

S-100B UND NSE – MARKER DES INITIALEN SCHADENS VON
SUBARACHNOIDALBLUTUNGEN UND DEREN BEZIEHUNG ZU VASOSPASMUS UND
OUTCOME

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHS HUMANMEDIZIN DER
JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

VORGELEGT VON UTE SCHUMACHER
AUS SPELLE

GIEßEN 2011

AUS DEM MEDIZINISCHEN ZENTRUM FÜR NEUROLOGIE UND NEUROCHIRURGIE

KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH

STANDORT GIEßEN

KOMM. DIREKTOR: PD DR. MED. MATTHIAS F. OERTEL

1. GUTACHTER: PD DR. OERTEL

2. GUTACHTER: PROF. DR. ACKER

TAG DER DISPUTATION: 01.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB	4
1.2	Symptome und klinische Zeichen der SAB	6
1.2.1	Klinische Einteilungen	7
	Klinische Stadien der akuten Subarachnoidalblutung	8
1.2.2	Sonstige klinische Symptome	9
1.3	Therapeutische Intervention: mikrochirurgische Aneurysmaklippung und endovaskuläre Aneurysmaokklusion	10
1.4	Komplikationen der SAB	14
1.4.1	Nachblutung	14
1.4.2	Hydrocephalus	14
1.4.3	Akut fokal neurologisches Defizit (AFND)	15
1.4.4	Symptomatischer Vasospasmus (delayed ischemic neurological deficit, DIND)	16
1.5	Über S-100B und NSE	17
1.6	Ziel der gegenwärtigen Studie	18
2	Materialien und Methoden	20
2.1	Patienten	20
2.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten	20
2.1.2	Diagnostik	21
2.1.3	Lokalisationen der Aneurysmen	22
2.1.4	Allgemeine Behandlungsstrategien, Therapie	23
2.1.5	Graduierung des Outcome nach einer SAB	24
2.2	Messungen von S-100B und NSE nach einer SAB	25

2.3 Vasospasmus im Rahmen einer SAB	26
2.4 CT-Aufnahmen und Outcome	27
2.5 Statistische Analyse	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	30
3.2 S-100B- und NSE-Werte nach Clipping oder Coiling	31
3.3 S-100B/NSE und der klinische Status nach SAB	32
3.4 S-100B und NSE in Bezug auf Vasospasmus	32
3.5 CT-Befunde und deren Relation zu frühem S-100B und NSE	33
3.6 S-100B und NSE in Relation zum	35
Outcome nach einer SAB	35
4 Diskussion	38
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	38
4.2 Kritik der Methode	39
4.3 S-100B und Grenzwerte	40
4.4 S-100B und Outcome nach einer SAB	41
4.5 S-100B/NSE und Vasospasmus	44
4.6 S-100B und NSE bei SHT, SAB und Schlaganfall	45
5 Zusammenfassung	46

6	Summary	48
7	Literaturverzeichnis	I
8	Anhang	50
8.1	Abbildungsverzeichnis	50
8.2	Tabellenverzeichnis	50
9	Erklärung	52
10	Publikationen	53
11	Danksagung	54
12	Lebenslauf	55

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine schwere zerebrovaskuläre Erkrankung, die durch eine Blutung aus einer Gefäßaussackung („Aneurysma“) der Hirnarterien verursacht wird. Es gibt bislang wenige Erkenntnisse über die Genese von intrakraniellen Aneurysmen und den Prozess, der sie wachsen und rupturieren lässt. Hypertension und durch Niktinkonsum induzierte vaskuläre Veränderungen scheinen eine tragende Rolle zu spielen (Schievink, 1997). Histologisch findet sich häufig eine Abnahme der Tunica media, der mittleren muskulären Schicht der Arterie, welche strukturelle Defekte verursacht. Diese Defekte führen im Zusammenspiel mit hämodynamischen Faktoren zu aneurysmatischen Aussackungen an arteriellen Verästelungen im Subarachnoidalraum an der Schädelbasis (Schievink, 1997). Autopsiestudien ergeben eine Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen zwischen 1 bis 5% in der erwachsenen Bevölkerung (Wiebers, Whisnant et al., 2003). Wenn man diese Zahlen z. B. auf die Vereinigten Staaten von Amerika überträgt, ergibt sich dort eine Zahl von 10 bis 12 Millionen Betroffenen (Schievink, 1997). Die meisten Aneurysmen sind klein und geschätzte 50 bis 80% aller Aneurysmen rupturieren nicht. (Conolly ES, 2004) Die geschätzte jährliche Rate der aneurysmatischen SAB in Deutschland liegt bei 6- 16 Patienten/100000 Einwohner (Piepgras et al., 1999). Relativ zuverlässige epidemiologische Zahlen für die Erkrankungshäufigkeit finden sich im nordamerikanischen Raum. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr wird in Nordamerika mit 28 000 Patienten/Jahr angegeben, dies entspricht etwa 6-10% aller an einem Schlaganfall erkrankten Personen. Weltweit wird die

jährliche Inzidenz für die aneurysmatische SAB zwischen 7 Neuerkrankungen/100000 Einwohner/Jahr in Nordamerika, 10 in Europa und 15 in Finnland und Japan angegeben (Yanagihara, 1998; Broderick et al., 1993).

Die SAB wird in 20- 40% durch eine intrazerebrale Blutung (Pasqualin, Bazzan et al., 1986), in 13- 28% durch eine intraventrikuläre Blutung (Nowak, Schwachenwald et al., 1994) und in 2- 5% durch ein subdurales Hämatom kompliziert. Als Risikofaktoren gelten: vorbestehende arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholabusus und das Lebensalter (Steiger, 1990). Mit zunehmendem Alter nimmt sowohl das Risiko zu, an einer SAB zu erkranken sowie die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer SAB zu versterben (Kaminogo and Yonekura, 2002; Kaminogo, Yonekura et al., 2003). Die Aneurysmablutung betrifft Patienten aller Altersgruppen mit einem Häufigkeitsgipfel bei 55- 60 Jahren. (Weir et al., 1985) Eine SAB tritt nur sehr selten bei Kindern auf. Frauen erkranken etwa zweimal so häufig wie Männer (Yanagihara et al., 1998).

Die SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, mehr als 10% aller Patienten versterben bevor sie das Krankenhaus erreichen und weitere 5% versterben am Aufnahmetag (Pobereskin, 2001). 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 acht Prozent der Patienten sterben aufgrund einer Nachblutung (Jane, Kassell et al., 1985). Sieben Prozent der Patienten, die neurochirurgisch versorgt werden, versterben im Rahmen von zerebralen Vasospasmen. Im Krankheitsverlauf stellt der Vasospasmus die häufigste Ursache für das Auftreten einer sekundären zerebralen Ischämie dar (Kassell, Torner et al., 1990). Das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten drei Monate nach der SAB beträgt 30-40 Prozent. Etwa ein Drittel der Patienten überleben mit lebenslanger, schwerer Behinderung (Pflegebedürftigkeit) und

nur 30% der Patienten weisen eine gute Erholung bzw. eine leichte Behinderung in den Nachuntersuchungen 6 Monate nach der Initialblutung auf (Yanagihara, 1998).

Trotz wesentlicher Verbesserungen im Management von Patienten mit akuter SAB, z. B. durch Einführung der Frühoperation, endovaskulärer Techniken und multimodaler neurointensivmedizinischer Behandlung, hat sich die Prognose der Patienten nicht entscheidend verbessert. Hauptgründe hierfür sind der zerebrale Hirnschaden aufgrund der initialen Blutung und sekundäre Komplikationen wie der Vasospasmus.

1.2 Symptome und klinische Zeichen der SAB

Die klinische Erscheinungsform der Subarachnoidalblutung variiert je nach Menge und Stärke des Blutaustrittes aus dem rupturierten Aneurysma. Pathognomonisch für das Krankheitsbild ist der plötzlich einsetzende, heftigste Kopfschmerz, auch „Vernichtungskopfschmerz“ genannt. Gelegentlich wird von Patienten über schwache Kopfschmerzen berichtet, die einige Tage vor der eigentlichen und massiven Blutung auftreten. Diese Kopfschmerzen werden als „Ankündigungskopfschmerz“ bezeichnet. In leichteren Fällen kann eine möglicherweise nur flüchtige, in schwereren Fällen aber auch längere Bewusstseinsstörung folgen, die in etwa 50% der Fälle auftritt. Häufig wird die SAB von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen begleitet. Die Symptome dauern meist mehrere Tage an.

Ein Meningismus (Nackensteifigkeit durch Reizung der Hirnhäute) entsteht 3-12 Stunden nach der SAB.

Ein primäres Koma oder eine 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 Hydrocephalus.

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

1.2.1 Klinische Einteilungen

Da der Schweregrad der Blutung und der klinische Zustand bei Aufnahme als Grundlage aller weiterer Maßnahmen von großer Bedeutung sind und die Prognose entscheidend bestimmen, sind zahlreiche Versuche einer Einteilung der SAB unternommen worden. Es wurde eine Vielzahl von Skalen entwickelt, von denen sich die Hunt & Hess- Skala und neuerdings die WFNS- Skala im klinischen Alltag durchgesetzt haben (Drake et al., 1988). Die von Hunt und Hess 1968 vorgeschlagene fünfstufige Graduierung (Hunt et al., 1968) ist international weit verbreitet. In vielen Studien wurde ein klarer Zusammenhang zwischen dem Hunt- und- Hess- Grad und der Mortalität bzw. Morbidität nach SAB demonstriert. Die Skala ist jedoch in verschiedenen Punkten nicht eindeutig und deswegen hat die World Federation of Neurological Societies (WFNS) die fünfstufige Graduierung anhand der Glasgow Coma Scala (Teasdale and Jennett, 1974) eingeführt. Die WFNS- Skala ist in den vergangenen Jahren bei allen größeren kontrollierten Studien zur Subarachnoidalblutung herangezogen worden. (Sarrafzadeh et al., 2004).

Klinische Stadien der akuten Subarachnoidalblutung

nach Hunt und Hess:	
Grad 0	Nicht rupturiertes Aneurysma
Grad 1	Asymptomatisch, oder leichte Kopfschmerzen und/oder geringfügige Nackensteifigkeit
Grad 2	Mäßig bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenpareesen, z.B. N.oculomotorius oder N. trochlearis
Grad 3	Leichtes fokales Defizit, Lethargie oder Konfusion
Grad 4	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Symptome
Grad 5	Tiefes Koma, moribunder Patient

Tabelle 1: *Nach Hunt & Hess*

Grad	GCS	fokales Defizit: Aphasie, Hemiparese	Hunt & Hess
1	15	nein	1 und 2
2	13- 14	nein	3 (2)
3	13- 14	ja	3
4	7-12	ja/nein	4 (3)
5	3-6	ja/nein	5

Tabelle 2: *Nach World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)*

Punkte	Augen öffnen	Beste verbale Reaktion	Beste motorische Reaktion
6	-	-	auf Aufforderung
5	-	konversationsfähig, orientiert	auf Schmerzreiz, gezielt (wehrt Schmerz ab)
4	Spontan	konversationsfähig, desorientiert	auf Schmerzreiz, abnorme Abwehr (Anziehen der Arme)
3	auf Aufforderung	inadäquate Äußerung (Wortsalat)	auf Schmerzreiz, Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz, Streckesynergismen
1	Keine Reaktion auf Schmerzreiz	keine Reaktion auf Ansprache	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Tabelle 3: *Glasgow Coma Scale für Erwachsene nach Teasdale, Jennett 1974*

1.2.2 Sonstige klinische Symptome

Die Untersuchung des Augenhintergrunds kann ein Papillenödem, eine subhyaloide oder hyaloide Einblutung (Glaskörperblutung; sog. Terson-Syndrom) ergeben, verursacht durch den plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Druckes.

Eine reaktive Hypertonie ist nach der SAB häufig nachweisbar. Das bedeutet, dass eine hypertone Kreislauflage 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, scheint die Ursache eine ischämische Schädigung des Hypothalamus zu sein. Ferner sind ein neurogenes Lungenödem, sowie Veränderungen im EKG beschrieben.

1.3 Therapeutische Intervention: mikrochirurgische Aneurysmaklippung und endovaskuläre Aneurysmaokklusion

Das wichtigste Ziel in der Therapie rupturierter intrazerebraler Aneurysmen ist die rasche (möglichst innerhalb der ersten drei Tage nach der SAB) Ausschaltung der Blutungsquelle aus der zerebralen Zirkulation und die Prävention einer Rezidivblutung. Die Ergebnisse der International Cooperative Study aus dem Jahr 1990 (Kassell, Torner et al., 1990) zeigten, dass die frühe Operation (24 bis 72 Stunden nach SAB) mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität gegenüber der verzögerten selektiven operativen Intervention verbunden ist. Diese Tatsache erklärt sich durch oft schlechte operative Bedingungen bei einer frischen SAB aufgrund der Komplikationen wie Hirnschwellung und Vasospasmus. Andererseits verstarben in der im Intervall operierten Gruppe aufgrund von Nachblutungen mehr Patienten als in der Gruppe der Frühoperierten. Insgesamt war somit das Outcome der früh Operierten besser als das der verzögert operierten Patienten.

Es werden grundsätzlich zwei Therapieverfahren zur Sanierung von zerebralen Aneurysmen durchgeführt: 1. die mikrochirurgische Aneurysmaklippung und 2. das endovaskuläre Coiling der Aneurysmen. Diese Verfahren werden schematisch in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

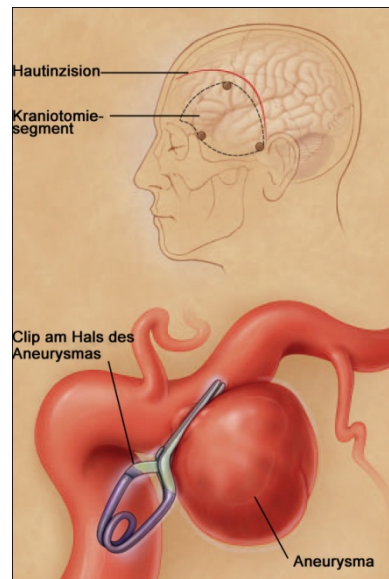


Abbildung 1: Clipping eines Aneurysmas, schematisch dargestellt (Brisman, Song et al., 2006)

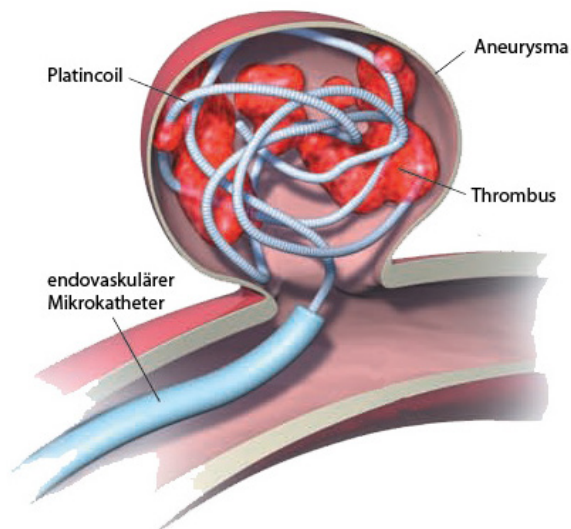


Abbildung 2: Coiling eines Aneurysmas, schematisch dargestellt (Suarez, Tarr et al., 2006).

Die mikrochirurgische Aneurysmaklippung ist eine etablierte Standardtherapie. Die Daten der letzten Jahre haben folgendes gezeigt:

1. Die meisten Aneurysmen können komplett ausgeschaltet werden.
2. Die komplette Aneurysmaklippung wendet eine Rezidivblutung ab. Die aneurysmabedingte Raumforderung wird entfernt und ein erneutes Wachstum verhindert.

Bei diesem Verfahren wird eine Kraniotomie durchgeführt, wobei der entsprechende Zugang von der Lage und der Größe des Aneurysmas abhängt. Die Aneurysmen befinden sich außerhalb des Gehirns in den liquorgefüllten Zisternen der Schädelbasis. Hier werden arachnoidale Verbindungen unter mikrochirurgischer Sicht gelöst und das Aneurysma mit allen zuführenden sowie abführenden Gefäßen dargestellt. Danach wird anhand der vorliegenden Gefäßanatomie die Clipkonfiguration festgelegt und das Aneurysma am Abgang aus dem Trägergefäß mit einem Titanclip von außen verschlossen und das normale Gefäßlumen wiederhergestellt.

Die endovaskuläre Technik wurde in einer Studie an 15 Patienten von Guglielmi et al. 1991 als alternative therapeutische Möglichkeit bei Patienten mit erhöhtem operativem Risiko erstmals eingeführt. Falls technisch durchführbar, galt die chirurgische Ausschaltung eines rupturierten intrazerebralen Aneurysmas durch Klippung bis Anfang des 21. Jahrhunderts als die Methode der Wahl (Bailes, Spetzler et al., 1990; Winn, Newell et al., 1990). Für Fälle, in denen eine chirurgische Intervention aufgrund von klinischer Instabilität des Patienten oder der Lokalisation des Aneurysmas nicht möglich war, wurden endovaskuläre Verfahren wie z.B. die Ballonokklusion oder die Coilembolisation entwickelt (Casaco et al., 1993; (Guglielmi, Vinuela et al., 1991b). Die Weiterentwicklung der endovaskulären Techniken (z.B. Einführung elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen durch Guglielmi) (Guglielmi, Vinuela et al., 1991a) gestattet dann zahlreiche Aneurysmen mit niedriger Morbidität und Mortalität zu versorgen (Raftopoulos, Mathurin et al., 2000).

Die endovaskuläre Behandlungsmethode basiert auf dem Prinzip des endosakkulären „Packings“. Durch einen Mikrokatheter werden Embolisationsspiralen, sogenannte „coils“, in das Aneurysma eingebracht. Hierbei bildet die erste Spirale idealerweise eine Art Körbchen, das dann weitere Platinspiralen aufnimmt bis eine möglichst dichte Packung des Aneurysmas erreicht ist. Dies setzt voraus, dass das Aneurysma eine Taillierung am Hals besitzt, die eine Dislokation des Spiralspakets in das Trägergefäß verhindert. Selbst bei unter Röntgenkontrolle optimaler Packungsdichte können so nur etwa 30 bis 40% des Aneurysmavolumens ausgefüllt werden. Zwischen den Drahtschlingen bildet sich im Verlauf fibröses Bindegewebe aus (Bavinzski, Richling et al., 1999).

Wenn eine schwere Hirnschädigung klinisch und computertomographisch nachgewiesen wird und der intrakranielle Druck 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. durch rechtzeitige Kraniektomie) reduzieren die Morbidität/Mortalität der Patienten mit einem klinischen Schweregrad III- IV nach Hunt und Hess deutlich und führen zum guten klinischen Ausgang bei ca. der Hälfte der Patienten (Nowak, Schwachenwald et al., 1994).

1.4 Komplikationen der SAB

1.4.1 Nachblutung

Eine wesentliche Komplikation einer aneurysmatischen SAB ist die Nachblutung, die vor allem in den ersten Tagen nach der initialen Blutung auftritt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

Eine Nachblutung ist in 15- 22% der Fälle zu beobachten (Yanagihara, 1998). Während der ersten zwei Wochen liegt das Nachblutungsrisiko bei 2,1%/Tag und das kumulative Risiko für zwei Wochen bei 19%. Sechs Monate nach der initialen SAB beträgt die Nachblutungsrate noch 30- 40%. Von den Patienten, die die initiale SAB unbehandelt überlebt haben, versterben 25% an der Nachblutung.

Patienten, die bei Aufnahme nur leichtere neurologische Defizite haben (WFNS Grad 1-3) haben ein geringes Nachblutungsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer höhergradigen SAB (WFNS Grad 4-5) (Heros and Zervas, 1983; Rosenorn, Eskesen et al., 1987).

Die Bedeutung der Nachblutung hat in den letzten Jahren aufgrund der zunehmend favorisierten frühen operativen Therapie (innerhalb von 72 Stunden nach der initialen Blutung) wesentlich abgenommen.

1.4.2 Hydrocephalus

Bei 15% der SAB-Patienten wird im Aufnahme- CT ein akuter Hydrocephalus diagnostiziert, 40% dieser Patienten sind symptomatisch.

Typische Symptome eines posthämorrhagischen Hydrocephalus entsprechen den Zeichen einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit Auftreten einer Bewusstseinsstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen. Die Inzidenz eines Hydrocephalus korreliert mit dem klinischen Schweregrad der SAB und ist am häufigsten bei

höhergradigen Blutungen (Graff-Radford, Torner et al., 1989). Der Hydrocephalus kann akut auftreten (innerhalb von 3 Tagen nach SAB), subakut (von Tag 4 bis 9 nach SAB) oder als chronischer Hydrocephalus (ab Tag 10 nach SAB).

Die Therapie der Wahl ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage zur vorsichtigen Druckentlastung und Überwachung des intrakraniellen Drucks, die allerdings nur bei einem klinisch manifesten Hydrocephalus mit Bewusstseinsstörung indiziert ist.

1.4.3 Akut fokales neurologisches Defizit (AFND)

Neurologische Defizite, die in direkter Folge der SAB oder der Aneurysmaversorgung auftreten und sich akut, innerhalb weniger Stunden entwickeln, werden als AFND bezeichnet.

Diese Patienten haben meist schwere neurologische Beeinträchtigungen (z.B. Hemiparese, Bewusstseinsstörung), einen höheren Schweregrad der SAB nach der WFNS- Klassifikation und eine schlechte Prognose.

Die häufigste Ursache ist eine, die SAB begleitende intrazerebrale Blutung als Folge der Aneurysmaruptur mit lokaler Gefäßkompression, Ischämie und intrakranieller Drucksteigerung, die bei 20- 40% der SAB- Patienten auftritt (Broderick, Brott et al., 1993). Weitere Ursachen sind u. a. ein Gefäßverschluss aufgrund eines Thrombus oder eine operativ verursachte Clipstenose mit Minderdurchblutung des Anschlussterritoriums.

Aufgrund eines frühinvasiven Management (mit frühzeitiger Blutungsausräumung, Liquordrainage) sowie durch kontinuierliches Neuromonitoring (mit Überwachung des intrakraniellen Drucks, Hirngewebe-Sauerstoffpartialdrucks) konnte die Prognose dieser Patienten in den letzten Jahren verbessert werden (Cesarini, Hardemark et al., 1999).

1.4.4 *Symptomatischer Vasospasmus (delayed ischemic neurological deficit, DIND)*

Da sich das Nachblutungsrisiko aufgrund des verbesserten Managements mit Frühoperationen von SAB- Patienten verringert hat, ist der zerebrale Vasospasmus die Hauptkomplikation nach einer Subarachnoidalblutung und kann zu schweren neurologischen Defiziten führen (Allen, Ahn et al., 1983).

SAB- Patienten zeigen in bis zu 75% der angiographischen Untersuchungen eine Gefäßverengung, die allerdings nur bei etwa 30% der Patienten klinisch als „symptomatischer Vasospasmus“ (verzögertes ischämisches neurologisches Defizit, DIND) manifest wird. (Sanchez et al., 1990)

Die Gefäßspasmen treten in einem Intervall von ca. 48-72 Stunden nach der SAB auf, mit einem Maximum der Gefäßverengung am 7. Tag nach dem Blutungsereignis und einer Normalisierung des Gefäßkalibers ca. am 14. Tag. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Vasospasmus werden u. a. die Menge von subarachnoidealem Blut, graduiert nach der Fisher- Skala (Fisher, Kistler et al., 1980) in der kraniellen Computertomographie, eine Hypovolämie in der postoperativen Phase und eine Hyperglykämie diskutiert. Als ursächliche Mechanismen der Vasospasmen werden vasoaktive endogene Substanzen wie Serotonin, Katecholamine, Angiotensin, Hämoglobinspaltprodukte und neurogene Faktoren angenommen (Heros, Zervas et al., 1983; Macdonald and Weir, 1991).

Zur Früherkennung, Verifikation und Verlaufsbeurteilung wird die transkranielle Dopplersonographie (TCD) angewandt. Die Standardmethode zum Nachweis eines cerebralen Vasospasmus ist heutzutage zwar immer noch die Angiographie, allerdings ist dies eine invasive Methode. Hier liegt der Vorteil der TCD: als non- invasive Untersuchung kann sie in regelmäßigen Intervallen beliebig oft wiederholt werden, um die Entwicklung und Auflösung des Vasospasmus zu kontrollieren. Der Nachweis eines

Vasospasmus mittels TCD basiert auf dem hämodynamischen Prinzip, dass die Blutflussgeschwindigkeit sich umgekehrt proportional zum Lumen des Gefäßes verhält. Bei der TCD werden die Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirnarterien durch ein Ultraschallfenster im Bereich des Os zygomaticus mit einer relativ niedrigen Ultraschallfrequenz von 2 MHz gemessen. Der auf eine SAB folgende Vasospasmus verursacht einen Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in dem betroffenen Segment. Die normale Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (MCA) beträgt von 30- 80 cm/sec. In einer Studie mit 38 SAB- Patienten mit angiographisch gesichertem Vasospasmus der MCA wurden hier mittels TCD Blutflussgeschwindigkeiten von 120- 230 cm/sec gemessen (Aaslid, Huber et al., 1984).

1.5 Über S-100B und NSE

Im Jahre 1965 hat Moore einen Artikel mit dem Titel „A Soluble Protein Characteristic Of The Nervous System“ veröffentlicht. (Moore, 1965) Er hat als erster ein Protein beschrieben, welches in gesättigtem Ammoniumsulfat löslich ist und „S100“ genannt wurde. In Zeiten vor der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie hatte man große Hoffnungen, ein Protein zu finden, das einen Schaden im Zentralen Nervensystem anzeigen und möglicherweise qualifizieren kann. Jedoch wurde im Laufe der Zeit bekannt, dass sich S100 aus einer ganzen Reihe von Ca^{2+} -Bindeproteinen, die im Zellzyklus, in der Zelldifferenzierung und bei Zytoskelett-Membran-Aktivitäten eine Rolle spielen, zusammensetzt (Kligman and Hilt, 1988; Donato, 1991). Neben intrazellulären Aufgaben schien S100 auch einige zusätzliche extrazelluläre Effekte zu haben. (Shashoua, Hesse et al., 1984) Es wurde spekuliert, dass Organe sogar S100 als eine parakrine Substanz freisetzen. S100 ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 21 kilo Dalton (kD) und einer biologischen Halbwertszeit von 2,5 Stunden. (Usui,

Kato et al., 1989) Es gibt verschiedene Subtypen in den jeweiligen Organen. S100 β , später bekannt als S-100B, wurde hauptsächlich in Glia-Zellen, auch in neuronalen Zellen, gefunden. (Kligman and Hilt, 1988) S-100B wurde aber ebenfalls in einer Reihe von verschiedenen extrazerebralen Geweben gefunden, so z.B. in Melanozyten, Adipozyten und im Knochenmark (Suzuki, Kato et al., 1984b, 1984a; Suzuki and Kato, 1985; Hauschild, Engel et al., 1999a, 1999b; Hauschild, Michaelsen et al., 1999; Anderson, Hansson et al., 2001). Die Neuronen Spezifische Enolase (NSE) ist ein Isoenzym des Enzyms Enolase in der Glykolyse. Es wurde in Neuronen isoliert, aber auch in neuroendokrinen Tumoren, für welche es als Serummarker dienen kann (Prinz and Marangos, 1982b, 1982a). Das Enzym kommt hauptsächlich in Neuronen vor. Bei Patienten mit Hirninfarkten und Kopfverletzungen wurden erhöhte NSE-Werte aufgezeigt (Cunningham, Young et al., 1991; Kruse, Cesarini et al., 1991; Schaarschmidt, Prange et al., 1994; Cunningham, Watt et al., 1996). Die Halbwertszeit von NSE im Serum beträgt 48 Stunden (Ishiguro, Kato et al., 1983).

1.6 Ziel der gegenwärtigen Studie

S-100B und NSE sind Parameter, die das Outcome nach einem Schädel-Hirn-Trauma und einem Schlaganfall voraussagen können. Erhöhte Blutwerte von sowohl S-100B als auch NSE wurden in Zusammenhang gebracht mit einem ungünstigem klinischen Outcome und einem großen Infarktareal (Persson, Hardemark et al., 1988; Hardemark, Almqvist et al., 1989; Hardemark, Ericsson et al., 1989; Cunningham, Young et al., 1991; Cunningham, Watt et al., 1996; Missler, Wiesmann et al., 1997).

Bis dato gibt es aber nur bedingt Informationen über den Nutzen von den oben genannten Proteinen als Prädiktoren für das Outcome von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Hypothese zu prüfen, dass S-100B und NSE die Entwicklung von Vasospasmus, Outcome und CT-Befunden bei SAB- Patienten vorhersagen können.

2 MATERIALIEN UND METHODEN

Wir untersuchten, im Rahmen einer prospektiven Studie, 51 Patienten mit einer SAB, welche auf der neurochirurgischen Intensivstation aufgenommen und behandelt wurden. Die Untersuchung erfolgte klinisch, angiographisch und mit Hilfe von CT- und TCD- Untersuchungen am Einweisungstag und in Serien bis zur Entlassung in die Rehabilitation. Außerdem wurden am Einweisungstag bis zum dritten Tag nach der SAB die S-100B- und NSE- Werte im gemischt venösen Blut gemessen und diese in Relation zu den CT-Befunden und zum Outcome gesetzt.

2.1 Patienten

2.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Das Patientenkollektiv umfasste 31 Frauen und 20 Männer, also insgesamt 51 Patienten (Abb. 3). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 51 ± 11 Jahre. Die Gruppe der 41 bis 50 Jahre alten Patienten wies die meisten Aneurysmen auf, wie in Abb 4 dargestellt.

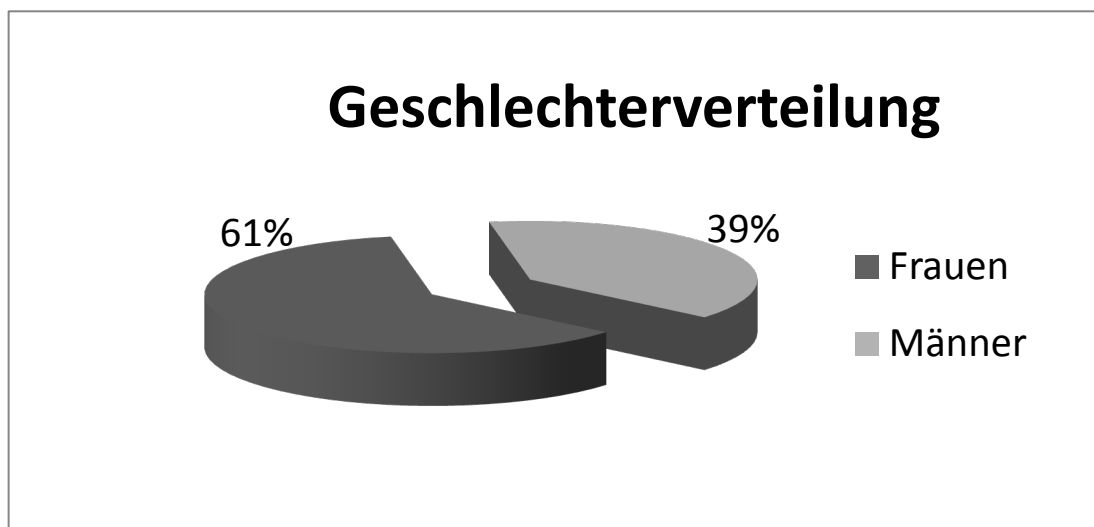


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten (n= 51)

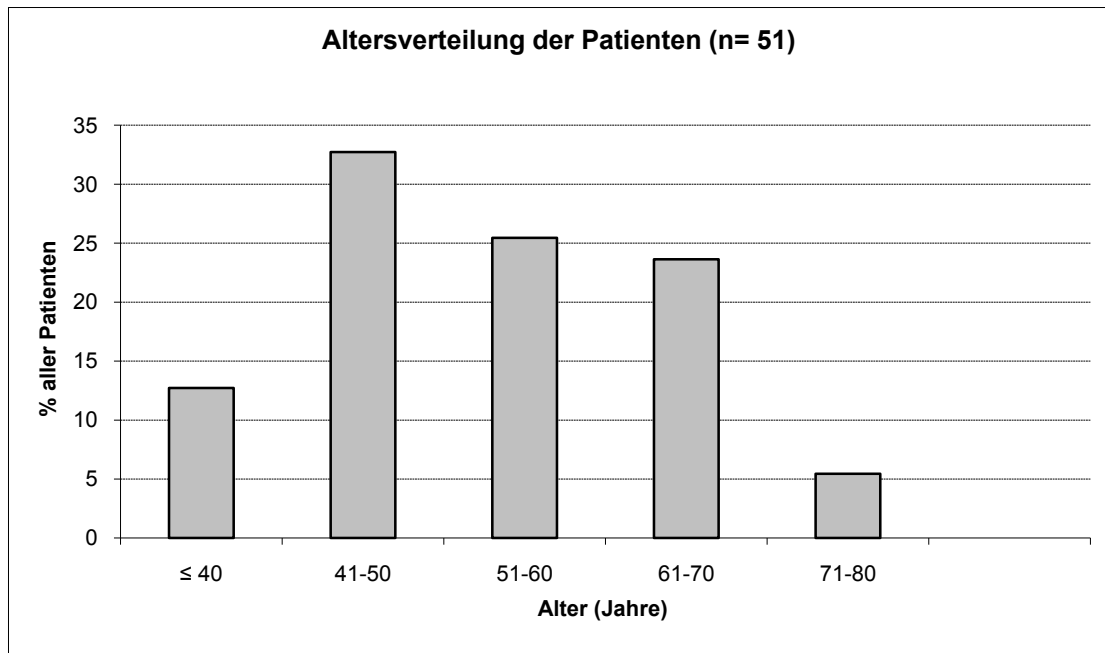


Abbildung 4: Altersverteilung der untersuchten Patienten (n= 51)

2.1.2 Diagnostik

Die Diagnose einer SAB wurde anhand der typischen Anamnese (plötzlich beginnender, heftigster, meist einseitiger, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, evtl. kurze Bewusstlosigkeit und Krampfanfall, etc.), der klinischen Untersuchung (Meningismus, neurologische Defizite, etc.) und mit Hilfe von CCT-Untersuchungen gestellt. In Fällen, bei denen die CT-Untersuchung nicht aussagekräftig war, wurde der Verdacht auf eine SAB durch eine Liquoruntersuchung (blutiger Liquor) gesichert. Außer bei Patienten mit fehlender Pupillenreaktion oder mit Hunt und Hess- Grad 5, wurde bei allen Patienten eine Angiographie der cerebralen Gefäße durchgeführt, um die Blutungsquelle zu lokalisieren.

2.1.3 Lokalisationen der Aneurysmen

56 Aneurysmen wurden behandelt. Bei 9% der Patienten (n= 5) fand sich mehr als ein Aneurysma. Rezidivblutungen traten bei 9% (n= 5) der Patienten auf. Die für die SAB verantwortlichen Aneurysmen waren wie folgt verteilt (vgl. Tab. 4):

Lokalisation der Aneurysmen		n	%
AcomA	A. comm. anterior	21	38
ACM	A. cerebri media	15	27
AcomP/ACI	A. comm. post./ carotis int.	10	18
PICA	A. inf. post. cerebelli	5	9
ACA	A. cerebri ant.	2	4
A. basilaris		2	4
A. vertebralis		1	2
Multiple		5	9

Tabelle 4: Lokalisationen der Aneurysmen bei den untersuchten Patienten (n= 51)

Abb. 5 zeigt zum Vergleich die in der Literatur angegebene Häufigkeit der Aneurysmalokalisationen schematisch auf.

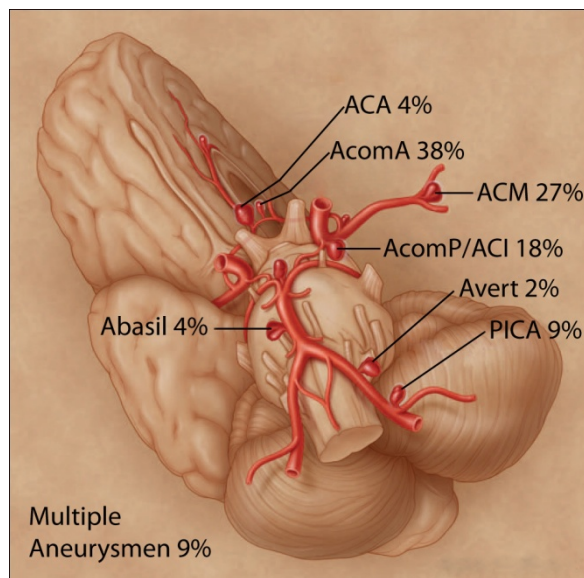


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aneurysmalokalisationen (Brisman, Song et al., 2006)

2.1.4 Allgemeine Behandlungsstrategien, Therapie

Das Management von SAB-Patienten gemäß Empfehlungen wurde an anderer Stelle publiziert (King and Martin, 1994). Nachdem eine SAB durch eine Computertomographie oder eine Lumbalpunktion diagnostiziert wurde, erhielten die Patienten, wenn erforderlich, eine Ventrikeldrainage. Alle externen Ventrikeldrainagen wurden im Operationssaal unter Vollnarkose eingebracht. Danach wurden ein zentraler und ein arterieller Zugang gelegt. Je nach klinischem Zustand der Patienten wurden sie angiographiert. Es wurde eine Angiographie der Carotiden und der Vertebralgefäße durchgeführt, um die Quelle und das Ausmaß der Hirnblutung zu bestimmen und festzustellen, ob eventuell multiple Aneurysmen vorliegen. Während der Angiographie wurde der Patient per Monitor engmaschig überwacht. Dabei wurde besonderes Augenmaß gelegt auf den intrakraniellen Druck, den arteriellen Blutdruck und den neurologischen Zustand des Patienten. Unverzüglich wurde eine Nimodipintherapie als Dauerinfusion (10mg/h) begonnen. Nimodipin ist ein Calcium-Antagonist gegen L-Typ Calciumkanäle, der besonders auf cerebrale Gefäße vasodilatierend wirkt. Es wurde nachgewiesen, daß der Einsatz von Nimodipin bei SAB-Patienten das Auftreten von späteren ischämischen Defiziten nach Vasospasmus reduziert und das Outcome des Patienten verbessert (Pickard, Murray et al., 1989). Lag ein Vasospasmus vor, wurde eine „triple-H-Therapie“ eingeleitet. Diese beinhaltet Hypervolämie, Hypertension und Hämodilution (Origitano, Wascher et al., 1990). Das Ziel der Therapie waren ein ZVD von 10 ± 2 mmHg, ein systolischer Blutdruck von 180 ± 20 mmHg und ein Hämatokrit von $30 \pm 2\%$ (Kassell, Peerless et al., 1982). Das Hauptziel dieser Therapie ist es, den cerebralen Blutfluß und damit die cerebrale Sauerstoffversorgung zu verbessern und in der Folge das neurologische Outcome zu optimieren. Im Allgemeinen wurde die Operation am Einweisungstag durchgeführt. Wenn der Patient erst spät abends überwiesen wurde, wurden Angiographie und

Operation oder Intervention auf den nächsten Morgen verschoben. Aus Sicherheitsgründen ließ man diese Patienten über Nacht sediert und intubiert. Trotz der hohen Nachblutungsraten in den ersten 24 Stunden nach einer SAB (Ohkuma, Tsurutani et al., 2001), war es immer unsere bevorzugte Vorgehensweise, Aneurysmen durch ein erfahrenes und gut ausgeruhtes Team von Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neuroanästhesiologen zu regulären Arbeitszeiten zu behandeln.

Nach der OP wurden die Patienten, je nach klinischem Zustand, von der Sedierung entwöhnt und extubiert. Am ersten postoperativen Tag wurde routinemäßig eine CT-Aufnahme gemacht.

Die Ventrikeldrainage wurde offen gehalten. So ermöglichte man dem cerebrospinalen Liquor bei einem intrakraniellen Druck von 15 mmHg oder höher abzufließen. Wurde weniger als 100 ml Liquor in 24 Stunden drainiert, wurde die Ventrikeldrainage geschlossen und der intrakranielle Druck kontinuierlich gemessen. Wenn der intrakranielle Druck weitere 48 Stunden stabil war und die CT-Aufnahme keinen Hydrocephalus zeigte, wurde der Katheter entfernt. Anderenfalls wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt eingesetzt, bevor die Patienten in die Rehabilitation entlassen wurden.

2.1.5 Graduierung des Outcome nach einer SAB

Die Termine für die Nachsorgeuntersuchungen wurden in regelmäßigen Intervallen über einen Zeitraum von sechs Monaten angesetzt. Das Outcome wurde mit der Glasgow Outcome Scale (GOS) (Jennett and Bond, 1975) graduiert. Dabei bedeutet:

Glasgow Outcome Scale	
Grad 1	Tod
Grad 2	Vegetatives Überleben
Grad 3	Schwere Behinderung, Patient bei Bewusstsein, aber streng angewiesen auf Unterstützung im täglichen Leben
Grad 4	Moderate Behinderung, Patient ist unabhängig, kann in geschützter Umgebung arbeiten
Grad 5	Gute Rekonvaleszenz, Wiederaufnahme des täglichen Lebens trotz kleiner Defizite

Tabelle 5: *Glasgow Outcome Scale*

Für die weitere Bewertung wurde das Outcome dreigeteilt in GOS 1, GOS 2+3 und GOS 4+5. Diese Einteilungen repräsentieren dementsprechend Tod, ungünstiges und günstiges Outcome (Le Roux, Elliott et al., 1996).

2.2 Messungen von S-100B und NSE nach einer SAB

S-100B und NSE wurden im gemischt venösen Blut, abgenommen aus einem zentralen Venenkatheter, gemessen. Durch die Abnahme von 5 ml Blut vor der eigentlichen Probenentnahme wurde eine Verdünnung der Probe vermieden. Die Proben wurden am Entnahmetag im klinikeigenen Labor untersucht und vom Einweisungstag bis zum dritten Tag nach der Blutung gesammelt. In der Kohorte von 51 Patienten wurden 95 NSE- Messungen vorgenommen. Eine, zwei und drei Untersuchungen wurden in 35, 45 bzw. 22% der Patienten durchgeführt. Von den 98 S-100B- Messungen wurden eine, zwei und drei Untersuchungen bei jeweils 31, 47 und 22% der Patienten durchgeführt. In einer Untergruppe von Patienten mit wenigstens

zwei sequentiellen Messungen war S-100B geringfügig variabler als NSE. Für S-100B war der durchschnittliche Standardfehler, ausgedrückt als der Prozentanteil des Mittels, 17,5%, wobei dieser für NSE 11,9% betrug. Bei beiden Messungen wurde eine zweiseitige Radioimmunoassay- Technik verwandt (Dia Sorin, Dietzenbach, Deutschland).

Gemäß unseren Laborstandards waren normale Werte für S-100B kleiner als 0,12 µg/l. S-100B- Konzentrationen wurden eingeteilt in normale (<0,12 µg/l), mittlere (0,12-0,99µg/l) und hohe (>1µg/l). Der Grenzwert für eine hohe S-100B-Konzentration basierte auf Untersuchungen von Raabe et al.(Raabe, Grolms et al., 1999a). Gemäß deren ROC-Analyse liefert eine S-100B-Konzentration von 1µg/l eine balancierte Sensitivität und Spezifität von 60% für eine schlechte Prognose. Die Normalwerte für NSE bei erwachsenen Patienten sind kleiner als 12,5 ng/l. Laut unseren Laborstandards waren pathologische Werte größer als 30 ng/l. Deswegen wurden die NSE- Daten trichotomisiert in normale (<12,5 ng/l), mittlere (12,5-30 ng/l) und hohe (>30 ng/l).

2.3 Vasospasmus im Rahmen einer SAB

In den ersten 14 bis 21 Tagen nach der OP wurden Serien von transkraniellen Doppler (TCD) Studien durchgeführt. Diese Form der Untersuchung ergänzt die klassische Angiographie, die aufgrund ihrer Invasivität für serielle Überwachungsuntersuchungen in ihrem Nutzen eingeschränkt ist. Die TCD-Untersuchung kann auch am Patientenbett durchgeführt werden, was bei intensivmedizinisch betreuten Patienten von großem Vorteil ist, besonders wenn mehrere, aufeinander folgende Untersuchungen, wie hier bei unseren SAB-Patienten, gemacht werden sollen. Zusammen mit den Ergebnissen dieser Studien und durch serielle neurologische Untersuchungen wurden Existenz und Ausmaß des Vasospasmus determiniert. Ein symptomatischer Vasospasmus wurde

klinisch im Falle eines neu aufgetretenen ischämischen neurologischen Defizits in Verbindung mit TCD-Ergebnissen diagnostiziert. Neu aufgetretene ischämische neurologische Defizite beinhalteten das im Krankheitsverlauf späte Auftreten von Verwirrung, Aphasie, Bewußtseinstrübung, oder ein neuer motorischer Ausfall ohne jegliche andere pharmakologische, metabolische oder strukturelle Ursache. TCD-Merkmale waren eine mittlere Blutflussgeschwindigkeit (V) in der mittleren Zerebralarterie (MCA) VMCA höher als 120 cm/s und ein Lindegaard Verhältnis größer als 3. Das Lindegaard-Verhältnis ist definiert als VMCA geteilt durch die mittlere Blutflußgeschwindigkeit der extrakraniellen A.carotis interna. (Lindegaard, Nornes et al., 1989).

2.4 CT-Aufnahmen und Outcome

Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine SAB sollte umgehend eine CT-Untersuchung erfolgen, denn diese führt in etwa 90% der Fälle zur Diagnose und zeigt gleichzeitig eventuelle wichtige Komplikationen, die im Rahmen einer SAB auftreten können, wie intrazerebrale und intraventrikuläre Blutungen, Infarkte und Hydrozephalus (King and Martin, 1994). Diese Komplikationen bedingen das Outcome des SAB- Patienten wesentlich. Am Einweisungstag wurde das radiologische Ausmaß der SAB auf der CT-Aufnahme nach der Fisher-Skala eingeteilt (Fisher, Kistler et al., 1980). Es hat sich gezeigt, dass die Fisher- Skala mit der Entwicklung eines Vasospasmus nach SAB korreliert (Fisher, Kistler et al., 1980).

Grad	Blutansammlung im CT (< 5 Tage nach SAB)	Risiko für CVS
Grad 1	kein subarachnoidales Blut	gering
Grad 2	diffus oder vertikal mit Schichtdicke < 1 mm	gering
Grad 3	lokal und/oder vertikal mit Schichtdicke > 1mm	sehr hoch
Grad 4	intrazerebral oder intraventrikulär mit diffuser oder fehlender SAB	hoch

Tabelle 6: *Klassifikation der SAB nach Fisher*

Während des Klinikaufenthaltes und den Nachsorgeuntersuchungen wurden Serien von CCT-Aufnahmen gemacht und von einem Neuroradiologen beurteilt. Im Vergleich zu vorherigen Aufnahmen wurde festgehalten, ob ein Patient einen Hirninfarkt, der mit der initialen SAB zusammenhängt, erlitten hat oder nicht. Die letzte CT-Aufnahme aller Patienten vor ihrer Entlassung in die Rehabilitation wurde benutzt, um das Vorhandensein oder das Fehlen von Infarkten festzuhalten.

2.5 Statistische Analyse

Für alle Individuen wurden die Laborwerte über die ersten drei Tage nach der SAB gemittelt. Der Students' t-test und die ANOVA-Analyse wurden durchgeführt, um die Beziehung zwischen Outcome und kontinuierlichen Parametern zu ermitteln. Pearson's Chi-Tests und Kruskal-Wallis ANOVA wurden genutzt, um Kontingenztafeln zu analysieren. Die logistische

Regressionsanalyse wurde mit Hilfe von Egret, Cytel Statistical Software, Cambridge, MA, USA, durchgeführt. Alle weiteren statistischen Arbeiten wurden mit Statistica 5 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) und Microsoft Excel ausgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 51 Patienten (mittleres Alter 51 ± 11 Jahre, männlich:weiblich 1:1,6), die eine Subarachnoidalblutung erlitten, in die Studie aufgenommen. Der WFNS Grad des Patientenkollektivs am Aufnahmetag ist in Tabelle 7 dargestellt.

WFNS-Grad	n	%
1	13	25
2	11	22
3	4	8
4	13	25
5	10	20
Total	51	100

Tabelle 7: *Klinischer Zustand der untersuchten Patienten gemäß der WFNS- Skala*

Die CT- Befunde der Patienten gemäß der Einteilung nach Fisher-Grad ist in Tabelle 8 darstellt.

Fisher-Grad	n	%
1	3	6
2	14	27
3	12	23
4	22	44
Total	51	100

Tabelle 8: *CT- Befunde der untersuchten Patienten gemäß der Fisher- Skala*

Ein akuter Hydrocephalus zeigte sich in den ersten CCT-Aufnahmen bei 46,2% der Patienten. Bei allen bis auf einen Patienten wurde mindestens ein

Aneurysma durch eine konventionelle Angiographie identifiziert. Bei einem Patienten wurde eine arteriovenöse Malformation entdeckt. Bei drei Patienten fand man keine vaskuläre Ursache für die Blutung, hier blieb die Genese der Blutung unklar. Tabelle 4 fasst die Lokalisationen und die Verteilung der Aneurysmen im Hirnkreislauf zusammen. Eine Rezidivblutung wurde in der untersuchten Kohorte bei 9% der Patienten beobachtet. Bei allen behandlungsfähigen Patienten wurde das Aneurysma innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Blutung aus dem Hirnkreislauf ausgeschalten.

3.2 S-100B- und NSE-Werte nach Clipping oder Coiling

In der Mehrzahl der Fälle (n= 38) war eine direkte Operation das Mittel der Wahl in der Behandlung der SAB, wohingegen das endovaskuläre Coiling nur selten angewandt wurde (n= 10). Ein Patient wurde sowohl operiert als auch mit Coiling behandelt. Drei Patienten waren keiner Form von Therapie zugänglich, da ihr Allgemeinzustand zu schlecht war. Temporäres Clipping war bei 26% der Operationen notwendig.

Die Patientenkollektive, die entweder mit Coiling (n= 10) oder mit Clipping (n= 38) behandelt wurden, unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich Alter, Geschlecht, GCS- oder Fisher-Score.

Die S-100B- und NSE- Werte der beiden oben genannten Kollektive unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant. (Coiling vs. Clipping: S-100B $0,75 \pm 1,8$ vs. $0,7 \pm 0,9$ $\mu\text{g/l}$, $p= 0,9$; NSE $13,9 \pm 15,1$ vs. $8,7 \pm 9,3$ ng/ml , $p= 0,17$). Das Outcome der Patienten, deren vaskuläre Malformation operativ oder interventionell behandelt wurde, unterscheidet sich nicht.

3.3 S-100B/NSE und der klinische Status nach SAB

Normale S-100B-Werte fand man bei 24%, mittlere bei 51% und hohe Werte bei 25% der Patienten. NSE war normal, mittel und hoch bei jeweils 82%, 8% und 10% der Patienten. In den Fällen mit einem hohen NSE-Wert (n= 5) war der S-100B-Wert bei vier Patienten hoch, bei einem mittelmäßig erhöht.

Die Patienten mit WFNS- Graden von 4 bis 5 (n= 23) hatten signifikant höhere S-100B- und NSE-Werte als die Patienten mit anderen WFNS-Werten (n= 28). (S-100B: WFNS-Grad 4-5= $1,4 \pm 1,7$ vs. WFNS-Grad 1-3= $0,3 \pm 0,4 \mu\text{g/l}$, p= 0,001; NSE: WFNS-Grad 4-5= $16,9 \pm 17,4$ vs. WFNS-Grad 1-3= $6,6 \pm 2,9 \text{ ng/ml}$, p= 0,003)

3.4 S-100B und NSE in Bezug auf Vasospasmus

Parameter	n	Vasospasmus MW± Stabw	n	kein Vasospasmus MW± Stabw	p-Wert
S-100B [$\mu\text{g/l}$]	26	0.26 ± 0.3	25	1.40 ± 1.62	0.0008*
Fisher- Grade 1-3 [% der Patienten]	24	72	25	41.6	0.03
NSE [ng/ml]	26	8.2 ± 5.6	25	14.6 ± 17.3	0.08
Alter [Jahre]	26	50.3 ± 12.2	25	54 ± 10	0.24
WFNS- Grade 3-4 [% der Patienten]	26	25.9	25	40	0.28

Tabelle 9: Vergleich von Patienten mit und ohne Vasospasmus

Tabelle 9 zeigt S-100B, gemittelt über die ersten drei Tage nach der Blutung, in Relation zum Vasospasmus, der in der Beobachtungsphase von bis zu 21 Tagen nach der Blutung eintrat. Ein Vasospasmus wurde bei 51% der

Patienten (n= 26) beobachtet. Bei 52% der Patienten mit einem Vasospasmus kam es zu einem ungünstigen Outcome oder zum Tod.

Innerhalb der ersten drei Tage nach der Blutung waren die mittleren S-100B-Werte signifikant niedriger bei Patienten, die später einen Vasospasmus entwickelten ($0.26 \pm 0.3 \mu\text{g/l}$ vs. $1.4 \pm 1.62 \mu\text{g/l}$; $p= 0.0008$).

Ein Vasospasmus wurde verzeichnet bei 75% mit normalen, 62% mit mittleren und 8% der Patienten mit hohen S-100B-Werten. Wie Tabelle 9 zeigt, waren alle anderen Parameter einschließlich NSE oder dem klinischen Zustand der Patienten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten die später einen Vasospasmus entwickelten und denen, die keinen entwickelten.

In einem logistischen Regressionsmodell, das S-100B, NSE, WFNS- Grad und Fisher-Score berücksichtigt, war S-100B der einzige signifikante Vorhersagewert für die Entwicklung eines Vasospasmus ($p= 0,01$). Diese Ergebnisse entsprechen nicht den Erwartungen und werden später noch ausführlich diskutiert werden.

3.5 CT-Befunde und deren Relation zu frühem S-100B und NSE

Die CT-Aufnahmen vom Einweisungstag wurden von 49 der 51 Patienten befundet, während abschließende CT-Aufnahmen für alle Patienten verfügbar waren. Patienten mit einem Fisher-Grad 1-4 am Einweisungstag entwickelten Hypodensitäten auf der abschließenden CT-Aufnahme in jeweils 6, 20,9, 25,2 und 53%.

Fisher-Grad-4-Patienten hatten signifikant höhere S-100B- und NSE-Werte als Patienten mit niedrigeren Fisher-Graden (S-100B:Fisher Grad 4: $1,6 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$ vs. Fisher-Grad 1-3: $0,3 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$; $p < 0,01$; NSE: Fisher Grad 4: $15,7 \pm 17,8 \text{ng/ml}$ vs. Fisher Grad 1-3: $7,9 \pm 5,3 \text{ng/ml}$, $p= 0,03$).

Bei 40,4% der Patienten wurden hypodense Areale verzeichnet. Von den Patienten mit Vasospasmus zeigten 37% Hypodensitäten auf der abschließenden CT-Aufnahme. Hypodense Areale sah man bei 17% der Patienten mit normalen S-100B-Werten, bei 38% der Patienten mit mittleren S-100B-Werten und bei 69% der Patienten mit hohen S-100B-Werten. Bei Patienten mit normalen, mittleren und hohen NSE-Werten sah man bei entsprechend 37, 50 und 60% hypodense Bereiche.

Wie Tabelle 10 zeigt, ist der wichtigste Voraussagewert für Hypodensitäten auf der abschließenden CCT-Aufnahme der Fisher-Grad im Aufnahme- CCT, dicht gefolgt vom S-100B- und NSE-Wert.

Parameter	n	mit		ohne		p-Wert
		Hypodensitäten MW ± Stabw	n	Hypodensitäten MW ± Stabw	n	
S-100B [µg/l]	21	1.2± 1.5	30	0.6± 1.0	30	0.09
NSE [ng/ml]	20	14.9± 18.1	30	8.8± 7.1	30	0.10
Fisher- Grade 3-4 [% der Patienten]	20	80	29	53	29	0.06
Alter [Jahre]	21	53.3± 11.7	30	51.3± 11.4	30	0.54
WFNS- Grade 4-5 [% der Patienten]	21	47.6	30	45.2	30	0.86

Tabelle 10: Vergleich von Patienten mit und ohne Hypodensitäten auf der letzten CT-Aufnahme

3.6 S-100B und NSE in Relation zum Outcome nach einer SAB

Insgesamt starben 25% der Patienten nach der Subarachnoidalblutung. Wie Abbildung 6 darstellt, war der mittlere S-100 B- Wert während der ersten 3 Tage nach der Blutung signifikant höher bei Patienten, die starben als bei Patienten mit einem ungünstigen oder günstigen Outcome.

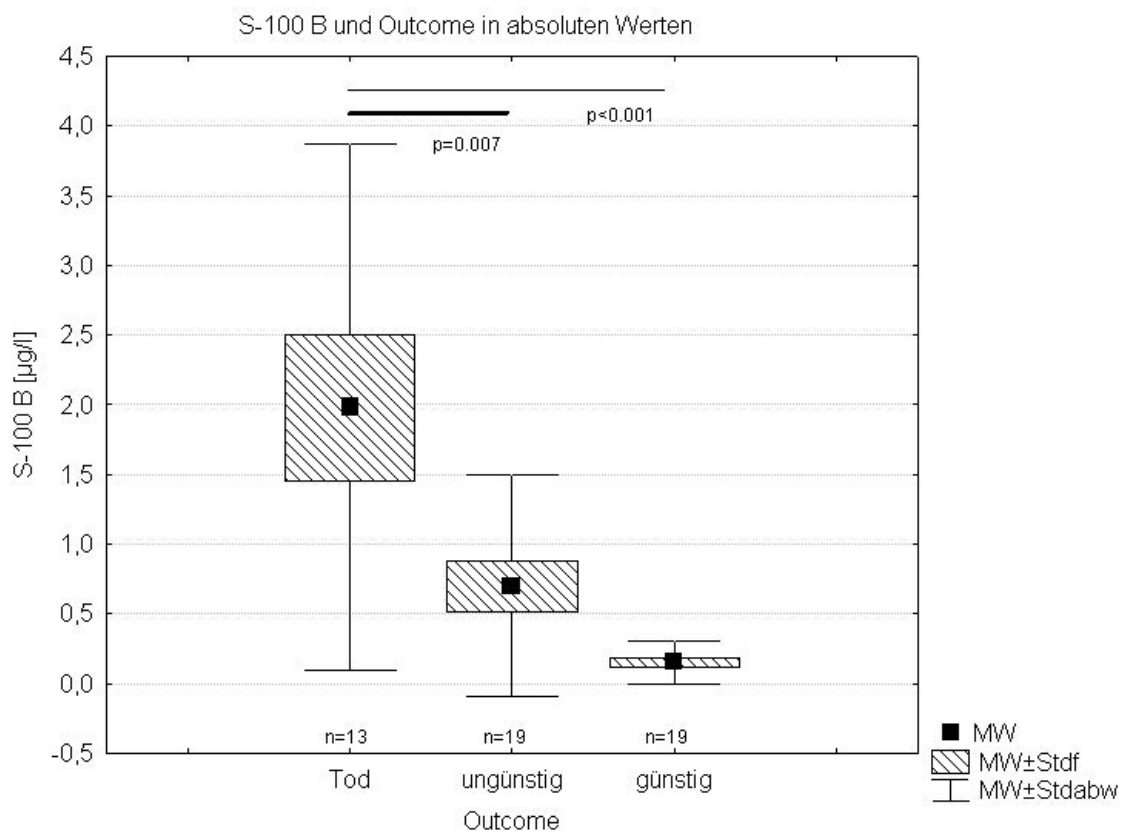


Abbildung 6: S-100B und Outcome in absoluten Werten

Bei Patienten mit normalen S-100B-Werten kam es in 0% der Fälle zum Tod, bei Patienten mit mäßig erhöhten S-100B-Werten starben 19%, bei hohen S-100B-Werten starben 62% der Patienten. Auffallend ist, daß keiner der

Patienten mit einem S-100B-Wert $>1\mu\text{g/l}$ ein günstiges Outcome erfahren hat. (Abb. 7)

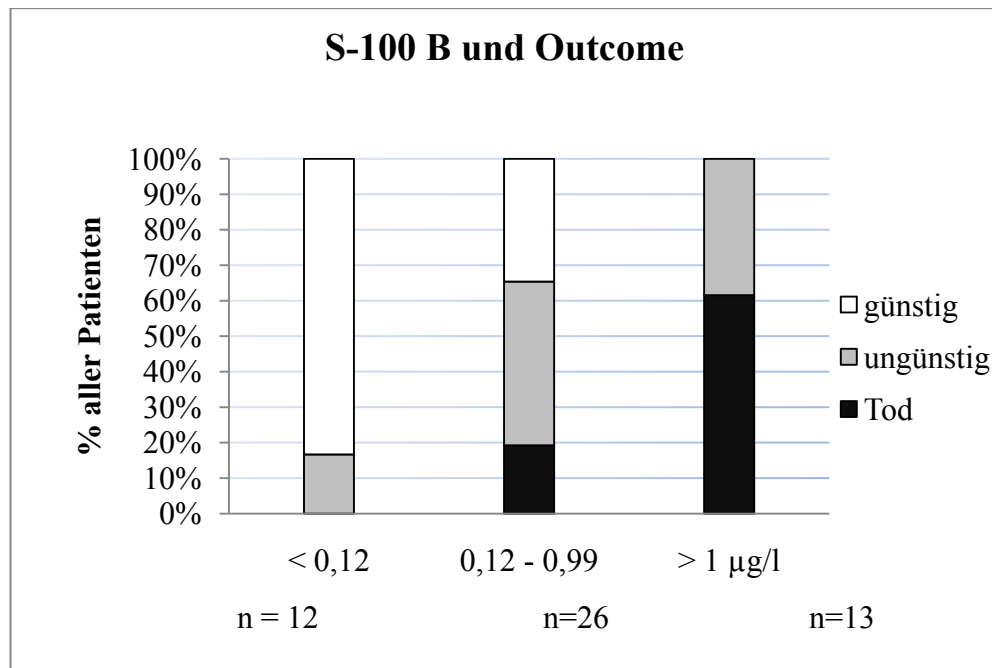


Abbildung 7: S-100B und Outcome

Abbildung 7 verdeutlicht, dass sich ein tödlicher Ausgang vorwiegend bei Patienten mit S-100B- Werten $> 1 \mu\text{g/l}$ zeigte, während ein günstiges Outcome am häufigsten bei Patienten mit S-100B- Werten unter $0,12 \mu\text{g/l}$ vorkam.

NSE korrelierte signifikant mit S-100B ($r= 0,62$, $p<0,001$). Jedoch gab es keinen Zusammenhang zwischen Outcome und NSE-Werten. Die Patienten, die starben, zeigten in 64% normale, in 14% mittlere und in 21% hohe NSE-Werte.

Parameter	günstiges Outcome n= 19	ungünstiges Outcome n= 19	Tod n= 13	p-Wert ANOVA/ *Kruskal-Wallis- ANOVA
S-100B [µg/l]	0.15± 0.15	0.7± 0.8	1.98± 1.89	<0.001
medianer Fisher-Grad	2	4	4	0.0014*
Alter [Jahre]	44.4± 8.9	53.2± 10.2	61.1± 9.3	<0.001
NSE [ng/ml]	7.4± 2.9	10.2± 12.9	17.8± 18,3	0.06
medianer WFNS-Grad	1	3	4	0.017*

Tabelle 11: Univariater Vergleich und Outcome nach SAB

Eine univariate Analyse identifizierte S-100B, Alter und den Fisher-Grad als signifikante Vorhersagefaktoren für das Outcome nach einer SAB (Tab.11). In einer logistischen Regressionsanalyse, die das Outcome in ein günstiges (GOS 4+5) und ein ungünstiges Outcome (GOS<4) dichotomisierte, stellte sich heraus, daß S-100B der stärkste Vorhersagewert für das Outcome ist ($p= 0,014$), dicht gefolgt vom Alter ($p= 0,019$). Dies wird in Tabelle 12 verdeutlicht.

Prädiktor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Alter	83.3%	38.5%	71.4%	55.6%
WFNS und Alter	87.5%	53.9%	77.8%	70.0%
Fisher Score und WFNS, Alter	91.7%	61.5%	81.5%	80.0%
S-100B und Fisher Score, WFNS, Alter	95.8%	84.6%	92.0%	91.7%

Tabelle 12: Schrittweise logistische Regressionsanalyse für das Outcome (GOS 0-3 vs. GOS 4-5)

Im Vergleich zu allen anderen Vorhersagewerten, tragen WFNS und Fisher-Grade nicht signifikant zur Vorhersage des Outcomes bei.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Gesamtheit von 51 Patienten wurde untersucht. S-100B und NSE wurden im zentralen Venenblut über die ersten drei Tage nach Aufnahme gemessen. S-100B war bei Patienten mit hohen WFNS- und Fisher-Graden ebenfalls hoch.

Insgesamt 49% der Patienten entwickelten einen Vasospasmus, der klinisch und anhand von transkranieller Dopplersonographie diagnostiziert wurde. S-100B war signifikant niedriger bei Patienten, die einen Vasospasmus entwickelten als bei den Patienten ohne Vasospasmus.

Im Hinblick auf das Outcome war S-100B signifikant höher bei Patienten, die verstarben als bei denen, die mit günstigem oder ungünstigem Outcome überlebten. Keiner der Patienten mit einem S-100B-Wert höher als 1 µg/l erlebte ein günstiges Outcome.

Auf der letzten verfügbaren CT-Aufnahme zeigten sich bei Patienten mit hohen initialen S-100B- und NSE Werten Infarkte. Jedoch zeigte sich nur für das NSE eine statistische Signifikanz. In einer Untergruppe von Patienten mit WFNS- Grad 4 gab es einen statistischen Trend für höhere S-100B-Werte bei Patienten, die starben. NSE war signifikant höher bei Patienten mit hohen WFNS- und S-100B-Werten. NSE hatte aber keine Beziehung zum klinischen Outcome.

4.2 Kritik der Methode

Die vorliegende Studie untersuchte die ersten drei Tage nach einer SAB. In dieser akuten Phase der Subarachnoidalblutung ist der Zustand des Patienten hauptsächlich von der initialen Blutung und den Folgen der frühen Versorgung des Aneurysmas durch Clipping und/oder Coiling, und nicht von der Entwicklung eines Vasospasmus oder von Komplikationen der Intensivbehandlung abhängig.

Vasospasmus ist ein wichtiger und anerkannter Prädiktor für das Outcome nach einer SAB. In der untersuchten Kohorte hatte die Mehrzahl der Patienten mit einem Vasospasmus ein ungünstiges Outcome. Im Allgemeinen sieht man innerhalb der ersten 72 Stunden nach der SAB keinen Vasospasmus. Vorherige angiographische Berichte haben gezeigt, daß cerebrale Gefäße sogar bis zu drei Tage nach der Blutung dilatiert waren (Weir, Grace et al., 1978; Harders and Gilsbach, 1987).

Die S-100B- und NSE-Daten, die hier präsentiert werden, wurden über die ersten drei Tage nach der Blutung gemittelt. Bei der Mehrheit der Patienten (S-100B:55%, NSE:51%) wurden mindestens zwei Messungen an aufeinander folgenden Tagen gemittelt, um einen systematischen Fehler zu minimieren. Obwohl die exakte Zeit des Beginns des Vasospasmus nicht berechnet wurde, wurde ein Zeitabschnitt gewählt, in dem der Vasospasmus wahrscheinlich noch nicht vorhanden war (Weir, Grace et al., 1978; Harders and Gilsbach, 1987). Bei früheren Forschungen wurden entweder punktuelle Messungen von S-100B an bestimmten Tagen durchgeführt oder es wurden die Daten über Zeitabschnitte gemittelt, wobei die Entwicklung eines Vasospasmus dabei außer Acht gelassen wurde (Hardemark, Almqvist et al., 1989). Da S-100B eine Halbwertszeit von 2,5 Stunden hat, sind punktuelle Messungen höchst anfällig für systematische Fehler.

Wenn die Daten über willkürliche Zeitabschnitte ohne Rücksicht auf die Entwicklung oder das Vorhandensein eines Vasospasmus gemittelt werden, gibt es ein hohes Risiko dafür, daß S-100B-Daten mit einbezogen werden, die eher auf sekundäre Ereignisse wie z.B. einen Vasospasmus zurückzuführen sind als auf die primäre Einwirkung der SAB.

S-100B- und NSE-Proben wurden von zentralen Zugängen anstatt aus Liquor oder Jugularvenenblut entnommen. Der S-100B- und NSE- Gehalt im Liquor ist nach einer SAB 10mal höher, aber beim Vorliegen von Schlitzventrikeln läßt sich kein Liquor gewinnen. Gemischt venöses, zentrales Blut hingegen ist einfach zu gewinnen. Auch extrazerebrale Quellen wie Fettgewebe oder Thrombozyten enthalten S-100B. Nachdem die SAB im weitesten Sinne eine auf das Gehirn beschränkte Schädigung ist, sind extrazerebrale Quellen von S-100B für die Höhe des Spiegels weniger relevant.

4.3 S-100B und Grenzwerte

S-100B wurde bereits häufig für die Vorhersage des Outcome nach einer traumatischen Gehirnverletzung (TBI) oder einem Schlaganfall benutzt. Kontrovers blieb bisher der Grenzwert für die Vorhersage von ungünstigem Outcome oder Tod. Die Vorschläge bewegten sich von 0,5 bis 2,5 µg/l (Ingebrigtsen and Romner, 1996; Buttner, Weyers et al., 1997; Raabe, Grolms et al., 1998; Raabe, Grolms et al., 1999a). Raabe et al zeigten eine balancierte Sensitivität und Spezifität von 60% bei einem Grenzwert von 1 µg/l (Raabe, Grolms et al., 1999b). In der gleichen Veröffentlichung wurde ein Wert von 2,5 µg/l vorgeschlagen. In dieser Arbeit wurde jedoch nicht das Ausmaß der extrakraniellen Verletzungen mit einbezogen, die bei 18% der untersuchten TBI-Patienten vorlagen. Extrakranielle Verletzungen wie Knochenbrüche und thorakale Verletzungen können hohe S-100B-Werte verursachen, die sich zu dem vom Gehirn freigesetzten S-100B addieren

(Raabe, Grolms et al., 1999b). Nur 7% unserer Patienten zeigten durchschnittliche Werte gleich oder höher als 2,5 µg/l und die meisten Patienten starben bei niedrigeren S-100B-Werten. Obwohl die Gesamtanzahl der untersuchten Patienten in dieser Studie nicht groß genug sein mag, um einen klaren Grenzwert für S-100B festzulegen, war es bemerkenswert, daß keiner der Patienten mit einem S-100B-Wert >1µg/l ein günstiges Outcome erlebte. Im Gegensatz dazu starben einige Patienten mit mittleren S-100B-Werten. Bei den meisten dieser Patienten führte Vasospasmus mit nachfolgendem Infarkt zum Tode. Deswegen mag ein Grenzwert von 2,5 mg/l falsch hoch sein, um das Outcome von Patienten mit isolierten Hirnverletzungen vorherzusagen. In der Konsequenz scheint ein niedrigerer Grenzwert von 1 µg/l für S-100B-Werte für Patienten mit akuten isolierten Hirnverletzungen wie z.B. SAB passender zu sein.

4.4 S-100B und Outcome nach einer SAB

Während der letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche Vorhersagefaktoren für die Entwicklung eines Vasospasmus und das Outcome nach einer SAB definiert. Insbesondere hatten klinischen Parameter, z.B. Hunt und Hess Grade, globales cerebrales Ödem und Hypernatriämie eine große Bedeutung.(Claassen, Carhuapoma et al., 2002; Qureshi, Suri et al., 2002).

Zusätzlich wurden elektrophysiologische Methoden und genetische Marker beurteilt. Intra- und postoperative sensorische evozierte Potentiale (EP) und Hirnstamm auditive EP sind hilfreich bei Voraussagen über das Outcome. So korreliert ein uni- oder bilaterales Fehlen von kortikalen Signalen mit einem ungünstigen Outcome (Landi, Demo et al., 1990; Ikeda and Yamashita, 1992; Haupt, Hojer et al., 1995).

Apolipoprotein E (APOE) wurde als Marker für die Anfälligkeit von Hirnschäden nach SHT und bei Alzheimer-Kranken identifiziert. Ein ungünstiges Outcome wurde häufig bei Patienten mit der APOE-Untergruppe

Epsilon 4 (APOE 4) beobachtet (Niskakangas, Ohman et al., 2001). Es wurde spekuliert, daß nach einer SAB die Konzentration von APOE im Liquor in Abhängigkeit von der Schwere der ursprünglichen Blutung absinken (Kay, Petzold et al., 2003).

Insgesamt liefern S-100B und NSE eine zusätzliche Sicherheit für Voraussagen über das Outcome (Berry, Jones et al., 1997). Beide Proteine wurden als Folge des Zelluntergangs direkt vom Gehirn freigesetzt. Zusammen mit etablierten Methoden und den klinischen Zuständen, können beide Proteine helfen, das Ausmaß des Hirnschadens nach SHT, Schlaganfall oder SAB zu quantifizieren (Ingebrigtsen, Waterloo et al., 1999). Neben dem ursprünglichen Schaden durch die intrakranielle Blutung kommt es in der Anfangsphase nach der SAB häufig zu einer kardiorespiratorischen Insuffizienz und zu hohem intrakraniellen Druck, wobei beides einen schwerwiegenden sekundären Hirnschaden zur Folge haben kann (Hayashi, Suzuki et al., 2000; Inamasu, Saito et al., 2001).

Unter allen Vorhersage-Parametern in unserem Modell hatte S-100B während der ersten drei Tage nach der SAB die höchste Signifikanz für die Vorhersage des Outcomes. Weder die anfänglichen Hunt und Hess noch die Fisher Grade oder andere kontinuierliche oder kategoriale Parameter trugen in dem logistischen Regressionsmodell signifikant zum Outcome bei. Ähnlich verhält es sich bei den Ergebnissen der Messungen von S-100B im Liquor nach SAB: S-100B ist ein sensitiver Marker für das Ausmaß der Erkrankung und als solcher unabhängig vom klinischen Zustand und frühen CT-Veränderungen (Hardemark, Almqvist et al., 1989). Natürlich ist bekannt daß hohe Hunt und Hess Grade ein schlechtes Outcome vorhersagen (Ronkainen, Niskanen et al., 1999; Egge, Romner et al., 2002). Kontrovers wurde aber diskutiert, ob ein akuter Hydrozephalus hohe Hunt&Hess Grade imitieren kann. In den letzten zwanzig Jahren wurde zunehmend die Ventrikeldrainage nach einer SAB eingesetzt (Cesarini, Hardemark et al., 1999). Bei 60% der Patienten wurde nach einer Ventrikeldrainage eine

Verbesserung des klinischen Zustandes festgestellt (McIver, Friedman et al., 2002).

Fisher Grade können eine signifikante Voraussage bezüglich des Auftretens eines zerebralen Vasospasmus machen (Kistler, Crowell et al., 1983). Jedoch wurde in Fishers Originalpaper von 1982 eine CT-Auflösung verwandt, die weitaus schlechter ist als die heute verfügbare.

Insgesamt unterscheiden sich die Outcome-Daten, die hier präsentiert werden von vorausgegangenen Untersuchungen. Alles in Allem ist ein ungünstiges Outcome von fast Zweidrittel der Patienten in einer unselektierten Kohorte signifikant schlechter als bei anderen Untersuchungen (Kassell, Haley et al., 1996; Haley, Kassell et al., 1997). Jedoch ist die Kohorte in drei Aspekten anders als vorherige Kohorten: Erstens gab es in der Kohorte mehr Patienten mit hochgradigen SAB, obwohl die Hunt und Hess- Einteilung benutzt wurde anstatt des Systems der WFNS. In vorherigen Versuchen stießen Untergruppen von hochgradigen SAB-Patienten auf Todesraten von bis zu 88% (Seifert, Trost et al., 1990; Medlock, Dulebohn et al., 1992). Eine aggressive Behandlung, ähnlich der in unserer Klinik angewendeten, senkte diese Rate auf 43% (Nowak, Schwachenwald et al., 1994; Le Roux, Elliott et al., 1996). Zweitens waren unsere Patienten etwas älter als die in vorausgegangenen Berichten, was bestätigte, daß ein günstiges Outcome weniger wahrscheinlich in einer älteren Population ist (Kaminogo and Yonekura, 2002; Kaminogo, Yonekura et al., 2003). Drittens war der Prozentsatz von Vasospasmus signifikant höher als in anderen Arbeiten (Kassell, Sasaki et al., 1985; Kassell, Haley et al., 1996; Haley, Kassell et al., 1997).

4.5 S-100B/NSE und Vasospasmus

In dieser Studie wurde Vasospasmus durch die Blutflussgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie und durch das Lindegaard-Verhältnis definiert. In vorherigen Untersuchungen waren die Vorhersageparameter für Vasospasmus Alter unter 50 Jahre, guter Hunt&Hess-Grad, Fisher Grad 3 auf der anfänglichen CT-Aufnahme, Zigaretten Rauchen und Hyperglykämie (Lasner, Weil et al., 1997; Charpentier, Audibert et al., 1999; Qureshi, Sung et al., 2000).

Über die ersten drei Tage nach der SAB war S-100B bei Patienten signifikant höher, die keinen Vasospasmus hatten. Da S-100B hauptsächlich in Gliazellen zu finden ist, weisen hohe S-100B-Konzentrationen im gemischt-venösen Blut auf einen Untergang von Gliazellen hin. Es wird angenommen, daß Gliazellen den Neuronen Energie liefern (Magistretti and Pellerin, 1999; Magistretti, Pellerin et al., 1999; Magistretti and Pellerin, 2000). Ausgehend von dieser Annahme könnte man spekulieren, daß die Energieversorgung und der Stoffwechsel von Neuronen abnehmen, sobald Gliazellen Schaden nehmen. Folglich würde sich die regionale Hirndurchblutung verringern (Lee, Kelly et al., 2001; Oertel, Kelly et al., 2002). Somit bleibt die Blutflussgeschwindigkeit niedrig. Nach dem Einsetzen des Vasospasmus und im Falle von sekundären Hirnschäden können S-100B und/oder NSE ansteigen, aber zu deutlich späteren Zeitpunkten (Takayasu, Shibuya et al., 1985).

Zerebrale Infarkte werden mit Glia- und Nervenzelltod assoziiert. Das Absterben von Neuronen kann durch hohe NSE-Werte bestätigt werden (Cunningham, Young et al., 1991; Cunningham, Watt et al., 1996; Missler, Wiesmann et al., 1997). In der hier präsentierten Arbeit korrelierte NSE signifikant mit S-100B. Dies könnte bedeuten, daß die Freisetzung von S-100B und NSE über die Zeit gleich stattfindet.

4.6 S-100B und NSE bei SHT, SAB und Schlaganfall

In der veröffentlichten Literatur ist der zeitliche Verlauf von S-100B und NSE immer noch unklar. Es ist spekuliert worden, daß S-100B und NSE Marker für primäre bzw. sekundäre Hirnschäden seien (Woertgen, Rothoerl et al., 1997). Es ist aber auch berichtet worden, daß Serum-NSE dem S-100B in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall vorausgeht (Missler, Wiesmann et al., 1997). Insgesamt mag der zeitliche Verlauf von S-100B bei Schädel-Hirn-Trauma und SAB im Vergleich zum Schlaganfall anders sein. Bei Schädel-Hirn-Trauma und SAB zeigten sich in der Anfangsphase abhängig vom Ausmaß der Verletzung erhöhte S-100B- und NSE-Werte. Nach einem Abfall sah man zu späteren Zeitpunkten einen zweiten Peak aufgrund von sekundären Verletzungen, z.B. Vasospasmus oder Ischämie (Takayasu, Shibuya et al., 1985). Die absoluten Werte sind bei Schädel-Hirn-Trauma höher als bei SAB. Dies erklärt sich vornehmlich durch extrazerebrale Quellen von S-100B bei polytraumatisierten Patienten. Beim Schlaganfall zeigte sich jedoch eine graduelle Freisetzung beider Proteine über die ersten drei Tage (Missler, Wiesmann et al., 1997). Man dachte, daß das Infarktvolume mit der S-100B-Plasmakonzentration korreliert. Dies konnte nicht bestätigt werden. Es wurden aber sogar bei kleinen Infarktvolume S-100B-Werte $>1\mu\text{g/l}$ gemessen (Missler, Wiesmann et al., 1997).

5 ZUSAMMENFASSUNG

ZIEL: S-100B und Neuronen-spezifische Enolase (NSE) sind bekannte Vorhersagefaktoren für das Outcome von Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen und Schlaganfällen. Es gibt nur wenige Informationen über die Aussagekraft dieser Proteine nach Subarachnoidalblutungen (SAB). Diese Studie wurde durchgeführt, um die Hypothese zu prüfen, dass S-100B und NSE die Entwicklung von Vasospasmus, spätem Outcome und CT-Befunden innerhalb der ersten drei Tage nach einer SAB vorhersagen können.

METHODEN: Insgesamt 51 Patienten mit SAB (durchschnittliches Alter 51 ± 11 Jahre, männlich:weiblich 1:1,6) wurden in die Studie aufgenommen. S-100B und NSE wurden der Reihe nach registriert vom Tag der Aufnahme bis zum dritten Tag nach der SAB. Gemittelte Werte von beiden Proteinen wurden eingeteilt in normal, mittel und hoch. Für S-100 galten folgende Grenzwerte: $<0.12 \mu\text{g/l}$; $0.12-0.99 \mu\text{g/l}$; $>1 \mu\text{g/l}$ Für NSE wurden folgende Werte festgelegt: $<12.5 \text{ ng/l}$; $12.5-30 \text{ ng/l}$; $>30 \text{ ng/l}$. Vasospasmus wurde diagnostiziert, wenn VMCA über 120 cm/s und das Lindegaard-Verhältnis über 3 lag. Für das Outcome wurde der Glasgow outcome scale (GOS) verwendet. Das letzte verfügbare Kopf-CT wurde evaluiert.

ERGEBNISSE: S-100B-Werte waren bei jeweils 24% der Patienten normal, bei 51% im mittleren Bereich und bei 25% erhöht. Bei Patienten mit einem S-100B-Wert über $1 \mu\text{g/l}$ fand man in jeweils 77% der Fälle Fisher Grad 4 und WFNS- Grad 4-5. Vasospasmus wurde bei 51% der Patienten festgestellt. S-100B war signifikant höher bei Patienten, die später keinen Vasospasmus entwickelten ($0.26 \pm 0.3 \mu\text{g/l}$ vs. $1.4 \pm 1.62 \text{ mg/l}$; $p = 0.0008$). Insgesamt 25% der Patienten starben. Die S-100B-Werte waren bedeutend

höher bei den Patienten, die starben als bei denen mit ungünstigem oder günstigem Heilungsergebnis.

NSE war normal, mittel oder hoch bei jeweils 82%, 8% und 10% der Patienten. Patienten mit einem WFNS- Grad 4-5 und/oder einem Fisher Grad 4 hatten erheblich höhere NSE-Werte als alle anderen Patienten. NSE war höher bei Patienten, die auf ihrer letzten CT-Aufnahme Infarkte zeigten. (14 ± 18.1 vs. 8.8 ± 7.1 ng/l; $p = 0.1$) Es fand sich keine Beziehung zwischen NSE und dem Outcome nach einer SAB.

SCHLUSSFOLGERUNG: Innerhalb der ersten drei Tage sind S-100B und NSE wertvolle Marker für die Hirnschädigung nach Subarachnoidalblutung. S-100B ist ein zuverlässiger Vorhersage-Parameter für Outcome und die Entwicklung eines Vasospasmus, während NSE mit der Entwicklung eines zerebralen Infarkts nach einer SAB in Verbindung steht. Patienten mit hohem S-100B entwickeln wahrscheinlich keinen Vasospasmus. Der Tod ist sehr wahrscheinlich bei Patienten, deren mittlerer S-100B-Wert höher als $1 \mu\text{g/l}$ innerhalb der ersten drei Tage nach der SAB ist. Wir empfehlen ein Monitoring beider Proteine um die prognostische Sicherheit nach einer SAB zu erhöhen.

6 SUMMARY

OBJECTIVE: S-100B and neuron specific enolase (NSE) are known predictors of outcome in head injured and stroke patients. There is only less information about the ability of these proteins to predict outcome after Subarachnoid Hemorrhage (SAH). This study was conducted to test the hypothesis that S-100B and NSE can predict the development and outcome within the first three days after subarachnoid hemorrhage (SAH).

MATERIALS AND METHODS: Fifty one SAH patients (mean age 51 ± 11 years, male: female ratio 1.0 : 1.6, mean World Federation of Neurological Surgeons [WFNS] Grade 3 ± 1.5) were included in the study. S-100B and NSE were measured in mixed- venous blood drawn from a central line across the first three days post-SAH. S-100B- and NSE- concentrations were stratified into normal, intermediate and high (S-100B: <0.12 , $0.12- 0.99$, >0.1 $\mu\text{g/L}$; NSE: <12.5 , $12.5-30$, >30 ng/L). Vasospasm was diagnosed if mean blood flow velocity of the middle cerebral artery was greater than 120 cm/s and Lindegaard ratio was >3 . Glasgow Outcome Score (GOS) and cranial CT scans were recorded at 6 months.

RESULTS: Normal, intermediate and high S-100B values were seen in 24%, 51% and 25% of patients, respectively. In patients with S-100B $> 1\mu\text{g/L}$, Fisher Grade 4 and WFNS 4-5 were both seen in 77% of cases. Vasospasm was found in 51% of patients. S-100B was significantly higher in those patients who did not develop vasospasm (0.26 ± 0.3 $\mu\text{g/l}$ vs. 1.4 ± 1.62 $\mu\text{g/L}$; $p= 0.0008$). A total of 25% of patients died after SAH. S- 100B values were significantly higher in those patients who died than in those with unfavourable or favourable outcome. NSE was normal, intermediate and high in 82%, 8%

and 10% of patients, respectively. Patients with WFNS 4-5 and/or Fisher Grade 4 had significantly higher NSE values than all others. NSE was higher in patients that showed cerebral infarcts on their last CT scan (14 ± 18.1 vs. 8.8 ± 7.1 ng/l; $p= 0.1$). There was no relation between NSE and outcome after SAH, however.

CONCLUSIONS: S-100B may be a reliable predictor of vasospasm and long-term outcome after SAH. Interestingly, patients with high S-100B-values are unlikely to develop vasospasm but an S-100B higher than $1 \mu\text{g/L}$ within the first three days after SAH is predictive of unfavourable outcome. NSE is related to the development of cerebral infarcts after SAH. Further study of the prognostic significance of these proteins in patients with aneurysma SAH is warranted.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Aaslid R, Huber P, Nornes H. 1984. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60:37-41.
- Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. 1983. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 308:619-624.
- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. 2001. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 48:1255-1258; discussion 1258-1260.
- Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, Baldwin HZ. 1990. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 72:559-566.
- Bavinzski G, Richling B, Binder BR, Gruber A, Talazoglu V, Dietrich W, Schwendenwein I, Plenk H, Jr. 1999. Histopathological findings in experimental aneurysms embolized with conventional and thrombogenic/antithrombolytic Guglielmi coils. *Minim Invasive Neurosurg* 42:167-174.
- Berry E, Jones RA, West CG, Brown JD. 1997. Outcome of subarachnoid haemorrhage. An analysis of surgical variables, cognitive and emotional sequelae related to SPECT scanning. *Br J Neurosurg* 11:378-387.
- Brisman JL, Song JK, Newell DW. 2006. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 355:928-939.

- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. 1993. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78:188-191.
- Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. 1997. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 28:1961-1965.
- Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. 1999. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg* 90:664-672.
- Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC. 1999. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:1402-1408.
- Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. 2002. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 33:1225-1232.
- Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson JT, Johnston CF, Hawkins SA, Buchanan KD. 1996. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 26:298-303.
- Cunningham RT, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD. 1991. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 21:497-500.
- Donato R. 1991. Perspectives in S-100 protein biology. Review article. *Cell Calcium* 12:713-726.

- Egge A, Romner B, Waterloo K, Isaksen J, Kloster R, Ingebrigtsen T, Trumpy JH. 2002. Results of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage in northern Norway: a retrospective study with special focus on timing of surgery in a rural area. *Acta Neurol Scand* 106:355-360.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. 1980. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1-9.
- Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP, Jr., Kassell NF. 1989. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* 46:744-752.
- Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. 1991a. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75:8-14.
- Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. 1991b. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1-7.
- Haley EC, Jr., Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. 1997. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 86:467-474.
- Hardemark HG, Almqvist O, Johansson T, Pahlman S, Persson L. 1989. S-100 protein in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: relation to functional outcome, late CT and SPECT changes, and signs of higher cortical dysfunction. *Acta Neurochir (Wien)* 99:135-144.

- Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L. 1989. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 71:727-731.
- Harders AG, Gilsbach JM. 1987. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 66:718-728.
- Haupt WF, Hojer C, Pawlik G. 1995. Prognostic value of evoked potentials and clinical grading in primary subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 137:146-150, discussion 150.
- Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E. 1999a. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 140:1065-1071.
- Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E. 1999b. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 56:338-344.
- Hauschild A, Michaelsen J, Brenner W, Rudolph P, Glaser R, Henze E, Christophers E. 1999. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 9:155-161.
- Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, Yasui N. 2000. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 93:1014-1018.
- Heros RC, Zervas NT. 1983. Subarachnoid hemorrhage. *Annu Rev Med* 34:367-375.

- Heros RC, Zervas NT, Varsos V. 1983. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 14:599-608.
- Ikeda K, Yamashita J. 1992. Postoperative central conduction time and cerebral blood flow in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with prognosis and ischemic conditions. *Surg Neurol* 38:445-453.
- Inamasu J, Saito R, Nakamura Y, Ichikizaki K, Suga S, Kawase T, Hori S, Aikawa N. 2001. Survival of a subarachnoid hemorrhage patient who presented with prehospital cardiopulmonary arrest: case report and review of the literature. *Resuscitation* 51:207-211.
- Ingebrigtsen T, Romner B. 1996. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg* 85:945-948.
- Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. 1999. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 45:468-475; discussion 475-466.
- Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T. 1983. Nervous system-specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics* 72:696-700.
- Jane JA, Kassell NF, Torner JC, Winn HR. 1985. The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 62:321-323.
- Jennett B, Bond M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1:480-484.

- Kaminogo M, Yonekura M. 2002. Trends in subarachnoid haemorrhage in elderly persons from Nagasaki, Japan: analysis of the Nagasaki SAH Data Bank for cerebral aneurysm, 1989-1998. *Acta Neurochir (Wien)* 144:1133-1138; discussion 1138-1139.
- Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. 2003. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 34:16-21.
- Kassell NF, Haley EC, Jr., Apperson-Hansen C, Alves WM. 1996. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg* 84:221-228.
- Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP. 1982. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11:337-343.
- Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. 1985. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562-572.
- Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. 1990. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:18-36.
- Kay A, Petzold A, Kerr M, Keir G, Thompson E, Nicoll J. 2003. Decreased cerebrospinal fluid apolipoprotein E after subarachnoid hemorrhage: correlation with injury severity and clinical outcome. *Stroke* 34:637-642.
- King WA, Martin NA. 1994. Critical care of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 5:767-787.
- Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM. 1983. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of

subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 33:424-436.

Kligman D, Hilt DC. 1988. The S100 protein family. *Trends Biochem Sci* 13:437-443.

Kruse A, Cesarini KG, Bach FW, Persson L. 1991. Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation. *Acta Neurochir (Wien)* 110:106-109.

Landi A, Demo P, Carraro JR, Volpin L, Fornezza U, Faccin G, De Luca GP, Benedetti A. 1990. Intra-operative monitoring by means of somatosensory evoked potentials during cerebral aneurysms surgery. *Agressologie* 31:363-366.

Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT, Jr., Zager EL, Raps EC, Flamm ES. 1997. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 87:381-384.

Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. 1996. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg* 85:39-49.

Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, Boscardin WJ, Martin NA. 2001. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg* 95:222-232.

- Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. 1989. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 100:12-24.
- Macdonald RL, Weir BK. 1991. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22:971-982.
- Magistretti PJ, Pellerin L. 1999. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1155-1163.
- Magistretti PJ, Pellerin L. 2000. The astrocyte-mediated coupling between synaptic activity and energy metabolism operates through volume transmission. *Prog Brain Res* 125:229-240.
- Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. 1999. Energy on demand. *Science* 283:496-497.
- McIver JI, Friedman JA, Wijndicks EF, Piegras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG, 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. 2002. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 97:1042-1044.
- Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW. 1992. Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 30:12-16.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. 1997. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 28:1956-1960.
- Moore BW. 1965. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19:739-744.

- Niskakangas T, Ohman J, Niemela M, Ilveskoski E, Kunnas TA, Karhunen PJ. 2001. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Stroke* 32:1181-1184.
- Nowak G, Schwachenwald R, Arnold H. 1994. Early management in poor grade aneurysm patients. *Acta Neurochir (Wien)* 126:33-37.
- Oertel M, Kelly DF, Lee JH, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, Boscardin WJ, Hovda DA, Martin NA. 2002. Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg* 97:1045-1053.
- Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. 2001. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 32:1176-1180.
- Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. 1990. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27:729-739; discussion 739-740.
- Pasqualin A, Bazzan A, Cavazzani P, Scienza R, Licata C, Da Pian R. 1986. Intracranial hematomas following aneurysmal rupture: experience with 309 cases. *Surg Neurol* 25:6-17.
- Persson L, Hardemark H, Edner G, Ronne E, Mendel-Hartvig I, Pahlman S. 1988. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* 93:116-122.
- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P, et al. 1989. Effect of oral

nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 298:636-642.

Pobereskin LH. 2001. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:340-343.

Prinz RA, Marangos PJ. 1982a. Serum neuron-specific enolase in "non-functioning" islet-cell carcinoma. *Lancet* 1:340.

Prinz RA, Marangos PJ. 1982b. Use of neuron-specific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 92:887-889.

Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. 2000. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 28:984-990.

Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. 2002. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 50:749-755; discussion 755-746.

Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. 1998. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 140:787-791; discussion 791-782.

Raabe A, Grolms C, Seifert V. 1999a. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 13:56-59.

Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. 1999b. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery* 45:477-483.

- Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P. 2000. Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg* 93:175-182.
- Ronkainen A, Niskanen M, Piironen R, Hernesniemi J. 1999. Familial subarachnoid hemorrhage. Outcome study. *Stroke* 30:1099-1102.
- Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. 1987. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 67:329-332.
- Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. 1994. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 25:558-565.
- Schievink WI. 1997. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 336:28-40.
- Seifert V, Trost HA, Stolke D. 1990. Management morbidity and mortality in grade IV and V patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 103:5-10.
- Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. 1984. Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J Neurochem* 42:1536-1541.
- Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. 2006. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 354:387-396.
- Suzuki F, Kato K. 1985. Inhibition of adipose S-100 protein release by insulin. *Biochim Biophys Acta* 845:311-316.
- Suzuki F, Kato K, Nakajima T. 1984a. Hormonal regulation of adipose S-100 protein release. *J Neurochem* 43:1336-1341.

- Suzuki F, Kato K, Nakajima T. 1984b. Regulation of nervous system-specific S-100 protein and enolase levels in adipose tissue by catecholamines. *J Neurochem* 42:130-134.
- Takayasu M, Shibuya M, Kanamori M, Suzuki Y, Ogura K, Kageyama N, Umekawa H, Hidaka H. 1985. S-100 protein and calmodulin levels in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 63:417-420.
- Teasdale G, Jennett B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81-84.
- Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. 1989. S-100 protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* 35:1942-1944.
- Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. 1978. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48:173-178.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. 2003. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110.
- Winn HR, Newell DW, Mayberg MR, Grady MS, Dacey RG, Jr., Eskridge J. 1990. Early surgical management of poor-grade patients with intracranial aneurysms. *Clin Neurosurg* 36:289-298.
- Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. 1997. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 139:1161-1164; discussion 1165.
- Yanagihara T. 1998. Hemodynamic cerebrovascular disease revisited. *Ann Neurol* 44:156-158.

8 ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Clipping eines Aneurysmas, schematisch dargestellt _____	11
Abbildung 2: Coiling eines Aneurysmas, schematisch dargestellt. _____	11
Abbildung 3: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten (n= 51) _	20
Abbildung 4: Altersverteilung der untersuchten Patienten (n= 51) _____	21
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aneurysmalokalisationen ____	22
Abbildung 6: S-100B und Outcome in absoluten Werten _____	35
Abbildung 7: S-100B und Outcome _____	36

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nach Hunt & Hess _____	8
Tabelle 2: Nach World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) __	8
Tabelle 3: Glasgow Coma Scale für Erwachsene nach Teasdale, Jennett 1974 _____	9
Tabelle 4: Lokalisationen der Aneurysmen bei den untersuchten Patienten (n= 51) _____	22
Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale _____	25
Tabelle 6: Klassifikation der SAB nach Fischer _____	28
Tabelle 7: Klinischer Zustand der untersuchten Patienten gemäß der WFNS- Skala _____	30
Tabelle 8: CT- Befunde der untersuchten Patienten gemäß der Fisher- Skala _____	30
Tabelle 9: Vergleich von Patienten mit und ohne Vasospasmus _____	32
Tabelle 10: Vergleich von Patienten mit und ohne Hypodensitäten	

	auf der letzten CT- Aufnahme _____	34
Tabelle 11:	Univariater Vergleich und Outcome nach SAB _____	37
Tabelle 12:	Schrittweise logistische Regressionsanalyse für das Outcome (GOS 0-3 vs. GOS 4-5) _____	37

9 ERKLÄRUNG

"Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, 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."

Datum

Ute Schumacher

10 PUBLIKATIONEN

Oertel M, **Schumacher U**, McArthur DL, Kästner S, Böker D-K, Deinsberger W: S-100B and NSE – Markers of Initial Impact of Subarachnoid Hemorrhage and Their Relation to Vasospasm and Outcome. *J Clin Neurosci*. 2006 Aug 21

Matthias F. Oertel, MD, **Ute Schumacher**, David L. McArthur, Michael Winking, Wolfgang Deinsberger, Dieter-Karsten Boeker: S-100B and NSE Markers of Initial Impact of SAH and Their Relation to Vasospasm, CT, Findings, and Outcome. *American Association of Neurological Surgeons 2004 Annual Meeting, Orlando, Florida, USA*

Oertel M, **Schumacher U**, Mewes H, Kästner S., Deinsberger W., Böker D-K: S-100B and Neuron Specific Enolase as Predictors of Cerebral Vasospasm and Infarcts After Subarachnoid Hemorrhage. in *Cerebral Vasospasm. Advances in Research and Treatment*. Editor R. Loch Macdonald. pp 208-211, Thieme, New York, NY 2004

11 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Matthias Oertel für die Überlassung des Themas, sowie für die überaus engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Er war jederzeit ein äußerst zuverlässiger Ansprechpartner und stand mir stets mit konstruktiven und nützlichen Anregungen zur Seite.

David L. McArthur, PhD, MPH, UCLA Medical Center, Los Angeles, CA, USA möchte ich für die Auswertung der Daten danken.

Meiner Familie, besonders meinem Vater, danke ich für die stete Unterstützung und Motivation und die Erkenntnis, dass man alles schaffen kann. Es macht mich glücklich, zu wissen, dass sie sich sehr mit mir freuen.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei Paul Süße bedanken für seine Präsenz und außerordentliche Geduld.

Herrn J. de Groot danke ich ganz herzlich für die Korrekturen und Hilfe bei der Ausarbeitung der Arbeit.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**