Akutphase mit der prognostischen Bewertung pathologischer EP-Befunde zurückhaltend sein muss, da diese lediglich ein erhöhtes Risiko eines schlechten klinischen Ausganges anzeigen. Tatsächlich erholten sich immerhin 3 Patienten mit (bds. sicher reproduzierbar) pathologischen SSEP- und FAEP-Ableitungen gut und erreichten einen GOS von 4. Das heißt, dass solche Befunde eher zu verstärkten Therapiebemühungen und nicht zu Resignation bzw. zu einem restriktiven therapeutischen Ansatz führen sollten. Anders verhält es sich mit beidseitigen kortikalen Wellenverlusten (SSEP und FAEP). In der vorliegenden Studie überlebte keiner der Patienten mit einem solchen Befund. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Arbeitsgruppen von Facco et al., 1993, Haupt et al., 1995, Walter et al., 1998, Firsching et al., 1990 und Ganji et al., 1988 [22,26,32,43,99], bei welchen die Patienten mit beidseitigem Verlust der Reizantworten im SSEP und FAEP eine Mortalität von 100 % hatten.

Betrachtet man die Patienten mit normalen EP und schlechtem klinischen Ausgang (falsch negative) so zeigt sich, dass alle dieser Patienten Infarkte im Rahmen von Vasospasmen erlitten, weswegen ihr schlechtes Outcome als Folge einer sekundären Schädigung zu interpretieren ist, und nicht als Folge der initialen Schädigung durch die SAB, was den Wert von EP-Ableitungen im allgemeinen nicht schmälert.

Schlussfolgernd zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die SSEP im Vergleich zu den FAEP und zu der klinischen Graduierung die größte prognostische Fähigkeit in der Einschätzung des klinischen Ausganges von Patienten mit aneurysmatischer SAB besitzen. Hieraus folgt, dass ihr routinemäßiger Einsatz es ermöglichen könnte, kritische Situationen mit einem hohen Risiko eines schlechten Outcomes frühzeitig zu erkennen, so dass entsprechend verstärkt therapeutische Bemühungen eingeleitet werden könnten. Darüber hinaus erlauben die SSEP klinisch schlecht erscheinende aber prognostisch günstige Krankheitsfälle zu erfassen und gegebenenfalls einer Frühoperation zuzuführen. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass SAB-Patienten mit beidseitigem SSEP-Verlust, auch bei erhaltenen FAEP, eine infauste Prognose haben, so dass ein Therapieverzicht bei diesen Patienten sehr ernsthaft zu diskutieren wäre.

5.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Studie an 98 Patienten mit aneurysmatischer SAB wurde die prognostische Bedeutung der bei Krankenhausaufnahme jeweils vorgenommenen klinischen Graduierung nach H&H, der initialen SSEP- und FAEP-Veränderungen untersucht durch Korrelation dieser klinischen und elektrophysiologischen Befunde mit dem jeweils nach 6-8 Monaten erreichten GOS.

Durch die Studie wurde die reale Möglichkeit der frühzeitigen Erstellung einer zuverlässigen Krankheitsprognose von Patienten mit aneurysmatischer SAB mittels SSEP und FAEP sowie mittels Graduierung des klinischen Zustandes nach H&H verifiziert. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass der Einsatz der EP, insbesondere der SSEP auch bei komatösen und/oder sedierten Patienten eine sehr zuverlässige prognostische Aussage ermöglicht. Die statistische Analyse der eigenen Ergebnisse zeigte, dass die kombinierte Verwendung von SSEP und FAEP eine Zunahme der prognostischen Zuverlässigkeit bewirkt.

Die zuverlässige Abschätzung des zu erwartenden Outcomes bei Patienten mit schlechtem initialen klinischen Zustand nach SAB bedeutet die reale Möglichkeit der Früherkennung einer noch rückbildungsfähigen Irritation des ZNS und somit die Chance einer frühzeitigen intensivierten Therapie, die den Funktionserhalt der Neurostrukturen als Ziel hat. Diese Abschätzung kann man wiederum zu jedem späteren Zeitpunkt insbesondere mittels SSEP-Überwachung erfassen. Die vorliegende Studie konnte nicht nur den hohen Stellenwert der SSEP nachweisen sondern sie weist darauf hin, dass mittels SSEP Perfusionsstörungen im Rahmen von Vasospasmen aufgedeckt werden können, weswegen die Kontrolle mittels EP im weiteren Krankheitsverlauf wichtig ist, um gegebenenfalls eine Therapieverbesserung durchzuführen und diese überwachen zu können.

Fazit:

Die Ableitung von EP liefert, wie bisherige zahlreichende Studien an verschiedenen neurologisch und neurochirurgisch relevanten Krankheitsbildern demonstrierten, zuverlässige und wichtige Daten zur prognostischen Verlaufsabschätzung einer akuten ZNS-Erkrankung und eignet sich zur Früherkennung pathophysiologisch bedeutsamer Vorgänge im Nervensystem.

Der Einsatz von EP nach einer aneurysmatischen SAB frühzeitig und im weiteren Krankheitsverlauf ist daher zweifellos zu empfehlen.

6.**LITERATURVERZEICHNIS**

1. Ahmed I: Use of somatosensory evoked responses in the prediction of outcome from Coma. *Clin Electroencephalog* 1998; 19: 78-86.
2. Anderson D C, Bundlie S, Rockswold G L: Multimodality evoked potentials in closed head trauma. *Arch Neurol* 1984; 41: 369-374.
3. Astrup J, Symon L, Branston N M, et al: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8: 51-57.
4. Atis S, Ozge A, Sevim S: The brainstem auditory evoked potential abnormalities in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol* 2001; 6: 225-229.
5. Awad I A, Carter L P, Spetzler R F, et al: Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution in arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365-372.
6. Bailes J E, Spetzler R F, Hadley M N, et al: Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 1990; 72: 559-566.
7. Barelli A, Valente M R, Clemente A, Bozza P, Proietti R, Della-Corte F: Serial multimodality-evoked potentials in severely head-injured patients, diagnostic and prognostic implications. *Crit care Med* 1991; 18: 1374-1381.
8. Beca J, Cox P N, Taylor M J, Bohn D, Butt W, Logan W J, Rutka J T, Barker G: Somatosensory evoked potentials for prediction of outcome in acute severe brain injury. *J Pediatr* 1995; 126: 44-49.
9. Beltinger A, Riffel B, Stöhr M: Prognostischer Stellenwert des EEG im Vergleich zu evozierten Potentialen bei schwerer hypoxischer Hirnschädigung. *Z EEG EMG* 1992; 23: 75-81.
10. Berlit P: CT findings in subarachnoid hemorrhage (SAH). *Neurochirurgia* 1988; 31: 123-127.
11. Buettner U W: Akustisch evozierte Potentiale (AEP). In: Stör M, Dichgans J, Buettner U W, Hess Ch W, Altenmüller E (eds). *Evozierte Potentiale*. Springer Berlin 1996: 411-486.
12. Butinar D, Gostica A: Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in prediction of posttraumatic coma in children. *Pflugers Arch* 1996; 431: 289-290.
13. Caird D M, Klinker R: The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Electrophysiol Clin Neurophysiol* 1987; 68: 237-240.
14. Casaco A E, Aymard A, Gobin y P, et al: Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. *J. Neurosurg* 1993; 79: 3-10.
15. Chiang V L, Claus E B, Awad I A: Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2000; 45: 28-35.
16. Claassen J, Bernardini G L, Kreiter K, Bates J, DU Y E, Copeland D, Connolly E S, Mayer S A: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage, The Fisher scale revisited. *Stroke* 2001; 32: 2012-2020.
17. Dauch W A: Prediction of secondary deterioration in comatose neurosurgical patients by serial recording of multimodality evoked potentials. *Acta Neurochir* 1991; 111: 84-91.
18. Dawson G D: Cerebral response to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1947; 10: 134-140.
19. Dawson G.D: A summation technique for detecting small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 65-84.

20. Dorsch N W: The effect and management of delayed vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir* 1998; 38: 156-160.
21. Ducati A: The clinical grading of subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anestesiol* 1998; 64: 109-12.
22. Facco E, Behr A U, Baratto F, Volpin S M, Gallo F, Lanzillotta M A, Giron G P: Auditory and somatosensory evoked potentials in coma following spontaneous cerebral hemorrhage: early prognosis and outcome. *Electroencephalogr Clin-Neurophysiol* 1998; 107: 332-338.
23. Facco E, Munari M: The role of evoked potentials in severe head injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 998-1005
24. Findlay J M, Weir B K A, Kanamaru K, et al: The effect of timing of intrathecal fibrinolytic therapy on cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1990; 26: 201-206.
25. Firsching R: Multimodal evoked potentials after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 1994; 16: 18-19.
26. Firsching R, Frowein R A: Multimodality evoked potentials and early prognosis in comatose patients. *J. Neurosurg Rev* 1990; 13: 141-146
27. Firsching R, Schütze M: Prognostische Bedeutung der evozierten Potentiale. In: Piek J, Unterberg A. (eds) *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. Zuckschwerdt München 1999: 82-83.
28. Fisher C M, Kistler J P, Davis J M: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computed tomographic scanning. *Neurosurg* 1980; 6: 1-9.
29. Friedman W A, Kaplan B L, Day A L, Sybert G W, Curran M T: Evoked potential monitoring during aneurysm operation. Observations after fifty cases. *Neurosurg* 1987; 20: 678-687.
30. Ganes T, Lundar T: EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electrophysiolog Cli Neurophysiol* 1988; 69: 6-13.
31. Gerber C J, Lang D A, Neil-Dwyer G, Amith P W F: A simple scoring system for accurate prediction of outcome within four days of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 1993; 122: 11-22.
32. Ganji S, Peters G, Frazier E: Somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in nontraumatic coma. *Clin Electroencephalogr* 1988; 19: 55-67
33. Goodwin S R, Friedman W A, Bellefleur M: Is it time to use evoked potentials to predict outcome in comatose children and adults. *Crit Care Med* 1991; 19: 518-524.
34. Greenberg R P, Newlon P G, Hyatt M S, et al: Prognostic implications of early multimodality evoked potentials in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1981; 55: 227-236.
35. Grubb R L, Raichle M E, Eichling J O, et al:(1977) Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilization in humans. *J Neurosurg* 1977; 46: 446-453.
36. Guerit J M: Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. *Neurophysiol Clin* 1999;29: 301-317
37. Guerit J M: The interest of multimodality evoked potentials in the evaluation of chronic Coma. *Acta Neurol* 1994; 94: 174-182.
38. Guglielmi G, Vinuela F, Dorn J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part I: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75: 8-14.
39. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part II: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75: 1-7.

40. Gutling E, Gonser A, Regard M, Glinz W, Landis T: Dissociation of frontal and parietal components of somatosensory evoked potentials in severe head injury. *Electrophysiol Clin Neurophysiol* 1993; 88: 369-376.
41. Harmony T, Alvarez A, Roche MA, Fernandez G, Figueredo:(1978) Visual, auditory and somatosensory evoked responses in patients with cerebrovascular disorders. *Act Neurol. Super* 1978; 20: 161-177.
42. Haupt W F, De Vleeschauwer P, Horsch S: Changes in somatosensory evoked potentials in carotid desobliteration. Diagnostic significance and possible consequences for therapy. *Z EEG EMG* 1983; 16: 201-205
43. Haupt W F, Hojer C, Pawlik G: Prognostic Value of Evoked Potentials and Clinical Grading in Primary Subarachnoid Haemorrhage. *Acta Neurochirurg* 1995; 137: 146-150.
44. Heilburn MP, Olesen J, Lassen NA: Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37: 36-44.
45. Heros R, Zervas N, Varsos V:(1983) Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. An update; *Ann Neurol* 14: 599-608.
46. Hojer C, Haupt W F: The prognostic value of AEP and SEP values in subarachnoid haemorrhage An analysis of 64 patients. *Neurochirurgia* 1993; 36: 110-116.
47. Houlden D A, Schwartz M L, Klettke KA: Neurophysiologic diagnosis in uncooperative trauma patients: confounding factors. *J Trauma* 1992; 33: 244-251
48. Hume A L, Cant B R: Central somatosensory conduction after head injury. *Ann Neurol* 1981; 10: 411-419.
49. Hunt W E, Hess R M: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968; 28: 14-20.
50. Imhof H G, Gutling E, Ruttner B, Dolder E, Zollinger A, Walser H: Prognostic importance of early recorded somatosensory evoked potentials in patients not neurologically assessable after craniocerebral trauma. *Aktuelle Traumatol* 1993; 23: 7-13.
51. Ishii R: Regional cerebral flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1979; 50: 587-594.
52. Jane J A, Kassell, N F, Torner, J C, et al: The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1985; 62: 321-323.
53. Judson J A, Cant B R, Shaw N A: Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials. *Crit Care Med* 1990; 18: 363-8.
54. Kano T, Shimoda O, Morioka T, Yagishita Y, Hashiguchi A: Evaluation of the central nervous function in resuscitated comatose patients by multilevel evoked potentials. *Resuscitation* 1992; 23: 235-248.
55. Kassell N F, Peerless S J, Durward Q J, et al: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurg* 1982; 11: 337-343.
56. Kassell N F, Sasaki T, Colohan A R T, et al: Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 562-572.
57. Kassell N F, Torner J C, Haley E J, et al:(1990) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1. Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-36.
58. Kistler J P, Crowell R M, Davis K R, et al: The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: A prospective study. *Neurolog* 1983; 33: 424-436

59. Krieger D W: Evoked potentials not just to confirm hopelessness in anoxic brain injury. *Lancet* 1998; 352: 1796-1797.
60. Lagares A, Gomez P A, Lobato R D, Alen J F, Alday R, Campollo J: Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 2001; 143: 665-672.
61. Lee Kc, Huh S K, Park H S, Shin Y S, Lee K S: Management of poor-grade patients with ruptured intracranial aneurysm. *Keio J Med* 1997; 46: 69-73.
62. Le-Roux P D, Winn H R: Intracranial Aneurysms and subarachnoid hemorrhage management of the poor grade patient. *Acta Neurochir* 1999; 72: 7-26.
63. Le-Roux P D, Elliott J P, Grady M S, et al: Anterior circulation aneurysms: Improvement in outcome in good-grade patients 1983–1993. *Clin Neurosurg* 1993; 41: 325–333.
64. Locksley H B: Natural history of subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysms, and arteriovenous malformations: Based on 6368 cases in the cooperative study I. In Sahs A L, Perret G E, Locksley H B, et al. (eds): *Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage*. J B. Lippincott Philadelphia 1969: 37–57.
65. Loomis A L, Harvey E N, Hobart G A: Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *Neurophysiol* 1938; 1: 413-430
66. Macdonald R L, Weir B: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22: 971-982.
67. McGillicuddy J, Kindt G, Giannotta S L, et al: Focal cerebral blood flow in cerebral vasospasm: The effect of intravascular volume expansion. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 490-491.
68. Madl C, Grimm G, Kramer L, Yeganehfar W, Sterz F, Scneider B, Kranz A, Schneeweiss B, Lenz K: Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1993; 341: 855-858.
69. Madl C, Kramer L, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Kranz A, Ratheiser K, Zauner C, Schneider B, Grimm G: Detection of nontraumatic comatose patients with no benefit of intensive care treatment by recording of sensory evoked potentials. *Arch Neurol* 1996; 54: 17-18.
70. Maurer E, Milewski P: Anwendungsmöglichkeit und diagnostische Aussagekraft von evozierten Potentialen bei Patienten mit neurologischen Schäden in der operativen Intensivmedizin. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther* 1998; 33: 430-440.
71. Mazzini L, Zaccala M, Gareri F, Giordano A, Angelino E: Long-latency auditory-evoked potentials in severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 57-65.
72. Meyer C H A, Lowe D, Meyer M, et al: Progressive change in cerebral blood, flow during the first three weeks after subarachnoid heamorrhage. *Neurosurg* 1983; 12: 58-76.
73. Mohr G, Ferguson G, Khan M, et al: Intraventricular haemorrhage from ruptured aneurysm. *J Neurosurg* 1983; 58: 482-487.
74. Nornes H: The role of intracranial pressure in the arrest of haemorrhage in the Patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973; 39: 226-234.
75. Nowak G, Schwachenwald R, Arnold H: Early management in poor-grade aneurysm patients. *Acta Neurochir* 1994; 126: 33-37.
76. Nuwer M R: Use of somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring of cerebral and spinal cord function. *Neurol Clin* 1988; 6: 881-897
77. Pakarinen S:(1967) Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: 1-28.

78. Pajeanu A K: Somatosensory evoked potentials as predictors of outcome in patients with acute diffuse axonal injury. *Crit Care Med* 2001; 29: 494-502.
79. Pasqualin A, Bazzan A, Cavanazzi P, et al: Intracranial haematomas following aneurysmal rupture: Experience with 309 cases. *Surg Neurol* 1986; 25: 6-17.
80. Phillips L H, Whisnant J P, O'Fallon W M; et al: The unchanging pattern of subarachnoid haemorrhage in a community. *Neurology* 1980; 30: 1034-1040.
81. Piepgras A, Schmiedek P: Epidemiologie der Subarachnoidalblutung. In: Piek J, Unterberg A. (eds) *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. Zuckschwerdt München 1999: 352.
82. Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, F-Billa R, Van Boven M, Hantson P: Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg* 2000; 93: 175-182.
83. Rothstein T L: The role of evoked potentials in coma. *Arch Neurol* 1996; 53: 512-516.
84. Sako K, Nakai H, Takizawa K, Tokumitsu N, Satho M, Katho M: Aneurysm surgery using temporary occlusion under SEP monitoring. *No Shinkei Geka* 1995; 23: 35-41.
85. Schlake H P, Milewski C, Goldbrunner R H, Kindgen A, Riemann R, Helms J, Roosen K: Combined intra-operative monitoring of hearing by means of auditory brainstem responses (ABR) and transtympanic electrocochleography (ECoChG) during surgery of intra- and extrameatal acoustic neurinomas. *Acta Neurochir* 2001; 143: 985-995.
86. Schütz H, Krack P, Buchinger B, Bödeker R H, Laun A, Dornodorf W, Angoli A: Outcome of patients with aneurysmal and presumed aneurysmal bleeding. *J Neurosurg Rev* 1993; 16: 15-25.
87. Shaffrey M E, Shaffrey C I, Kassell N F: Early versus delayed surgery for ruptured aneurysms. In: Awad I A. (eds): *Current Management of Cerebral Aneurysms*. IL American Association of Neurological Surgeons Publications, Park Ridge 1993: 119-124.
88. Shaffrey M E, Shaffrey C I, Kassell N F: Surgical management of ruptured aneurysms. In: Adams H P. (eds): *Handbook of Cerebrovascular Diseases*. Marcel Dekker New York 1993: 509-518.
89. Shchekut'ev G A, Lazarev V A, Churilov M V: Somatosensory evoked potentials in the assessment of cerebral ischemia in combined operations for intracranial aneurysms. *Zh Vopr Neurokhir* 1997; 1: 14-19
90. Sohmer H, Freeman S, Gafni M, Goitein K: The depression of the auditory nerve-brain-stem evoked response in hypoxaemia--mechanism and site of effect. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 64: 334-338
91. Steiger H: Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta. Neurochir* 1990; 48: 1-57.
92. Stöhr M: Somatosensible Reizantworten von Rückenmark und Gehirn. In: Stöhr M, Dichgans J, Diener H C, Buettner U W. (eds) *Evozierte Potentiale*. Springer Berlin 1982: 17-215.
93. Stöhr M: Evozierte Potentiale in der Intensivmedizin. In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner U W, Hee C, Altenmüller E. (eds) *Evozierte Potentiale*. Springer Berlin 1996: 513-514.
94. Stöhr M: Somatosensorisch evozierbare Potentiale in Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin. In: Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K. (eds) *Evozierte Potentiale*. Springer Berlin 1991: 131-176.
95. Symon L, Wang A D, Costa e Silva I E, Gentili F: Perioperative use of somatosensory evoked potential monitoring during the management of aneurysmal SAH. *J Neurosurg* 1984; 60: 269-275.
96. Tackmann W: Somatosensorische evozierbare Potentiale (SSEP). In: Lowitzsch K, Maurer K, Tackmann W, Christian H, Claus D. (eds) *Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern*. Georg Thieme Stuttgart 1993: 216-217.

97. Takagi K, Tamura A, Nakagomi T, Nakayama H, Gotoh O, Kawai K, Taneda M, Yasui N, Hadeishi H, Sano K: How should a subarachnoid haemorrhage grading scale be determined? A combinatorial approach based solely on the Glasgow Coma Scale. *J Neurosurg* 1999; 90: 680-687.
98. Vilalta J, Sahuquillo J, Benito M, Puig G, Godet C, Rubio E: Evaluation of post-traumatic coma using evoked potentials. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1989; 36: 255-259.
99. Walter F, Haupt W F, Pawlik G: Contribution of initial Median-Nerv Somatosensory Evoked potentials and Brainstem Auditory Evoked Potentials to prediction of Clinical Outcome in Cerebrovascular Critical Care Patients. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 154-158.
100. Wang D A, Cone J, Symon L, Costa e Silva I E: Somatosensory evoked potential monitoring during the management of aneurysmal SAH. *J Neurosurg.* 1986; 60: 264-268.
101. Weir B: Intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage: An overview. In: Wilkins R H, Rengachary S S. (eds) *Neurosurgery*. McGraw-Hill New York 1985: 1308-1329.
102. Wiggins G, Ranzino M, Bartkowski H, Nockles R, Shaffrey C: Management of complex pediatric and adolescent spinal deformity. *J Neurosurg* 2001; 95: 17-24.
103. Williams A, Friedman, Geraldine M, Chadwick, Frank J.S, Verhoeven, Michael Mahla and Arthur L. Day: Monitoring of Somatosensory Evoked Potentials during Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurg* 1991; 29: 83-88.
104. Winn H R, Newell D W, Mayberg M R, et al: Early surgical management of poor-grade patients with intracranial aneurysms. *Clin Neurosurg* 1990; 36: 289-298.
105. Winn H R, Richardson A E; Jane J: The Long-Term Prognosis in Untreated cerebral Aneurysms, The Incidence of Late Haemorrhage in Cerebral Aneurysm: 10 Year Evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1977; 1: 358-370.

7. DANKSAGUNG

Bei **Herrn Prof. Dr. med. Dieter-Karsten Böker** möchte ich mich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und für die stets gewährte freundliche und geduldige Unterstützung bedanken.

Weiter bedanke ich mich bei **Frau Dr. med. Daniela Reiter und Herrn PD. Dr. med. habil Petros Christophis** für die Beratung bei der Datenerfassung und für ihre Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. Manfred Hollenhorst vom Rechenzentrum der JLU in Gießen danke ich für seine Beratung bei der Erstellung der Statistik.

Ein großer Dank gebührt den MTAs **Herrn Hans Anderl und Herrn Lothar Braun**, die mich unermüdlich bei der Bereitstellung der Patientenableitungen geholfen haben.

8. LEBENSLAUF

Name	Amer Massah
Geburtsdatum	29. Oktober 1969
1975-1981	Grundschule / Syrien
1981-1987	Gymnasium / Syrien
1987	Allgemeine Hochschulreife
1987-1993	Studium der Humanmedizin in Teshreen-Universität / Lattakia - Syrien
1993-1998	Ausbildung zum Facharzt in Allgemein Chirurgie in der Chirurgischen Klinik der Damaskus-Universität / Syrien
1998	Master-Degree in Allgemein Chirurgie.
1998-1999	Wissenschaftlicher Assistent in der Neurochirurgischen Klinik der Damaskus-Universität / Syrien
seit 01.09.1999	Weiterbildung zum Facharzt in Neurochirurgie in der Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen

9. ERKLÄRUNG

„ Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Amer Massah