

Aus der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Evaluation des Antioxidantienstatus im Liquor und Serum
von Patienten mit subarachnoidalen Blutungen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jan Schmitt
aus Saarbrücken

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATURDISKUSSION.....	4
2.1 DEFINITION	4
2.2 ÄTIOPATHOGENESE	4
2.3 STADIENEINTEILUNG	6
2.4 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE SAB.....	8
2.3.1 REGION	8
2.3.2 ALTER UND GESCHLECHT	8
2.3.3 FAMILIENANAMNESE UND GENETIK.....	9
2.3.4 WEITERE RISIKOFAKTOREN.....	9
2.5 DIAGNOSTIK.....	9
2.6 KLINISCHES MANAGEMENT VON KOMPLIKATIONEN	12
2.6.1 BASISMAßNAHMEN	12
2.6.2 REZIDIVBLUTUNG	13
2.6.3 ANEURYSMAAUSSCHALTUNG	13
2.6.4 VASOSPASMUS UND DCI	14
2.6.5 HYDROZEPHALUS	15
2.6.6 WEITERE KOMPLIKATIONEN UND MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	15
2.6.7 VERLAUF, PROGNOSE UND PRÄVENTION.....	16
2.7 ROLLE DES OXIDATIVEN STRESSES	18
2.8 ZIEL DER ARBEIT	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 PATIENTENGUT	20
3.2 PROBENGEWINNUNG UND MESSUNG DER ANTIOXIDANTIEN	21

3.3 VASOSPASMUS UND DCI	23
3.4 NEUROLOGISCHES OUTCOME.....	23
3.5 KONTROLLGRUPPE	25
3.6 STATISTIK.....	25
<u>4. ERGEBNISSE.....</u>	<u>27</u>
4.1 HAUPTFRAGESTELLUNG.....	27
4.1.1 GLUTATHION-PEROXIDASE (GPX) IM SERUM	27
4.1.2 GESAMTER ANTIOXIDATIVER STATUS (TAS) IM LIQUOR UND IM SERUM	29
4.1.3 SUPEROXIDDISMUTASE (SOD) IM LIQUOR UND IM SERUM.....	30
4.1.4 MALONDIALDEHYD IM LIQUOR UND IM SERUM	32
4.1.5 FREIES UND TOTALES GLUTATHION	34
4.2 VERGLEICH DER MITTELWERTE DER EINZELNEN ANTIOXIDANTIEN ÜBER ALLE TAGE	
ZUSAMMENGEFASST	35
4.3 NEBENFRAGESTELLUNGEN	41
4.3.1 ANTIOXIDANTIEN VERGLEICHEN MIT DEM OUTCOME	41
4.2.2 ANTIOXIDANZIEN UND AUFTRETEN EINES VASOSPASMUS BZW. DCI	50
<u>5. DISKUSSION</u>	<u>53</u>
5.1 HAUPTFRAGESTELLUNG.....	53
5.2 NEBENFRAGESTELLUNGEN	55
5.2.1 ZUSAMMENHANG ANTIOXIDATIVER STATUS UND NEUROLOGISCHE PARAMETER	55
5.2.2 ZUSAMMENHANG ANTIOXIDATIVER STATUS UND VASOSPASMUS/DCI	57
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>59</u>
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>61</u>
<u>8. ANHANG.....</u>	<u>69</u>
<u>9. DANKSAGUNG</u>	<u>75</u>

Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BBB	Blut-Hirn-Schranke
CT-A	computertomographische Angiographie
DCI	Delayed cerebral ischemia
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early brain injury
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
GOSE	Glasgow Outcome Scale Extended
GPX	Glutathion Peroxidase
GSH	Glutathion
hmRS	mRS vor dem Blutungsereignis (historical mRS)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICB	Intracerebrale Blutung
ICP	Intrazerebraler Druck
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
L	Liquor
LT	Leukotriene
MetHb	Methemoglobin
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
mRS	Modified Ranking Scale
nNOS	Neuronal nitric oxide synthase
OxyHb	Oxy-Hämoglobin
PG	Prostaglandine
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
S	Serum
SAB	Subarachnoidalblutung
SOD	Superoxiddismutase
TAS	Gesamtantioxidativer Status (Total-Antioxidant Status)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komatiefe nach GCS.....	6
Tabelle 2: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale.....	6
Tabelle 3: Hunt und Hess.....	7
Tabelle 4: modifizierte Fisher-Skala.....	7
Tabelle 5: Modified Ranking Scale.....	24
Tabelle 6: Glasgow Outcome Scale Extended.....	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hauptquellen des oxidativen Stresses in der Pathophysiologie der EBI [11].....	2
Abbildung 2: Häufigkeit und Verteilung von Aneurysmen [20]	4
Abbildung 3: Inzidenz der SAB nach Alter und Geschlecht [1]	8
Abbildung 4: CT einer 4 Tage nach dem Blutungsereignis verstorbenen, 55-jährige Patientin mit schwerer SAB. Nachweis der SAB mit begleitender ICB im CT (A und B); Aneurysmadarstellung in der CT-Angiographie	10
Abbildung 5: CT einer 54-jährige Patientin mit milder SAB und gutem neurologischen Outcome. CT mit Nachweis der SAB (A); Aneurysmadarstellung in der DSA (B) und mittels 3D-Rotations-DSA (C).....	11
Abbildung 6: Geschlechterverteilung der SAB-Patienten.....	20
Abbildung 7: Altersverteilung der SAB-Patienten.....	21
Abbildung 8: Vergleich der GPX-Mittelwerte der SAB-Patienten mit Kontrollgruppe	27
Abbildung 9: Vergleich der TAS-L und TAS-S-Mittelwerte der SAB-Patienten mit Kontrollgruppe	29
Abbildung 10: Vergleich der SOD-L und SOD-S-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe	30
Abbildung 11: Vergleich der Malondialdehyd-L und Malondialdehyd-S-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe	32
Abbildung 12: Vergleich der Totales Glutathion- und Freies Glutathion-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe	34
Abbildung 13: Vergleich des GPX-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst	37
Abbildung 14: Vergleich des TAS-L-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst	38
Abbildung 15: Vergleich des TAS-S-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst	39
Abbildung 16: Vergleich des SOD-S-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst	40

1 Einleitung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine gefährliche Erkrankung, bei der es, meist aufgrund der Ruptur eines zerebralen Aneurysmas, zum Austritt von arteriellem Blut in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum kommt. Zusätzlich zu der Verteilung des Blutes in dem subarachnoidalen und intraventrikulären Liquorraum kann zu einem Einbruch der Blutung in den Subduralraum oder in das Hirnparenchym kommen. Die SAB ist für etwa 5% aller Schlaganfälle verantwortlich und tritt mit einer Inzidenz von 9,1/100000 Einwohner und Jahr auf [1]. Es besteht eine hohe Mortalität von ca. 30% [2].

Leitsymptom der SAB ist ein akut einsetzender, stärkster Vernichtungskopfschmerz. Viele Patienten zeigen bereits beim Eintreffen in der Notaufnahme eine Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma. Weitere häufige Symptome sind ein Meningismus, Übelkeit und Erbrechen, epileptische Anfälle oder neurologische Fokalzeichen [3].

Die Stadieneinteilung ist möglich anhand des Hunt und Hess, der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale sowie anhand des CT-Befundes nach der Fisher-Skala. Man kann traumatische SABs, welche meist im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas auftreten, von den weitaus häufigeren, spontanen SABs abgrenzen. Ihnen liegt in den meisten Fällen ein spontan rupturiertes intrazerebrales Aneurysma zu Grunde liegt.

Obwohl die Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten um etwa 50% gestiegen ist, was vor allem an der verbesserten Versorgung im Krankenhaus liegt [4], bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch [5, 6]. Da die Erkrankung häufig schon in jüngeren Jahren auftritt und häufig schwere Verläufe nimmt, ist der Verlust an Lebensjahren, den sie in der Bevölkerung verursacht, vergleichbar mit der durch die ischämischen Schlaganfälle [7].

Das neurologische Outcome hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab. Insbesondere die Schwere der initialen Blutung, das Auftreten einer delayed cerebral ischemia (DCI) oder das Patientenalter spielen eine wichtige Rolle [8]. Zusätzlich zu der Erstversorgung ist, bei Vorliegen einer aneurymatischen Blutungsquelle eine zeitnahe Ausschaltung mittels endovaskulärer Technik (z.B. mittels Coiling, Web device, Stent) oder chirurgischer Technik (z.B. Clipping, Wrapping) sowie eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich, um das Risiko einer Nachblutung und eine damit einhergehende erhöhte Mortalität zu begrenzen und auf Komplikationen wie Elektrolytstörungen oder epileptische Anfälle schnell reagieren zu können.

Weitere Maßnahmen zielen darauf ab, die delayed cerebral ischemia (DCI) und das Auftreten von Vasospasmen zu verhindern, welche meist 3 bis 14 Tage nach der initialen Blutung auftreten und etwa zwei Drittel der Patienten betreffen [5]. In der Folge kommt es zu einer Minderperfusion des betreffenden Hirnparenchyms, was, nachdem die Initialphase der Blutung überlebt wurde, der häufigste Grund für Morbidität und Mortalität im Verlauf ist [9]. Im Gegensatz zu früheren Annahmen, treten die DCI und der Vasospasmus nicht zwangsläufig zusammen auf. Die Pathomechanismen betreffen zahlreiche verschiedene Prozesse. Dazu zählen die Schädigung der Gefäßwand, die Freisetzung vasoaktiver Substanzen während dem Abbau von subarachnoidalem Blut, Entzündungsreaktionen und immunologische Reaktionen des Gefäßendothels [10].

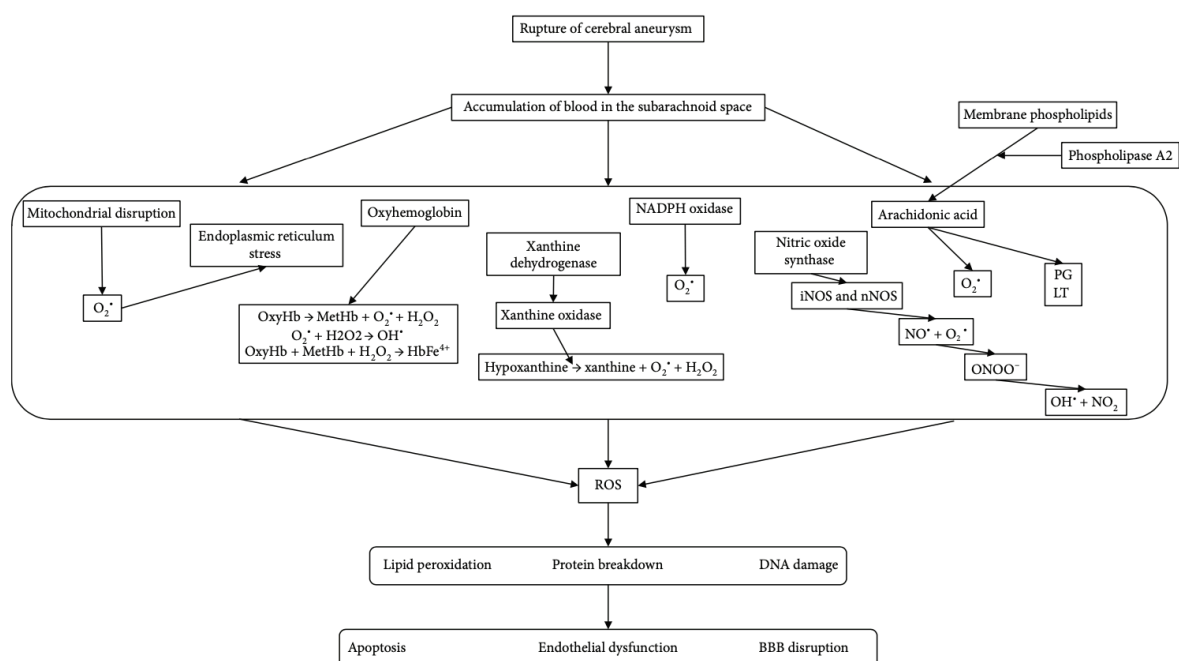


Abbildung 1: Hauptquellen des oxidativen Stresses in der Pathophysiologie der EBI [11]

Abzugrenzen von der delayed cerebral ischaemia (DCI) ist die sogenannten early brain injury (EBI), die in den letzten Jahren von zunehmendem Interesse ist. Sie beschreibt die komplexen Pathomechanismen, die in den ersten 72 Stunden nach der Blutung auftreten und bei denen auch der oxidative Stress eine wichtige Rolle spielt [12]. Eine Übersicht bietet Abbildung 1. Durch ein Ungleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Radikalfängern kommt es zu oxidativem Stress. Unter reaktiven Sauerstoffspezies versteht man sowohl freie Radikale wie zum Beispiel Superoxid Anionen, Hydroxyl-, Peroxyl- und Alkoxyl-Radikale, wie auch Spezies, die freie Radikale in situ freisetzen. Diese könnten Membranlipide und die DNA schädigen und die Funktion zellulärer Proteine beeinträchtigen [13]. Es wird angenommen, dass diese Prozesse auch die Blut-Hirn-Schranke schädigen, was ein Hirnödem zur Folge hat. Außerdem kann es zur Auslösung von Apoptosesignalwegen kommen, wie beispielsweise

dem p53-, Caspase-3- oder Caspase-9-Signalweg, was schließlich zum Zelltod führt [10]. Oxidativer Stress, als Folge der Subarachnoidalblutung, führt zu veränderten Spiegeln der Vasodilatoren (NO) und Vasokonstriktoren. Eine Dysregulation des Gefäßtonus und somit Gefäßspasmen sind die Folge [14]. Während der normalen Zellfunktion gehören die Superoxid Dismutase (SOD), Glutathion (GSH) und Glutathion-Peroxidase (GPX) zu den wichtigsten Radikalfängern [15]. Als erste Abwehrlinie befindet sich die Superoxid Dismutase in jeder Zelle [16]. Durch den Austritt von Blut in den Subarachnoidalraum kommt es zu einer Herunterregulierung und Überforderung dieser Antioxidanzien und zu einer verringerten antioxidativen Kapazität [17]. Aufgrund des hohen Sauerstoffbedarfs des zentralen Nervensystems reagiert dieses besonders empfindlich auf die Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies [18]. Eine Messung der Spiegel von freien Radikalen im Blut oder Liquor ist aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit schwierig [18]. Dennoch ist es möglich, sowohl einzelne Antioxidanzien, wie auch den gesamten antioxidativen Status (TAS) zu bestimmen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss des oxidativen Stresses auf Patienten mit subarachnoidalen Blutungen zu untersuchen. Dazu wurde zunächst der Antioxidanzienstatus mithilfe der Antioxidanzien Glutathion-Peroxidase (GPX), gesamt antioxidativer Status (TAS), Superoxiddismutase (SOD), Malondialdehyd sowie totales und freies Glutathion von Patienten mit SAB über einen Zeitraum von 10 Tagen erfasst und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Das neurologische Outcome der Patienten wurde prospektiv nach 6 Wochen und 6 Monaten erhoben und mit dem Antioxidanzienstatus korreliert. Schließlich wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der Antioxidantien und dem Auftreten eines Vasospasmus bzw. einer delayed cerebral ischemia (DCI) gibt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition

SAB bezeichnet eine Form der Hirnblutung, bei der es zum Austritt von Blut in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum zwischen Arachnoidea und Pia mater kommt. Man unterscheidet zwischen den traumatischen SABs, welche meist im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas auftreten und nicht traumatischen, aneurysmatischen SABs. Aneurysmen sind für etwa 85% der nicht traumatischen SABs ursächlich, bei weiteren 10% sind nicht aneurysmatische perimesenzepale Blutungen die Ursache. Die restlichen 5% haben weitere Ursachen wie beispielsweise Hirntumore, arterio-venöse Malformationen, Hirnvenenthrombose, Hypophysendurchblutungsstörung sowie Pseudo-SABs aufgrund von erhöhtem Hirndruck oder Hirnödemen [4, 19].

2.2 Ätiopathogenese

Die SAB tritt mit einer Inzidenz von 9,1/100000 Einwohner pro Jahr auf, wobei in den meisten Fällen die Ruptur eines intrazerebralen Aneurysmas ursächlich für die Blutung ist. Aneurysmen sind erworbene Aussackungen, die sich vor allem an Aufzweigungsstellen der basalen Hirnarterien bilden. Sie entstehen wahrscheinlich durch hämodynamischen Stress, der zur Degeneration der Lamina elastica interna und anschließend zur Ausdünnung und dem Verlust der Tunica media führt [2].

Aneurysmen befinden sich vor allem im vorderen Kreislauf des Circulus arteriosus cerebri. Die genaue Häufigkeitsverteilung ist Abbildung 2 zu entnehmen.

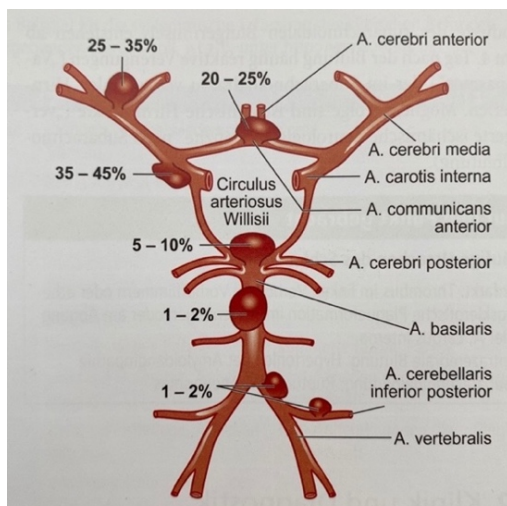


Abbildung 2: Häufigkeit und Verteilung von Aneurysmen [20]

Die durchschnittliche Größe rupturierter Aneurysmen beträgt 6-7mm [21]. Häufig kommt es neben der Blutung in den Subarachnoidalraum auch zu einer intraventrikulären Blutung und Blutung in das Hirnparenchym, selten allerdings in den Subduralraum (< 5%) [21].

Man kann die Hirnschädigung durch eine SAB in zwei Phasen aufteilen. Zum einen die frühe Hirnschädigung, die sogenannte early brain injury (EBI), die durch erhöhten intrakraniellen Druck, verringerten zerebralen Blutfluss, transiente globale Ischämie, sowie toxische Effekte des subarachnoidalen Blutes verursacht wird. Hier ist insbesondere der oxidative Stress zu nennen, durch den es zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Entzündungsreaktionen kommt, der schließlich zum Zelltod führt [22]. Einzigartig bei der SAB ist, dass es bei bis zu 30% der Patienten, die diese frühe Phase überleben, zu einer weiteren Verschlechterung im Verlauf oder sogar zum Tod kommt. Der Grund für diese zweite Hirnschädigung, die sogenannte delayed cerebral ischemia (DCI), wurde früher hauptsächlich im Auftreten von Gefäßspasmen gesehen, die bei etwa zwei Drittel der Patienten 3-14 Tage nach der Aneurysmaruptur auftreten [5]. Eine Studie konnte zeigen, dass 3% der Patienten mit geringem oder ohne Gefäßspasmus, 10% mit mäßigem und 46% mit schwerem Gefäßspasmus ein DCI entwickeln [23]. Metaanalysen zeigten weiter, dass durch die medikamentöse Therapie zwar die Inzidenz der Gefäßspasmen erfolgreich gesenkt werden kann, dies jedoch keinen positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat [24]. Dies macht deutlich, dass zum einen nur ein Teil der Gefäßspasmen, nämlich vor allem die schweren Gefäßspasmen, einen reduzierten zerebralen Blutfluss und eine reduzierte zerebrale Perfusion zu Folge haben. Zum anderen deuten diese Erkenntnisse darauf hin, dass es neben dem Vasospasmus andere Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die Entwicklung eines DCI haben. Dazu gehören verzögerte Zellapoptose, mikrozirkulatorische Vasospasmen, Mikrothrombosen und cortical spreading ischaemia [5].

Abgesehen von den zerebralen Schäden, die durch die SAB verursacht werden, entwickeln eine Vielzahl Patienten auch nichtneurologische Komplikationen, die zu der hohen Morbidität und Mortalität beitragen. Es handelt sich vor allem um Lungenschäden (Lungenödem, ARDS), kardiologische Komplikationen, Elektrolytstörungen und Hyperglykämien. Hierfür wird die Sympathikusaktivierung, die Ausschüttung von Katecholaminen und anderen Hormonen, sowie eine Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht. Die Schwere der extrazerebralen Komplikationen steht in direktem Zusammenhang mit den zerebralen Schäden und ist somit ein Indikator für das klinische Outcome der Patienten [25].

2.3 Stadieneinteilung

Um die Schwere der SAB zu beurteilen, eignet sich zum einen die Glasgow Coma Scale (GCS), mit deren Hilfe die Komatiefe bestimmt wird.

Modifiziert nach [26]

Punkte	Augenöffnen	verbale Antwort	beste motorische Antwort
6	-	-	befolgt Aufforderung
5	-	orientiert	gezielt nach Schmerzreiz
4	spontan	verwirrt	ungezielt nach Schmerzreiz
3	bei Aufforderung	inadäquat	Beugesynergismen
2	bei Schmerzreiz	unverständlich	Strecksynergismen
1	keine Reaktion	keine	keine

Summe > 7 = leichtes, 7-6 = mittelschweres Koma, < 6 = tiefes Koma

Tabelle 1: Komatiefe nach GCS

Speziell für die SAB sind jedoch noch weitere Klassifikationen entscheidend.

Zum einen lässt sich aus dem GCS-Wert und dem Vorhandensein von fokalen neurologischen Defiziten die „World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale“ ableiten, die eine Aussage über die Prognose zulässt [27].

Modifiziert nach [27]

WFNS-Grad	Glasgow Coma Scale	Fokal neurologisches Defizit
I	15	Nein
II	13-14	Nein
III	13-14	Ja
IV	7-12	Ja/Nein
V	3-6	Ja/Nein

Tabelle 2: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale

Die Einteilung nach Hunt und Hess orientiert sich an der Klinik und ist mit dem neurologischen Outcome sowie der Letalität assoziiert [28].

Modifiziert nach [28]

Stadium	Klinik
1	Asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und leichter Meningismus
2	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, kein neurologisches Defizit außer Hirnnervenausfälle
3	Somnolenz, Verwirrtheit oder leichte fokal-neurologische Ausfälle
4	Sopor, mäßige bis schwere fokal-neurologische Ausfälle, vegetative Störungen
5	Koma, Dezerebrationshaltung

Tabelle 3: Hunt und Hess

Die Einteilung anhand CT-morphologischer Verteilung des Blutes mithilfe der modifizierten Fisher-Skala ist ebenfalls wichtig. Sie wurde aus der originalen Fisher-Skala entwickelt, um nicht nur die Prognose, sondern auch das Auftreten von Vasospasmen besser vorhersagen zu können [29].

Modifiziert nach [29, 30].

Grad	CT-Befund	Risiko für symptomatische Vasospasmen
1	Fokale oder diffuse dünne SAB ohne intraventrikuläre Blutung	24%
2	Fokale oder diffuse dünne SAB mit intraventrikulärer Blutung	33%
3	Fokale oder diffuse dicke SAB ohne intraventrikuläre Blutung	33%
4	Fokale oder diffuse dicke SAB mit intraventrikulärer Blutung	40%

Tabelle 4: modifizierte Fisher-Skala

2.4 Risikofaktoren für eine SAB

2.3.1 Region

Die Inzidenz von SABs ist zwischen den Jahren 1955 und 2003 um 0,6% pro Jahr gefallen, was verglichen mit dem Rückgang von Schlaganfällen gering ist. Es bestehen signifikante Unterschiede in der Inzidenz je nach Region. So ist die SAB in Japan und Finnland mit 22,7/100000 bzw. 19,7/100000 Einwohner und Jahr deutlich häufiger als in Süd- und Zentralamerika (4,2/100000 Einwohner und Jahr). Es ist bisher nicht geklärt, ob diese Unterschiede tatsächlich bestehen oder auf die unterschiedliche Rekrutierung von Teilnehmern in den Studien zurückzuführen sind [1].

2.3.2 Alter und Geschlecht

Mit dem Alter zeigt sich eine steigende Inzidenz. Das Durchschnittsalter beträgt 57 Jahre, womit die SAB deutlich früher auftritt als der ischämische Schlaganfall [31]. Insgesamt sind Frauen 1,24-mal so häufig betroffen wie Männer. Allerdings macht sich dieser Unterschied erst mit dem Alter bemerkbar, denn in der Gruppe der 25-45-jährigen sind häufiger Männer und erst bei Patienten über 55 Jahren häufiger Frauen betroffen. Ab der fünften Lebensdekade sind Frauen 1,6-mal häufiger betroffen als Männer [1].

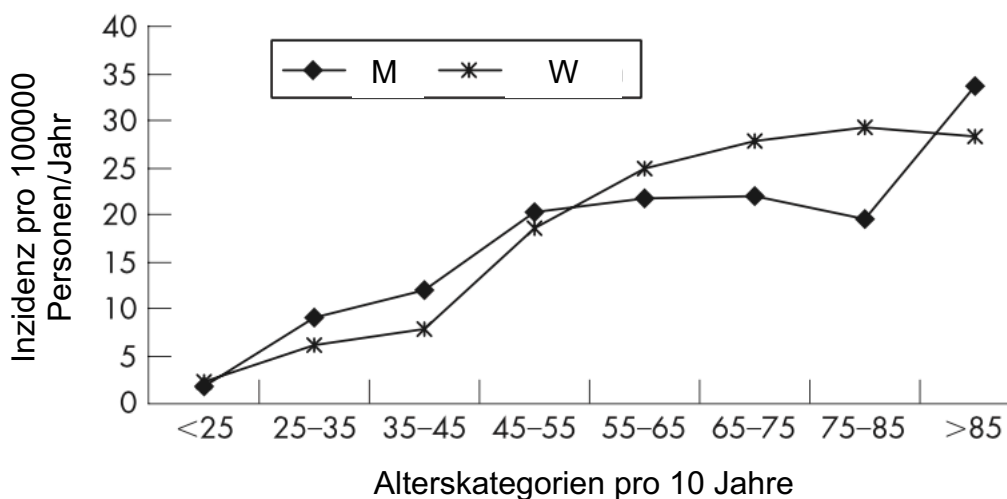


Abbildung 3: Inzidenz der SAB nach Alter und Geschlecht [1]

Es wird vermutet, dass die steigende Inzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern über der fünften Lebensdekade mit dem veränderten Östrogen- und Progesteronspiegel zu tun hat.

Eine Metaanalyse zeigte, dass diese Hormone vermutlich einen Effekt haben, die Pathophysiologie und der genaue Einfluss sind jedoch ungeklärt [32].

2.3.3 Familienanamnese und Genetik

Eine positive Familienanamnese, definiert als mindestens ein erstgradig Verwandter mit SAB, zeigt sich in 11% der Fälle [33]. Das Risiko einer SAB ist bei erstgradig Verwandten von SAB-Patienten 3- bis 7- mal höher als in der Normalbevölkerung und beträgt zwischen 2 und 5%. Verwandte zweiten Grades haben kein erhöhtes Risiko [34].

Die Autosomal-dominante Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) wird für 0,3% der SABs verantwortlich gemacht. Etwa 10% der Patienten mit ADPKD haben asymptotische intrakranielle Aneurysmen. Ein Screening von Aneurysmen bei erstgradig Verwandten von SAB Patienten oder Patienten mit ADPKD würde nur einen geringen Effekt auf die Inzidenz von SABs haben [33, 35].

Genomweite Assoziationsstudien haben 6 definitive und einen wahrscheinlichen Gen-Loci mit gängigen Varianten identifiziert, die mit intrazerebralen Aneurysmen assoziiert sind [36]. Inwieweit diese Genvarianten die Häufigkeit von SABs beeinflussen, ist bisher ungeklärt.

2.3.4 weitere Risikofaktoren

Rauchen, Hypertonie und exzessiver Alkoholkonsum sind die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren. Alle diese Faktoren verdoppeln jeweils etwa das Risiko, eine SAB zu entwickeln. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren scheint es einen synergistischen Effekt zu geben. Etwa zwei Drittel der SABs sind auf diese Risikofaktoren zurückzuführen [37].

2.5 Diagnostik

Plötzlich auftretende, stärkste Kopfschmerzen von für den Patienten nie dagewesener Intensität sind ein Leitsymptom der SAB. Etwa 70% der SAB-Patienten stellen sich primär mit Kopfschmerzen vor, wovon 50% einen sogenannten Vernichtungskopfschmerz haben. Dieser Kopfschmerz erreicht definitionsgemäß sein Maximum innerhalb einer Minute [38]. Andersherum gesehen haben 11-25% der Patienten, die sich mit einem Vernichtungskopfschmerz präsentieren eine SAB [39, 40]. In 10-40% der Fälle geht der SAB eine Warnblutung oder ein sogenannter „sentinel“-Kopfschmerz voraus [41].

Weitere wichtige Symptome sind der Meningismus, neurologische Fokalzeichen und Übelkeit und Erbrechen. Es kann zu einer raschen Bewusstseinsstörung kommen [3].

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer SAB, sollte schnellstmöglich ein CT mit CT-Angiographie (CT-A) des Kopfes angefertigt werden. Wird diese 6 Stunden nach Symptombeginn angefertigt und ist negativ, schließt dies eine SAB mit sehr großer Wahrscheinlichkeit aus [42]. Liegt die SAB 24 Stunden zurück, sinkt die Sensitivität auf 93% und nach sechs Tagen auf 57-83%. Besteht trotz negativer CT-A bei passender Klinik weiterhin der dringende Verdacht auf eine SAB, sollte eine Lumbalpunktion mit Drei-Gläser-Probe erfolgen, um nach Erythrozyten, xanthochromem Liquor und Bilirubin zu suchen [43].

Bestätigt sich die Diagnose einer SAB, ist eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der hirnversorgenden Gefäße erforderlich, um die Blutungsquelle zu identifizieren und das weitere therapeutische Vorgehen zu planen [43]. Abbildungen 4 und 5 zeigen exemplarisch Bilder von zwei Patientinnen aus der vorliegenden Studie.

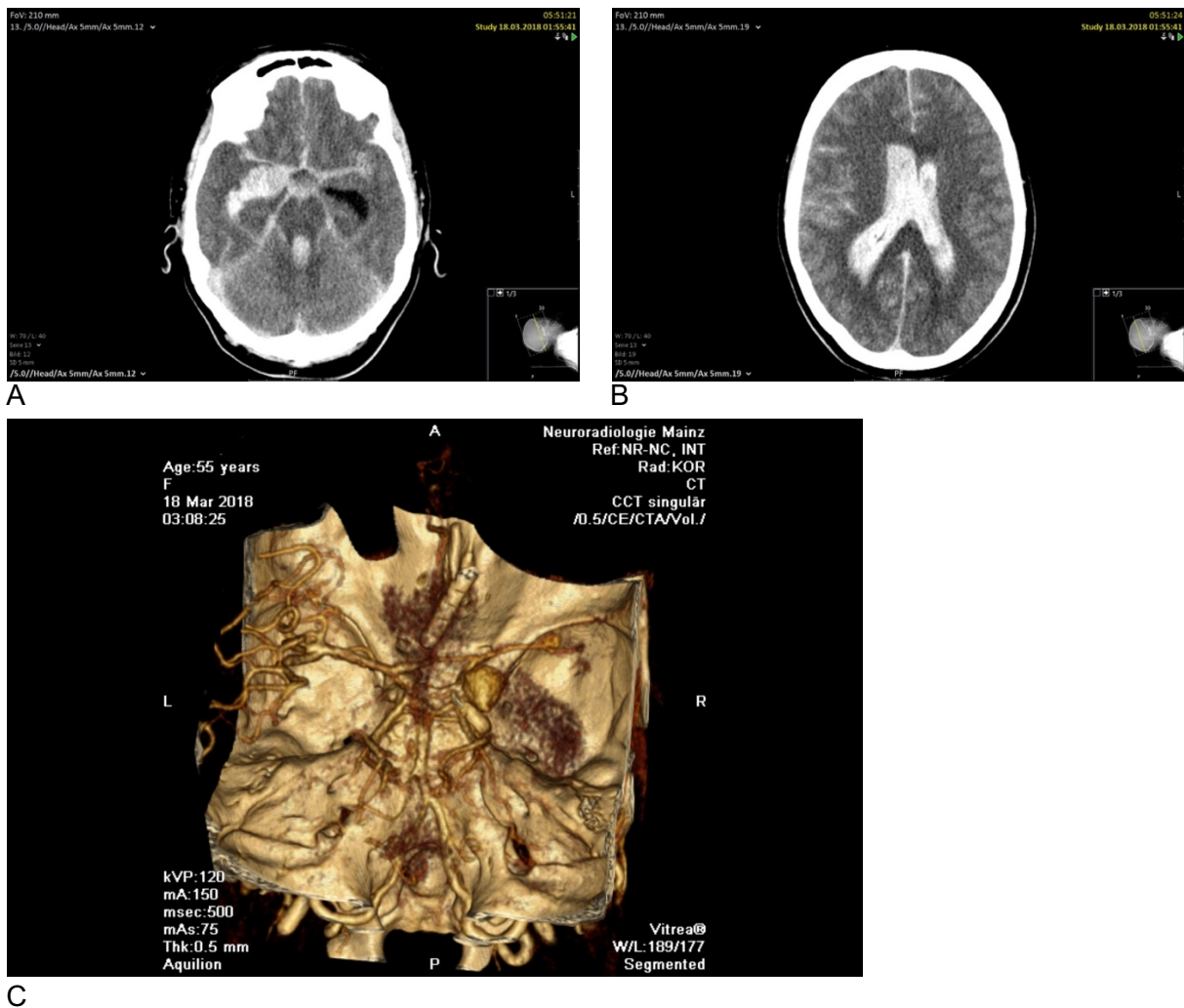
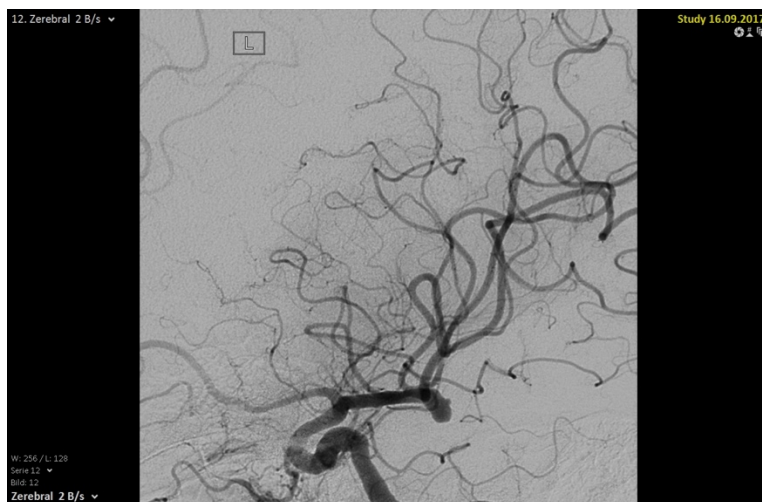


Abbildung 4: CT einer 4 Tage nach dem Blutungsereignis verstorbenen, 55-jährigen Patientin mit schwerer SAB. Nachweis der SAB mit begleitender ICB im CT (A und B); Aneurysmadarstellung in der CT-Angiographie



A



B



C

Abbildung 5: CT einer 54-jährige Patientin mit milder SAB und gutem neurologischen Outcome. CT mit Nachweis der SAB (A); Aneurysmadarstellung in der DSA (B) und mittels 3D-Rotations-DSA (C)

Ungefähr die Hälfte der Patienten präsentieren sich initial nur mit Kopfschmerzen, die restlichen Patienten haben zusätzliche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, vorübergehende

oder andauernde Bewusstseinsstörungen oder fokale neurologische Defizite. Ein nicht unerheblicher Teil von 12% erhielt in einer amerikanischen Studie bei Erstkontakt eine Fehldiagnose. Hauptgrund für die Fehldiagnose war die Nichtveranlassung einer cCT-Untersuchung. Mit 36% war die Migräne bzw. der Spannungskopfschmerz die häufigste Fehldiagnose, gefolgt von viraler Infektion, muskuloskeletalen Schmerzen und anderen Erkrankungen. Vor allem Patienten mit kleiner Blutung ohne Bewusstseins- oder neurologischer Funktionsstörungen sind gefährdet, fehldiagnostiziert zu werden. Bei Ihnen bestehen im Verlauf eine erhöhte Sterblichkeit sowie eine schwerere Beeinträchtigung [2, 44]. Weitere Diagnosen, die abgegrenzt bzw. ausgeschlossen werden müssen, sind unter anderem die Meningitis, die intrazerebrale Blutung, der akute Verschlusshydrozephalus und die Sinus- und Hirnvenenthrombose.

Es gibt Diagnosesysteme, die eine Entscheidungshilfe bieten, ob eine SAB vorliegt. Das Ottawa-Diagnosesystem gilt für wache Patienten älter als 15 Jahre mit schweren nichttraumatischen Kopfschmerzen, die ihr Maximum innerhalb einer Stunde erreichen. Außerdem gehen folgende Kriterien ein: Patienten 40 Jahre oder älter, Meningismus, bestätigte Bewusstseinstörungen, Beginn während körperlicher Anstrengung, Donnerschlagkopfschmerz und Nackensteifigkeit. Es besteht eine Sensitivität von 100% (97,2-100) und eine Spezifität von 15,3% (13,8-16,9%). Allerdings ist es wichtig, diese Kriterien richtig anzuwenden und klinisch zu entscheiden, ob weitere Untersuchungen notwendig sind [45].

2.6 Klinisches Management von Komplikationen

2.6.1 Basismaßnahmen

In der Initialphase ist es wichtig, Atmung und Kreislauf der Patienten zu stabilisieren [43]. Patienten mit schwerer SAB sollten auf einer Überwachungseinheit oder Intensivstation mit nachgewiesener Expertise behandelt werden, um SAB-typische Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Um eine gegebenenfalls auftretende Hypovolämie sowie einen Vasospasmus rechtzeitig erkennen zu können, sollte der Blutdruck und die Flüssigkeitsbilanz kontinuierlich kontrolliert werden. Außerdem sollte in regelmäßigen Abständen eine transkranielle Dopplersonographie zur Detektion einer Flussbeschleunigung der intrakraniellen großen Arterien, was auf einen Vasospasmus hindeutet, durchgeführt werden. Ergänzend kann zur Erfassung akuter Gefäßpathologien eine CT-A durchgeführt werden. Die Perfusionsmessung und somit das Erkennen von bereits aufgetretenen Infarkten ist mithilfe geeigneter MR- und CT-Verfahren (DWI-MR, PWI-MR oder Perfusions-CT) möglich [3].

Treten eine Hyperglykämie oder Fieber auf, sollte dies behandelt werden [3]. Auch ein erhöhter oder erniedrigter Blutdruck sollte behandelt werden, um das Risiko eines Schlaganfalls und einer Nachblutung zu minimieren und eine ausreichende zerebrale Perfusion zu gewährleisten [43]. Ziel ist ein arterieller Mitteldruck von 60-90 mmHg [3].

Mehr als 50% aller SAB-Patienten entwickeln einen erhöhten Hirndruck ($ICP > 20\text{mmHg}$). Gründe dafür sind vor allem die initiale Blutung, Hirnödem, Schlaganfall oder ein Hydrozephalus. Da Patienten mit einem erhöhten Hirndruck ein schlechteres Outcome haben, sollte dieser gesenkt werden [46].

2.6.2 Rezidivblutung

Patienten, die eine Rezidivblutung erleiden, haben ein deutlich höheres Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beeinträchtigung davonzutragen [47]. Das Risiko ist in den ersten 24 Stunden am höchsten und beträgt hier 4% - 13,6%. Danach sinkt das Risiko auf 1,5% pro Tag in den folgenden zwei Wochen [48, 49]. Wird das Aneurysma nicht versorgt, kommt es in 50% der Fälle innerhalb von 6 Monaten nach der Initialblutung zu einer Rezidivblutung [47]. Risikofaktoren für eine Rezidivblutung sind unter anderem ein hoher Hunt und Hess-Grad, große Aneurysmen, längere Zeit bis das Aneurysma versorgt wurde und eventuell ein erhöhter systolischer Blutdruck $> 160\text{ mmHg}$ [49, 50].

2.6.3 Aneurysmaausschaltung

Als Verfahren zur Aneurysmaausschaltung stehen zum einen endovaskuläre Verfahren (Coiling, Stenting, Web device) und zum anderen neurochirurgische Verfahren (Clipping und/oder Wrapping) zur Verfügung. Aneurysmen im hinteren Kreislauf sowie para- und infraklinoidale Aneurysmen der Arteria carotis interna sind oft schlecht operativ zugänglich, weshalb sich hier eher das Coiling anbietet. Außerdem besteht bei schmalem Aneurysmahals eine erhöhte Erfolgsaussicht beim Coiling. Ist das Aneurysma jedoch gut operativ erreichbar und liegt ein breiter Aneurysmahals vor, ist eher die neurochirurgische Versorgung zu bevorzugen. Welches der beiden Verfahren letztendlich gewählt werden sollte, hängt neben der Lokalisation und der Morphologie auch noch von weiteren Faktoren ab: Patientenalter und -verfassung, Vorliegen einer Hirnstammkompression oder Hirnnervenlähmung, Zahl der Aneurysmen, etc. [43, 51].

Die ISAT-Studie zeigte, dass die Therapie mittels Coiling im Vergleich zum Clipping zwar ein erhöhtes Risiko einer Nachblutung hat, dieser Unterschied aber nur marginal ist. Der Anteil

der von anderen Personen abhängigen und verstorbenen Patienten war nach einem Jahr in der Coiling-Gruppe mit 23,5% deutlich geringer als in der Clipping-Gruppe (30,9%). Auch nach 5 Jahren waren in der Clipping-Gruppe 14%, aber nur 11% in der Coiling-Gruppe verstorben. Allerdings bestand hier kein Unterschied zwischen dem Anteil der Überlebenden, die nach 5 Jahren unabhängig waren: Coiling 83% vs. Clipping 82% [52]. Eine Meta-Analyse zeigte, dass vor allem für klinisch bessere Patienten das Coiling ein besseres Outcome hat [53]. Für das Coiling spricht ebenfalls, dass nach 12 Monaten Patienten, die mittels Coiling behandelt wurden, signifikant weniger kognitiv beeinträchtigt waren [54]. Im Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT), einer Studie mit 6 Jahres-Follow-up, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Methoden für Aneurysmen des vorderen Kreislaufs. Für Aneurysmen des hinteren Kreislaufs war das Coiling überlegen, obwohl die Verschlussraten geringer und häufiger Nachbehandlungen notwendig waren. Insgesamt zeigte sich hier, wie auch bei der ISAT-Studie, ein signifikant besseres Outcome nach einem Jahr bei Patienten, die mittels Coiling versorgt wurden [55]. Eine neue kontrollierte, nichtrandomisierte Studie, in der das Outcome von fast 8000 Patienten aus Europa, den USA und Australien verglichen wurde, zeigte gegensätzliche Ergebnisse. In einem Regressionsmodell (multivariable logistic regression analysis) war die Odds Ratio für die 14-Tage-Sterblichkeit von Coiling im Vergleich zum Clipping 1,7 (95% CI 1.1-2.7), für die 90-Tage-Sterblichkeit 1.28 (95% CI 0.91-1.82) und für schlechtes funktionelles Outcome 0.78 (95% CI 0.6-1.01). Die Autoren schlossen, dass Coiling mit einer höheren 14-Tage-Sterblichkeit bei nicht überlegenem Outcome nach 90 Tagen einhergeht [56]. Allerdings könnten in dieser Studie die Ergebnisse verzerrt sein, da vor allem Patienten in schlechtem Zustand für das Coiling ausgewählt wurden.

Es lässt sich jedenfalls schließen, dass Patienten mit einer SAB in einem Zentrum behandelt werden sollten, in dem sowohl eine vaskuläre Neurochirurgie wie auch eine interventionelle Neuroradiologie vorhanden sind. Falls sich beide Verfahren als möglich erweisen, sollte das Coiling bevorzugt werden, besonders für Aneurysmen des hinteren Kreislaufs sowie bei älteren Patienten und Patienten in schlechterem Zustand. Das Clipping ist eher bei spezieller Morphologie des Aneurysmas, einem großen Begleithämatom und jungen Patienten aufgrund der längeren Haltbarkeit die bessere Wahl.

2.6.4 Vasospasmus und DCI

Vasospasmen treten bei etwa zwei Drittel der SAB-Patienten 3 bis 14 Tage nach der Aneurysmaruptur auf [5]. Die sogenannte delayed cerebral ischemia (DCI) ist ein klinisches Syndrom mit fokalen neurologischen Defiziten, das etwa ein Drittel der Patienten betrifft und ebenfalls im Zeitraum von 3 bis 14 Tagen nach dem Blutungsereignis auftritt [57]. Nachdem

Patienten die Initialphase überlebt haben, ist es im Verlauf der häufigste Grund für Morbidität und Mortalität [9]. Vieles spricht dafür, dass es neben dem Vasospasmus andere Faktoren für das Auftreten eines DCI gibt (siehe auch Ätiopathogenese). Der Calcium-Kanal-Blocker Nimodipin ist das einzige Medikament, dass nachweislich, ohne den Vasospasmus zu beeinflussen, das neurologische Outcome bei SAB-Patienten verbessert hat. Clazosentan hatte, obwohl die Rate an Vasospasmen reduziert wurde, keinen positiven Einfluss auf das Outcome [57]. Nimodipin per os für 3 Wochen wird für alle Patienten nach SAB empfohlen und reduziert laut einem Cochrane Review das Risiko für schlechtes neurologisches Outcome um ein Drittel [58].

Die transkranielle Dopplersonographie wird verwendet, um Gefäßspasmen zu erkennen, ihr Nutzen wird jedoch kontrovers diskutiert. Zur Erkennung eines DCI eignet sich ein Perfusions-CT. Falls ein DCI vorliegt, besteht Uneinigkeit, wie weiter vorgegangen werden soll. Während die American Heart Association empfiehlt, bei Patienten mit DCI mit oder ohne Gefäßspasmus eine Doppel-H-Therapie mit induzierter Hypertonie und Hypervolämie durchzuführen, um die zerebrale Perfusion zu verbessern, sieht die European Stroke Organization hierfür keine Evidenz. Tritt die DCI in einem von den Haupthirngefäßen versorgten Areal auf und ist mit induzierter Hypertonie keine Verbesserung erzielt worden, kann mit transluminaler Ballondilatation und/oder mit selektiver intraarterieller vasodilatatorischer Therapie versucht werden, die Perfusion zu verbessern [59, 60, 61].

2.6.5 Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus tritt in 20-30% der Fälle nach SAB auf und kann sich akut oder seltener chronisch innerhalb von Wochen oder Monaten entwickeln [62]. Um diesen therapieren zu können, ist meist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) sinnvoll. Alternativ kann eine Lumbaldrainage angelegt werden. Hier sind jedoch der obstruktive Hydrozephalus und das intraparenchymale Hämatom als Kontraindikationen zu beachten. Im Verlauf ist gegebenenfalls die Anlage eines ventrikuloperitonealen oder ventrikuloatrialen Shunts erforderlich [59].

2.6.6 Weitere Komplikationen und medikamentöse Therapie

Bei etwa 20% der Patienten mit SAB kommt es zu epileptischen Anfällen. Diese können zu hämodynamischen Veränderungen führen, die die Gefahr für Nachblutungen erhöhen. Treten

epileptische Anfälle auf, sollten diese mit Antikonvulsiva therapiert werden. Eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva wird nicht empfohlen [63].

Elektrolytstörungen, insbesondere Störungen des Natriumhaushaltes, kommen häufig vor. Eine Hyponatriämie nach einer SAB kann durch das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder einem zerebralen Salzverlustsyndrom ausgelöst werden. Eine Hypovolämie sollte vermieden werden, um das Risiko für die Entwicklung verzögerter ischämischer Defizite zu verringern [64].

Statine senken sowohl das Risiko für verzögerte ischämische Defizite wie auch die Mortalität. Es wird daher empfohlen eine Statintherapie fortzuführen, falls bereits Statine eingenommen werden. Ein Neubeginn einer Statinentherapie nach SAB ist allerdings nicht angezeigt [65].

Antifibrinolytika tragen wahrscheinlich zur Stabilisierung des Thrombus bei. Es konnte gezeigt werden, dass sie das Risiko einer Nachblutung von 11% auf 2% senken. Obwohl sie einen Vorteil haben könnten, insbesondere wenn die Therapie verzögert ist, verbesserte ihr Einsatz nicht das Outcome und erhöht das Risiko für tiefe Venenthrombosen und verzögertes ischämisches Defizit (DCI) [59, 66, 67]. Ihr Einsatz zur Prophylaxe wird deshalb nicht empfohlen.

Der Einsatz von Magnesiumsulfat stellte sich als nicht wirksam heraus und wird daher nicht empfohlen [68].

Thrombozytenaggregationshemmer werden ebenfalls nicht empfohlen. Sie zeigten zwar einen Trend, verzögerte ischämische Defizite zu verbessern, dieser war aber nicht statistisch signifikant. Außerdem könnten sie zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen führen [69].

Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen wird empfohlen, nachdem das Aneurysma ausgeschaltet wurde [3].

2.6.7 Verlauf, Prognose und Prävention

Eine Metaanalyse aus 33 Studien zeigte eine Letalität der SAB zwischen 8,3% und 66,7%. Sie ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gesunken und liegt nun bei etwa 35-40% [5, 6, 70]. Es wird angenommen, dass im Verlauf 55% der Patienten unabhängig von anderen Personen sind, 19% Hilfe bei Aufgaben im Alltag benötigen und 26% versterben [70]. Auch viele Patienten mit eher gutem neurologischen Outcome haben oft Probleme in den Alltag zurückzukehren und leiden unter Defiziten ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese können sich unter anderem in Sprachstörungen, einer verminderten Merkfähigkeit oder einer verminderten Fähigkeit, Entscheidungen im Alltag zu treffen, äußern. Häufig kommen Stimmungsschwankungen, Fatigue oder Schlafstörungen hinzu [71]. Faktoren, die bei

Klinikaufnahme für ein schlechtes Outcome sprechen, sind vor allem ein hohes Alter, schlechter neurologischer Status und die Menge des Blutes im CT. Weitere negative Faktoren sind unter anderem ein vorbestehender Hypertonus, große Aneurysmen und Aneurysmen der hinteren Zirkulation [72].

Das Risiko, erneut eine SAB zu bekommen, ist nach durchgemachter SAB etwa 15-fach höher als in der Normalbevölkerung; das absolute Risiko beträgt 2-3% in den ersten 10 Jahren. Auch die Mortalität insgesamt ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Dies liegt vor allem an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen, unter denen SAB-Patienten häufiger leiden [73, 74].

Eine SAB könnte theoretisch verhindert werden, wenn man das Aneurysma frühzeitig erkennt und ausschaltet, bevor es rupturiert. Intrakranielle Aneurysmen kommen bei etwa 3% der Normalbevölkerung vor [75]. Um das Rupturrisiko abzuschätzen und zur Beurteilung, ob es sinnvoll ist, ein unrupturiertes Aneurysma zu behandeln, wurden eine Reihe von Faktoren identifiziert. Hierzu zählen: 1. Alter, Lebenserwartung und Komorbidität, 2. modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren für die Bildung und die Ruptur von Aneurysmen (zurückliegende SAB, Familienanamnese, Rauchen), 3. Aneurysmagröße, -lokalisation und -morphologie, 4. Wachstum oder de novo Aneurysmen im Verlauf, 5. Symptome (Hirnnervenausfälle, Hirndruck, Embolien durch das Aneurysma), 6. Komplikationsrisiko der Behandlung [76]. Inwieweit diese Faktoren zum Gesamtrisiko beitragen, ist bisher noch nicht vollständig geklärt.

In einer schwedischen Studie war die Odds Ratio, eine SAB zu bekommen, 2% wenn ein erstgradig Verwandter eine SAB hatte und 51%, wenn zwei erstgradig Verwandte eine SAB hatten [77]. Eine weitere Studie fand Aneurysmen bei 10% der Patienten, die zwei oder mehr erstgradig Verwandte mit SAB haben. Als Risikofaktoren zeigten sich hier Rauchen, Aneurysmen in der Vergangenheit und eine besonders hohe Zahl an Aneurysmen in der Familie [78]. Dies macht deutlich, dass bei diesen Patienten ein Screening auf Aneurysmen sinnvoll ist [79]. Auch sinnvoll ist ein Screening bei Patienten mit ADPKD. Wenn ein Zwilling eine SAB hatte, wenn die SAB in jungen Jahren aufgetreten ist oder wenn viele oder besonders große Aneurysmen vorliegen, kann, besonders bei Frauen, ein Screening ebenfalls sinnvoll sein. Hier ist es auch wichtig, die Lebenserwartung des Patienten zu beachten. Obwohl, wie oben beschrieben, das Risiko eine erneute SAB zu bekommen deutlich erhöht ist, wird ein Screening bei diesen Patienten aufgrund der hohen Number needed to treat, nicht empfohlen. Des Weiteren ist es nicht sinnvoll, Patienten in der Allgemeinbevölkerung zu screenen, auch wenn bei ihnen allgemeine Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und/oder ein exzessiver Alkoholkonsum vorliegen [80].

2.7 Rolle des oxidativen Stresses

Schon vor über 30 Jahren wurde festgestellt, dass bei Patienten nach SAB ein Ungleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoffspezies und neutralisierenden antioxidativen Enzymen besteht und dass diese Veränderungen auch mit der Schwere der initialen Blutung sowie dem Vorhandensein von Vasospasmen zusammenhängen [81, 82, 83]. Dieser Ansatz wurde jedoch anschließend mehr und mehr verlassen, denn man ging davon aus, dass vor allem der Vasospasmus an sich für die häufige Verschlechterung der Patienten im Verlauf verantwortlich ist. Nachdem gezeigt wurde, dass durch medikamentöse Therapie zwar die Zahl der Vasospasmen erfolgreich gesenkt werden kann, dies jedoch häufig keinen positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat [24], konzentrierte man sich in den letzten Jahren vermehrt auf andere Ursachen, die die Prognose beeinflussen könnten.

Einer dieser Faktoren könnte oxidativer Stress sein [84, 85]. Normalerweise herrscht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen freien Radikalen und Radikalfängern. Sie sorgen dafür, dass freie Radikale keine Überhand nehmen und verhindern so Zellschäden. Zu den wichtigsten Radikalfängern gehören die Superoxid-Dismutase (SOD), Glutathion Peroxidase (GSP) und Catalase. Weitere Antioxidantien sind Glutathion (GSH), Ascorbinsäure und Vitamin E [86].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass oxidativer Stress einen Einfluss auf die frühe Hirnschädigung (EBI) hat [81]. Hier spielt nicht nur das Auftreten eines Gefäßspasmus eine Rolle, sondern vor allem die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und damit die Entwicklung eines Hirnödems, was wiederum für eine höhere Mortalität und schlechtes neurologisches Outcome sorgt [87]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die antioxidativen Enzyme Cu-Zn- und Mn-Superoxiddismutase, die als Radikalfänger dienen, eine Stunde nach der SAB reduziert waren und bis 48 Stunden danach reduziert blieben [82]. In Studien am Menschen zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier fand sich eine geringere antioxidative Kapazität, sowie erhöhte Spiegel an Lipidperoxydationsprodukten in den Tagen nach der SAB. Dies korrelierte auch gut mit dem klinischen Zustand der Patienten [81, 88, 89].

Es ist bekannt, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) Schäden an den neurovaskulären Einheiten verursachen, indem sie zu Lipidperoxydation, Proteinabbau und DNA-Schäden führen [90]. Als Folge dieses oxidativen Stresses kann es so zu einer Entzündungsreaktion, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Gefäßspasmen kommen. ROS können außerdem Apoptosesignale auslösen [10, 91]. Eine Überexpression von CuZn-Superoxiddismutase (CuZn-SOD) in gentechnisch veränderten Mäusen konnte den Zelltod reduzieren [92].

Eine Quelle für freie Radikale ist vor allem das Freiwerden von $O_2^\bullet$ aus Mitochondrien, wenn durch Zellschäden hohe intrazelluläre Ca-Spiegel entstehen, die zum Abbruch des

Elektronentransportes in der Atmungskette führen [15]. Außerdem führt Blut im Subarachnoidalraum zu einer Lyse von Erythrozyten, wobei die Auto-Oxidation von Hämoglobin freie Radikale freisetzt [82, 93, 94]. Weitere Quellen für freie Radikale sind u.a. eine erhöhte NO-Synthase (NOS)-Aktivität [95], die durch Hypoxie verursachte Konversion von Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase [96] sowie die gesteigerte Aktivität von NADPH-Oxidase nach SAB [95].

Wasserstoffgas hat bereits im Tierversuch zur Verringerung des Hirnödems, des Vasospasmus und zur Verbesserung der neurologischen Funktionen geführt, indem es den durch oxidativen Stress verursachten Schaden verringert hat [97, 98]. Obwohl Antioxidantien eine positive Wirkung im Tierversuch hatten, blieben die Ergebnisse in der klinischen Anwendung bisher ohne Erfolg [99, 100]. Es könnte sein, dass der Schaden durch oxidativen Stress bereits in einer sehr frühen Phase nach der Blutung auftritt, in der die Patienten noch keiner Therapie zugänglich sind. Eventuell blieb deshalb der klinische Erfolg bisher aus [10].

2.8 Ziel der Arbeit

Bislang gibt es wenig Daten dazu, wie sich die wichtigsten Antioxidantien im Liquor und Serum von Patienten nach SAB verhalten und ob die Höhe der Antioxidantien mit dem neurologischen Outcome, dem Auftreten von Vasospasmen oder DCI assoziiert ist. Die vorliegende Arbeit soll zur Aufklärung dieser Zusammenhänge beitragen.

Hauptziel ist, den Antioxidantienstatus von Patienten mit SAB über einen Zeitraum von 10 Tagen zu erfassen und mit dem Antioxidantienstatus von Patienten zu vergleichen, die keine SAB hatten.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob es einen Unterschied zwischen dem initialen Antioxidantienstatus und dem neurologischen Outcome der Patienten nach 6 Wochen und 6 Monaten gibt.

Schließlich ist von Interesse, ob es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der Antioxidantien sowie zwischen dem Auftreten eines Vasospasmus bzw. einer delayed cerebral ischemia (DCI) gibt.

3. Material und Methoden

In diese klinische Studie wurden 29 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vom 15.2.2017 bis 13.12.2018 in der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz mit der Diagnose einer nicht traumatischen, aneurysmatischen SAB aufgenommen wurden. Als Kontrolle dienen 31 Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum ebenfalls in die Studie aufgenommen wurden und sich aufgrund einer anderen Erkrankung in neurochirurgischer Behandlung befanden.

3.1 Patientengut

Das Patientenkollektiv umfasst 10 Männer (34,5%) und 19 Frauen (65,5%) (siehe Abbildung 3) im Alter von 37 bis 89 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (siehe Abbildung 4). Betrachtet man Frauen und Männer getrennt, so waren Männer mit 45,40 Jahren durchschnittlich etwa 14 Jahre jünger als Frauen mit 59,58 Jahren.

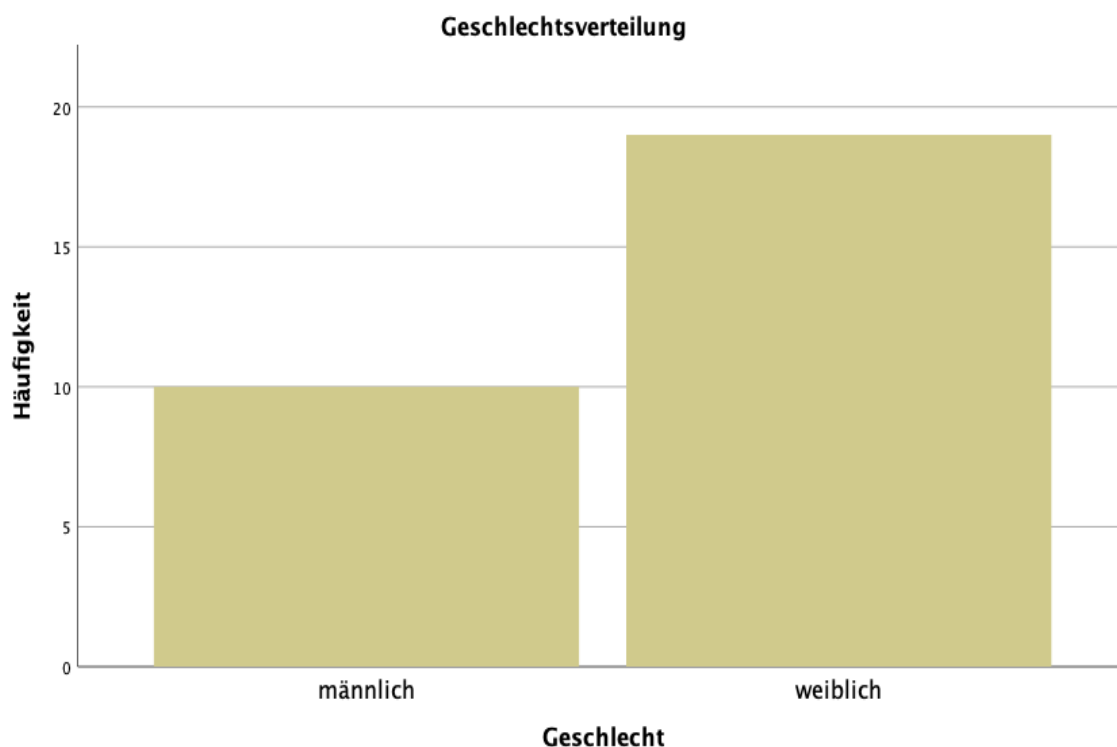


Abbildung 6: Geschlechterverteilung der SAB-Patienten

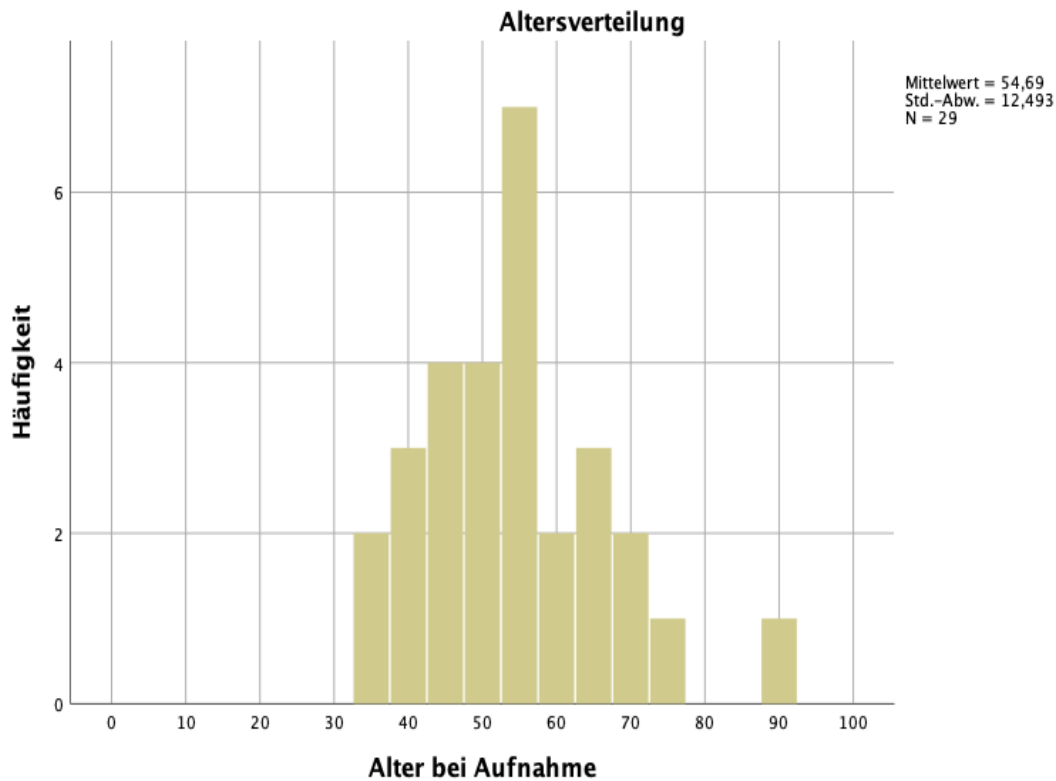


Abbildung 7: Altersverteilung der SAB-Patienten

Soweit eruiert, waren bis auf eine Patientin, bei der ein geringgradiges neurologisches Defizit bestand (hmRS 2), alle Patienten vor dem Blutungsereignis altersentsprechend gesund und ohne relevantes neurologisches Defizit.

3.2 Probengewinnung und Messung der Antioxidantien

Bei den SAB-Patienten wurden zur Bestimmung der Antioxidantien am Tag der Aufnahme (Tag 0) oder spätestens am Folgetag (Tag 1) sowie an den Tagen 3, 7 und 10 jeweils 4ml Liquor aus der externen Ventrikeldrainage bzw. aus der Lumbaldrainage abgenommen. Außerdem wurde zu den gleichen Zeitpunkten Blut abgenommen. Bei zwei Patientinnen wurde an Tag 11 anstatt an Tag 10 Liquor und Blut abgenommen. War eine Abnahme von Liquor beispielsweise aufgrund einer verlegten oder entfernten Drainage an Tag 3 oder später nicht möglich, wurde die Probennahme ab diesem Tag beendet. Von den 29 Patientinnen und Patienten konnten somit bei 15 Patienten 4 Liquorproben gewonnen werden, bei 4 Patienten nur 3 Liquorproben, bei 5 Patienten 2 Proben und bei 5 Patienten eine Probe. Die Proben wurden umgehend im anästhesiologischen Forschungslabor der Universitätsmedizin Mainz

aufbereitet, pipettiert und bei -70 Grad eingefroren. Die Bestimmungen erfolgten vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

Es wurden folgende Antioxidantien bestimmt:

Aus dem EDTA-Blut der Patienten

- Glutathion-Peroxidase

Aus dem Liquor und Serum der Patienten

- Gesamt antioxidativer Status (TAS)
- Superoxiddismutase (SOD)
- Malondialdehyd

Aus dem Serum der Patienten

- Totales und freies Glutathion

Hierfür wurde folgendermaßen vorgegangen:

Für die Bestimmung der Glutathion-Peroxidase wurde ein EDTA-Röhrchen abgenommen. Hiervon wurden 600 µl in ein Eppendorf-Gefäß gegeben und bei 3000 x g 10 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma sowie der Buffy Coat wurden anschließend abpipettiert und verworfen. Zu den übrig gebliebenen Erythrozyten wurde nun die 5-fache Menge an 0,9 % NaCl-Lösung gegeben und anschließend erneut bei 3000 x g 10 Minuten zentrifugiert sowie anschließend der Überstand abpipettiert. Diese Waschung der Erythrozyten wurde noch zwei weitere Male wiederholt. Nach der letzten Waschung und dem Abpipettieren des Überstandes wurden die Erythrozyten mit dem 5-fachen Volumen an bidestilliertem Wasser versetzt, wodurch die augenblickliche Lyse der Erythrozyten erfolgte. Anschließend wurde bei 10000 x g für 10 Minuten zentrifugiert. Von dem gewonnenen Überstand wurden 500 µl in ein beschriftetes Eppendorf-Gefäß pipettiert und bis zur Bestimmung in der klinischen Chemie bei - 70 Grad Celsius aufbewahrt. Hier erfolgte die Bestimmung mit dem Ransel Glutathion Peroxidase Kit (Cat. No. RS 504, Firma Randox Laboratories Ltd, Crumlin, County Antrim, BT29 4QY, United Kingdom). Es wurde anhand der Arbeitsanweisung der Firma Randox vorgegangen.

Zur Bestimmung des gesamten antioxidativen Status (TAS) sowie von Superoxiddismutase, Malondialdehyd sowie totalem und freiem Glutathion wurde aus dem Serum und Liquor der Patienten ein Serum-Gel-Röhrchen mit Blut sowie ein Liquor-Röhrchen mit 4ml Liquor aus der Ventrikel- oder der Lumbaldrainage des Patienten gefüllt. Anschließend wurden beide Röhrchen bei 3000 x g für 10 Minuten zentrifugiert. Beschriftete Eppendorf-Gefäße wurden danach jeweils mit dem Serum oder dem Liquor wie folgt befüllt: 2 mal 100 µl für den Antioxidantienstatus, 2 mal 200 µl für die Superoxiddismutase, 2 mal 200 µl für das Malondialdehyd und 2 mal 250 µl für das Glutathion. Außerdem wurden jeweils 250 µl Serum

bzw. Liquor als Rückstellprobe in ein weiteres Eppendorfgefäß pipettiert. Bis zur Bestimmung wurden die Proben anschließend bei - 70 Grad Celsius eingefroren.

Die Bestimmung in der klinischen Chemie erfolgte für den Antioxidantienstatus mithilfe des ImAnOx (TAS/TAC) Kit (Artikelnummer KC5200) der Firma Immundiagnost AG, 64625 Bensheim, Deutschland und für die Superoxid Dismutase mithilfe des Superoxide Dismutase Assay Kit (Item No. 706002) der Firma Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan 48108 USA. Totales und freies Glutathion wurde mit der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) Methode bestimmt. Hierfür wurden HPLC-Reagenzienkits der Firma Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, 82166 Gräfelfing, Deutschland verwendet (Bestellnummer 66000). Zur Bestimmung von Malondialdehyd wurden ebenfalls HPLC-Reagenzienkits der Firma Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, 82166 Gräfelfing, Deutschland verwendet (Bestellnummer 67000). Es wurde auch hier nach der Arbeitsvorschrift der jeweiligen Firma vorgegangen.

3.3 Vasospasmus und DCI

Während sich die Patientinnen und Patienten mit SAB in stationärer Behandlung befanden, wurde in regelmäßigen Abständen eine transkranielle Dopplersonographie zur Erkennung von Vasospasmen durchgeführt. Falls die Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media > 120 cm/s an mindestens einem Messtag war, wurde dies als Vasospasmus gewertet. Ebenfalls durchgeführt wurden CT-Aufnahmen, um ein verzögertes ischämisches Defizit (DCI) zu erkennen.

3.4 Neurologisches Outcome

Nach 6 Wochen wurden die SAB-Patienten telefonisch kontaktiert und die Modified Ranking Scale (mRS) sowie der Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) bestimmt. Waren sie nicht persönlich zu erreichen, wurde ein Gespräch mit den Angehörigen oder Verwandten geführt. Waren mindestens 6 Monate vergangen, erfolgte eine Nachuntersuchung in der Klinik. Hier wurden ebenfalls mRS und GOSE sowie zusätzlich ein Montreal Cognitiv Assessment (MOCA) durchgeführt, um das neurologische Outcome zu beurteilen.

Informationen über die Glasgow Coma Scale (GCS), Hunt und Hess Grad sowie die Einteilung in die Fisher-Skala bei Aufnahme wurden aus den Arztbriefen bzw. den Datenbanken der Radiologie entnommen.

Modifiziert nach [101]

Score	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Irrelevantes neurol. Defizit. Kann alltägl. Dingen nachgehen
2	Geringgradiges neurol. Defizit und/oder leichte Aphasie. Keine Hilfe im Alltag.
3	Deutl. Neurol. Defizit und/oder mittelschwere Aphasie. Erhaltene Gehfähigkeit
4	Schweres neurol. Defizit und/oder komplette Aphasie. Gehen nur mit Hilfe
5	Schweres neurol. Defizit. Bettlägerig. Inkontinent. Pflegebedürftig.
6	Tod

Tabelle 5: Modified Ranking Scale

Modifiziert nach [102]

Score	Zustand	Beschreibung
1	Death	Tod
2	Vegetative State	Fehlendes Bewusstsein für sich oder ihre Umwelt
3	Lower severe disability	Braucht ständig Hilfe bei Aktivitäten des tägl. Lebens
4	Upper severe disability	Braucht teilweise Hilfe bei Aktivitäten des tägl. Lebens
5	Lower moderate disability	Unabhängig, kann aber nicht in den Beruf/Schule zurückkehren oder alle Sozialaktivitäten ausführen
6	Upper moderate disability	Einschränkungen existieren, kann aber Berufsleben oder vorherigen Aktivitäten teilw. wieder aufnehmen
7	Lower good disability	Kleine physische oder mentale Defizite die das tägl. Leben beeinflussen
8	Upper good disability	Vollständige Erholung oder kleine Defizite, die das tägl. Leben nicht beeinflussen

ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 6: Glasgow Outcome Scale Extended

Der Montreal Cognitive Assessment (MOCA) testet die visuell-räumliche sowie Exekutivfunktion, das Benennen, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Sprache, die Abstraktionsfähigkeit, die Erinnerung sowie die Orientierung. Minimal sind 0 Punkte und maximal 30 Punkte zu erreichen. Bei 26 oder mehr Punkten liegt definitionsgemäß ein normales Testergebnis vor.

Die verwendeten Fragebögen sowie der verwendete MOCA-Test finden sich im Anhang.

Die initiale GCS, Hunt und Hess Grad sowie Fisher-Grad wurde bei allen 29 Patientinnen und Patienten bestimmt und in die Auswertung mit einbezogen.

Das telefonische Follow-up nach 6 Wochen zur Bestimmung des mRS und GOSE konnte ebenfalls bei allen SAB-Patienten durchgeführt werden.

20 der 29 SAB-Patienten konnten nach 6 Monaten in die Universitätsmedizin Mainz einbestellen werden, sodass mRS und GOSE erhoben sowie zusätzlich der MOCA-Test durchgeführt werden konnte. Bei den restlichen 9 Patienten war die Einbestellung in die Klinik nicht möglich. Gründe hierfür waren: Tod (4 Patienten), fehlende Erreichbarkeit sowie Weigerung oder Unfähigkeit des Patienten, in die Klinik zu kommen, entweder aufgrund räumlicher Trennung oder schlechter gesundheitlicher Situation (5 Patienten). Bei diesen 5 Patienten, konnte in 2 Fällen schließlich doch noch ein telefonisches Follow-up durchgeführt und der mRS und GOSE bestimmt werden.

3.5 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bilden 31 Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer der folgenden neurochirurgischer Erkrankung in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden: Akustikusneurinom, Meningeom, anaplastisches Astrozytom, Kraniopharyngeom, Hämangioblastom, Gliose, Xanthoastrozytom, Kavernom, Normaldruckhydrocephalus, Meningeomatosis, Kraniotomie-Defekt, iatrogene M. rectus medialis Verletzung, sowie maligne intrakranielle Hypertension. Bei ihnen wurde einmalig während des neurochirurgischen Eingriffs nach Eröffnung der Dura mater Liquor abgenommen. Zusammen mit dem am gleichen Tag abgenommenen Blut wurde mit dem Liquor nach dem gleichen Schema wie bei den SAB-Patienten verfahren (siehe oben).

3.6 Statistik

Zur Erfassung der Patientendaten und Messergebnisse wurde zunächst das Programm Excel der Firma Microsoft, Redmond, USA verwendet. Anschließend wurden die gesammelten Daten in das Programm IBM SPSS Statistics für Windows der Softwarefirma IBM (Armonk, New York, USA, Version 26) eingefügt. IBM SPSS Statistics ermöglicht statistische Analysen, die Auswertung der Daten mithilfe deskriptiver Statistik sowie die Erstellung von Diagrammen.

Vor der Datenanalyse wurden die gemessenen Antioxidantien auf starke Ausreißer hin überprüft. Dazu wurden Boxplots für jedes Antioxidans für jeden Messtag (0/1, 3, 7, 10) und

jeweils für SAB-Patienten und Kontrollen getrennt erstellt und alle Werte, die über oder unter der 3-fachen Standardabweichung lagen (Extremwerte) aussortiert. So fielen insgesamt 15 einzelne Werte aus der Bestimmung. Die meisten Extremwerte gab es bei der Bestimmung des TAS L (7) und der SOD L (5). Aufgrund der schwierigen Bestimmung der Antioxidantien handelt es sich höchst wahrscheinlich um vereinzelte Messfehler, die die Auswertung unangemessen verzerrt hätten.

Ebenfalls wurde überprüft, ob die Daten normalverteilt sind und sich damit für die angewendeten statistischen Verfahren eignen.

Als signifikant wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Von SPSS ausgegebene P-Werte wurden auf 2 Nachkommastellen gerundet. Alle anderen Zahlen wurden auf 4 relevante Zahlen gerundet.

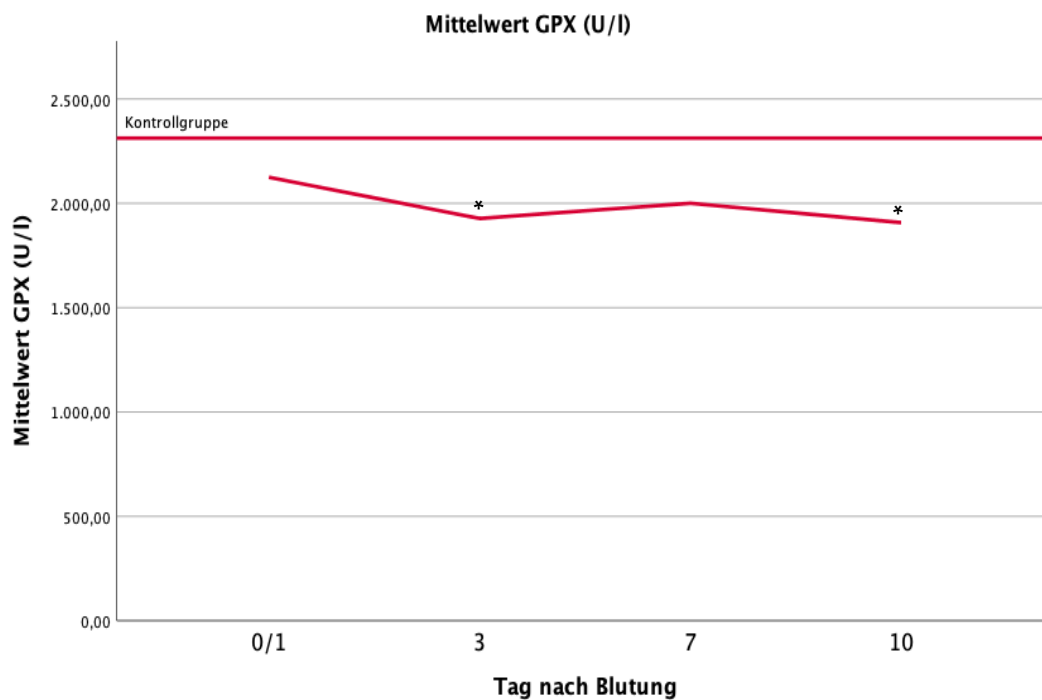
4. Ergebnisse

4.1 Hauptfragestellung

Um den Verlauf der Antioxidantien über 10 Tage darzustellen, wurden die Mittelwerte aus den einzelnen Abnahmetagen gebildet und jeweils mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe verglichen.

Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

4.1.1 Glutathion-Peroxidase (GPX) im Serum



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 8: Vergleich der GPX-Mittelwerte der SAB-Patienten mit Kontrollgruppe

4. Ergebnisse

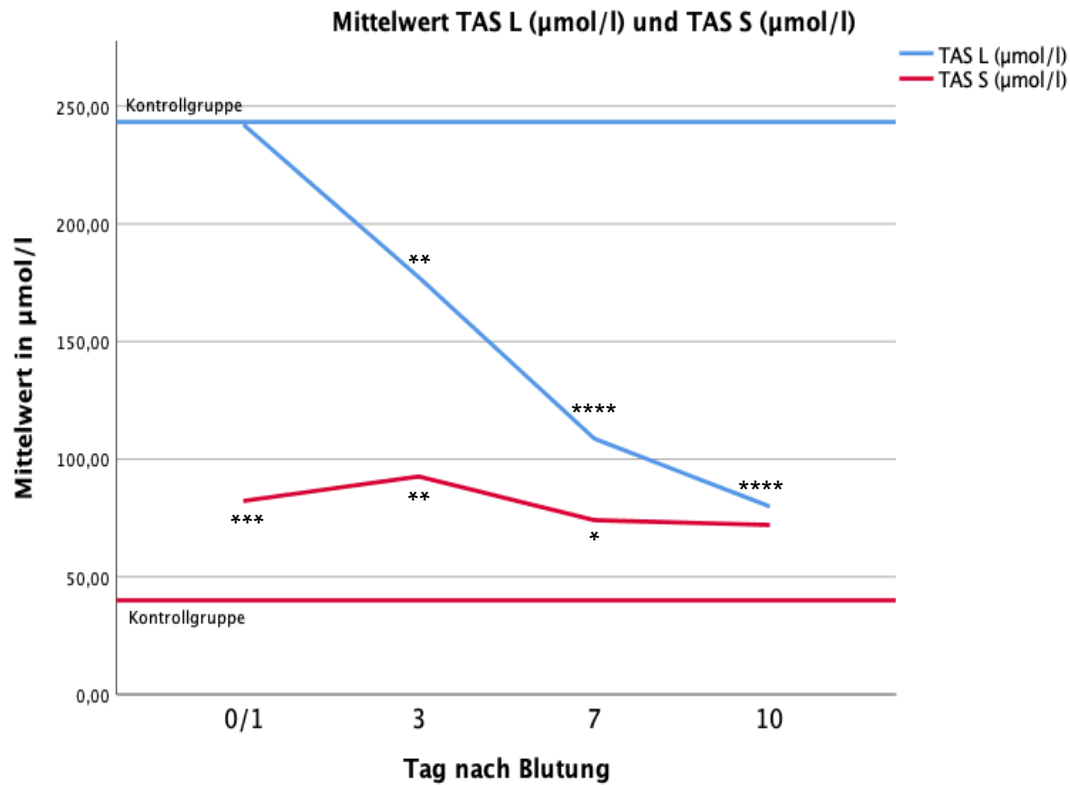
		Anzahl der vorhandenen Messwerte	Zahl der entfernten Extremwerte	Mittelwert	Standardabweichung
GPX 1	SAB	27	0	2125	534,8
	Kontrolle	29	0	2313	695,9
GPX 3	SAB	23	0	1927	592,4
	Kontrolle	29	0	2313	695,9
GPX 7	SAB	18	0	2000	502,7
	Kontrolle	29	0	2313	695,9
GPX 10	SAB	15	0	1908	392,4
	Kontrolle	29	0	2313	695,9

t-Test für Mittelwertvergleiche GPX SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
GPX 1	0,26	188,2	-143,3	519,6
GPX 3	0,04	385,3	19,40	751,1
GPX 7	0,082	312,3	-41,11	665,7
GPX 10	0,018	405,1	73,62	736,6

Für die Glutathion-Peroxidase (GPX) im Serum zeigt sich, dass die GPX-Werte im Mittel unter den Werten der Kontrollgruppe liegen. Signifikante Unterschiede gibt es an den Tagen 3 und 10 (siehe Abbildung 5).

4.1.2 Gesamter antioxidativer Status (TAS) im Liquor und im Serum



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 9: Vergleich der TAS-L und TAS-S-Mittelwerte der SAB-Patienten mit Kontrollgruppe

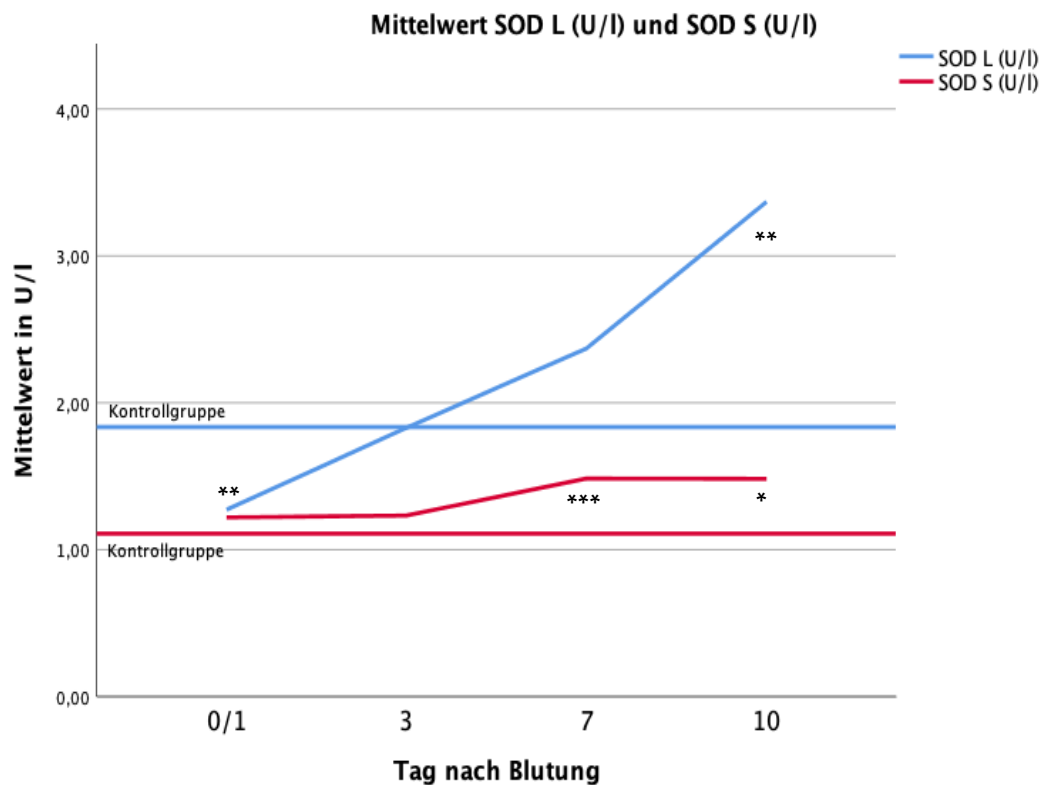
		Anzahl der vorhandenen Messwerte	Zahl der entfernten Extremwerte	Mittelwert	Standardabweichung
TAS 1 L	SAB	25	4	249,4	50,97
	Kontrolle	26	3	243,3	59,11
TAS 3 L	SAB	24	0	177,3	85,35
	Kontrolle	26	3	243,3	59,11
TAS 7 L	SAB	19	0	108,7	103,9
	Kontrolle	26	3	243,3	59,11
TAS 10 L	SAB	14	0	79,87	96,68
	Kontrolle	26	3	243,3	59,11
TAS 1 S	SAB	29	0	80,54	48,36
	Kontrolle	29	0	40,01	31,39
TAS 3 S	SAB	24	0	92,64	68,58
	Kontrolle	29	0	40,01	31,39
TAS 7 S	SAB	19	0	74,07	54,95
	Kontrolle	29	0	40,01	31,39
TAS 10 S	SAB	15	0	67,30	59,22
	Kontrolle	29	0	40,01	31,39

t-Test für Mittelwertvergleiche TAS SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
TAS 1 L	0,69	-6,128	-37,24	24,98
TAS 3 L	0,003	66,01	23,73	108,3
TAS 7 L	< 0,0001	134,6	80,14	189,0
TAS 10 L	< 0,0001	163,4	104,1	222,8
TAS 1 S	0,0004	-40,53	-61,98	-19,08
TAS 3 S	0,002	-52,63	-83,56	-21,70
TAS 7 S	0,02	-34,06	-62,62	-5,495
TAS 10 S	0,11	-27,29	-61,64	7,073

Für den gesamten antioxidativen Status (TAS) zeigen sich im Liquor signifikante Unterschiede an den Tagen 3, 7 und 10. Die antioxidative Kapazität nimmt kontinuierlich ab. Im Serum liegt der TAS über den Werten der Kontrollgruppe. An den Tagen 0/1, 3 und 7 ist dies signifikant (siehe Abbildung 6).

4.1.3 Superoxiddismutase (SOD) im Liquor und im Serum



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 10: Vergleich der SOD-L und SOD-S-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe

4. Ergebnisse

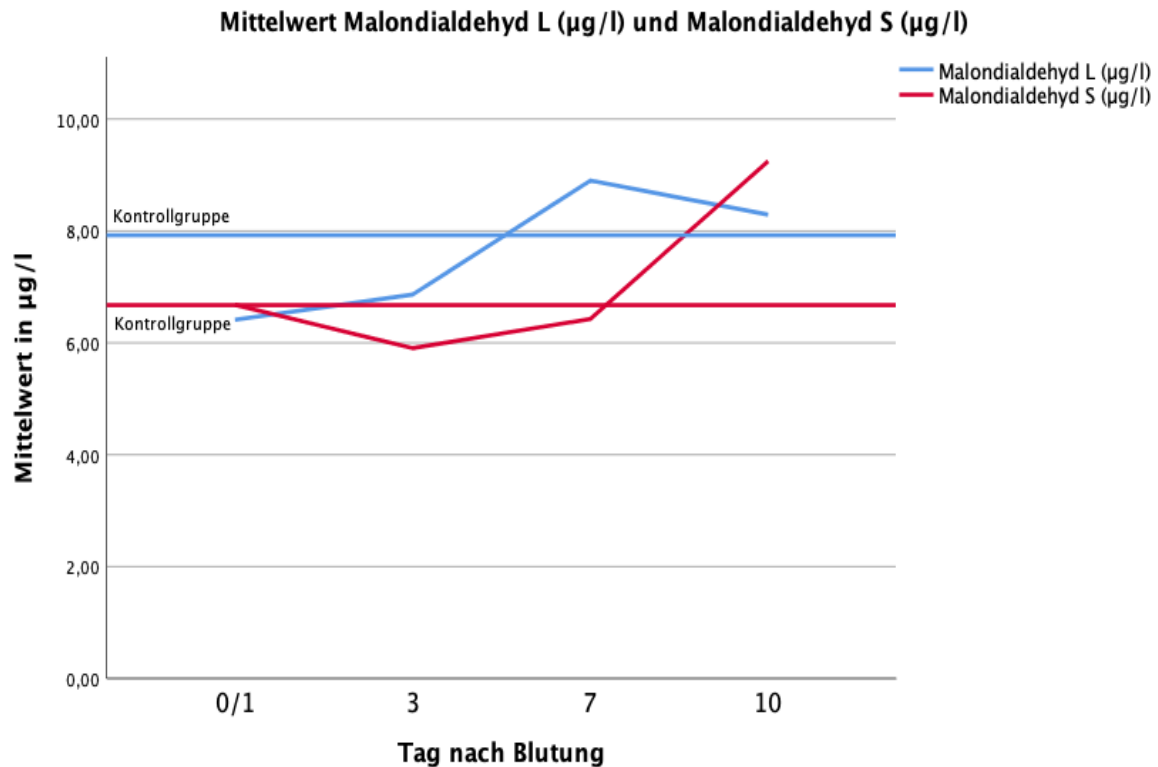
		Anzahl der vorhandenen Messwerte	Zahl der entfernten Extremwerte	Mittelwert	Standardabweichung
SOD 1 L	SAB	27	2	1,294	0,5491
	Kontrolle	30	0	1,835	0,9392
SOD 3 L	SAB	23	1	1,892	0,9111
	Kontrolle	30	0	1,835	0,9392
SOD 7 L	SAB	18	1	2,371	1,285
	Kontrolle	30	0	1,835	0,9392
SOD 10 L	SAB	14	0	3,369	1,790
	Kontrolle	30	0	1,835	0,9392
SOD 1 S	SAB	28	1	1,223	0,3586
	Kontrolle	29	1	1,110	0,2681
SOD 3 S	SAB	23	1	1,246	0,3251
	Kontrolle	29	1	1,110	0,2681
SOD 7 S	SAB	19	0	1,521	0,4037
	Kontrolle	29	1	1,110	0,2681
SOD 10 S	SAB	15	0	1,449	0,5266
	Kontrolle	29	1	1,110	0,2681

t-Test für Mittelwertvergleiche SOD SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
SOD 1 L	0,01	0,5409	0,1358	0,9460
SOD 3 L	0,83	-0,05679	-0,5726	0,4592
SOD 7 L	0,10	-0,5356	-1,1836	0,1125
SOD 10 L	0,008	-1,534	-2,6084	-0,4588
SOD 1 S	0,18	-0,1132	-0,2809	0,0545
SOD 3 S	0,10	-0,1364	-0,3016	0,0287
SOD 7 S	0,0005	-0,4109	-0,6261	-0,1956
SOD 10 S	0,03	-0,3390	-0,6434	-0,0346

Für die Superoxiddismutase (SOD) zeigen sich im Liquor signifikante Unterschiede an den Tagen 0/1 und 10. Es ist eine steigende Tendenz zu erkennen. Im Serum liegen die Werte über den Kontrollwerten, an den Tagen 7 und 10 ist dies signifikant (siehe Abbildung 7).

4.1.4 Malondialdehyd im Liquor und im Serum



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 11: Vergleich der Malondialdehyd-L und Malondialdehyd-S-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe

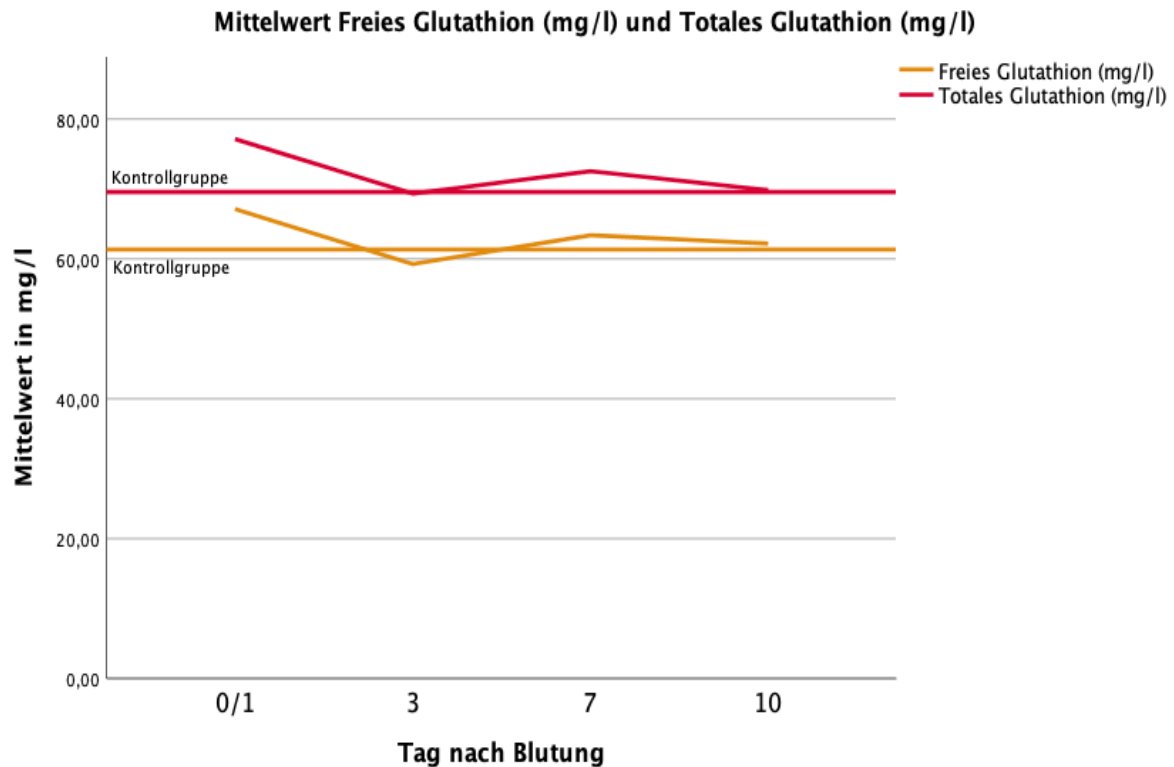
		Anzahl der vorhandenen Messwerte	Zahl der entfernten Extremwerte	Mittelwert	Standardabweichung
Malondialdehyd 1 L	SAB	29	0	6,411	2,811
	Kontrolle	30	0	7,924	3,832
Malondialdehyd 3 L	SAB	23	1	6,761	2,695
	Kontrolle	30	0	7,924	3,832
Malondialdehyd 7 L	SAB	19	0	8,901	3,784
	Kontrolle	30	0	7,924	3,832
Malondialdehyd 10 L	SAB	15	0	8,291	2,799
	Kontrolle	30	0	7,924	3,832
Malondialdehyd 1 S	SAB	29	0	6,679	2,721
	Kontrolle	30	0	6,673	3,334
Malondialdehyd 3 S	SAB	23	0	5,978	2,108
	Kontrolle	30	0	6,673	3,334
Malondialdehyd 7 S	SAB	19	0	6,426	2,381
	Kontrolle	30	0	6,673	3,334
Malondialdehyd 10 S	SAB	15	0	9,247	5,324
	Kontrolle	30	0	6,673	3,334

t-Test für Mittelwertvergleiche Malondialdehyd SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Malondialde hyd 1 L	0,09	1,513	-0,2444	3,270
Malondialde hyd 3 L	0,22	1,163	-0,7223	3,049
Malondialde hyd 7 L	0,39	-0,9769	-3,226	1,273
Malondialde hyd 10 L	0,74	-0,3670	-2,618	1,884
Malondialde hyd 1 S	0,99	-0,0059 77	-1,596	1,584
Malondialde hyd 3 S	0,39	0,6951	-0,9018	2,292
Malondialde hyd 7 S	0,78	0,2470	-1,525	2,019
Malondialde hyd 10 S	0,10	-2,573	-5,713	0,5662

Für das Malondialdehyd zeigt sich sowohl im Liquor wie auch im Serum ein uneindeutiger Verlauf. Im Liquor liegt der Mittelwert zunächst unterhalb des Mittelwertes der Kontrollgruppe, steigt anschließend an, um an Tag 10 abzufallen. Im Serum ist der Mittelwert direkt nach der Blutung erniedrigt und steigt anschließend bis an Tag 10 an. Es zeigen sich weder im Liquor noch im Serum signifikante Unterschiede (siehe Abbildung 8) zur Kontrollgruppe.

4.1.5 Freies und Totales Glutathion



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 12: Vergleich der Totales Glutathion- und Freies Glutathion-Mittelwerte SAB-Patienten mit Kontrollgruppe

		Anzahl der vorhandenen Messwerte	Zahl der entfernten Extremwerte	Mittelwert	Standardabweichung
Totales Glutathion 1	SAB	28	0	77,13	27,77
	Kontrolle	29	0	69,57	25,82
Totales Glutathion 3	SAB	23	0	69,33	28,28
	Kontrolle	29	0	69,57	25,82
Totales Glutathion 7	SAB	17	0	72,55	22,55
	Kontrolle	29	0	69,57	25,82
Totales Glutathion 10	SAB	14	0	69,83	24,24
	Kontrolle	29	0	69,57	25,82
Freies Glutathion 1	SAB	28	0	67,13	28,47
	Kontrolle	29	0	61,34	30,60
Freies Glutathion 3	SAB	23	0	59,26	27,93
	Kontrolle	29	0	61,34	30,60
Freies Glutathion 7	SAB	17	0	63,39	24,06
	Kontrolle	29	0	61,34	30,60
Freies Glutathion 10	SAB	14	0	62,19	25,88
	Kontrolle	29	0	61,34	30,60

t-Test für Mittelwertvergleiche Glutathion SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Totales Glutathion 1	0,29	-7,566	-21,79	6,660
Totales Glutathion 3	0,98	0,2304	-14,87	15,33
Totales Glutathion 7	0,69	-2,986	-18,18	12,21
Totales Glutathion 10	0,98	-0,2634	-16,91	16,38
Freies Glutathion 1	0,46	-5,786	-21,49	9,916
Freies Glutathion 3	0,80	2,083	-14,44	18,60
Freies Glutathion 7	0,82	-2,047	-19,53	15,44
Freies Glutathion 10	0,93	-0,8468	-20,03	18,34

Die Auswertung der Mittelwerte des Totalen und freien Glutathion im Serum ergab im Vergleich zu der Kontrollgruppe ebenfalls keine eindeutig unterschiedlichen Ergebnisse. Die Höhe der Glutathionwerte waren über den gesamten Untersuchungszeitraum von 10 Tagen annähernd identisch zu der Kontrollgruppe. Wie bei Malondialdehyd zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 9).

4.2 Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Antioxidantien über alle Tage zusammengefasst

Außerdem wurden nicht nur die einzelnen Abnahmetage mit den Kontrollen verglichen, sondern auch alle Abnahmetage der jeweiligen Antioxidantien zusammengefasst mit den Werten der Kontrollgruppe verglichen. Hier zeigt sich, dass nur die GPX, der TAS L, der TAS S und der SOD S insgesamt unterschiedlich zu der Kontrolle sind.

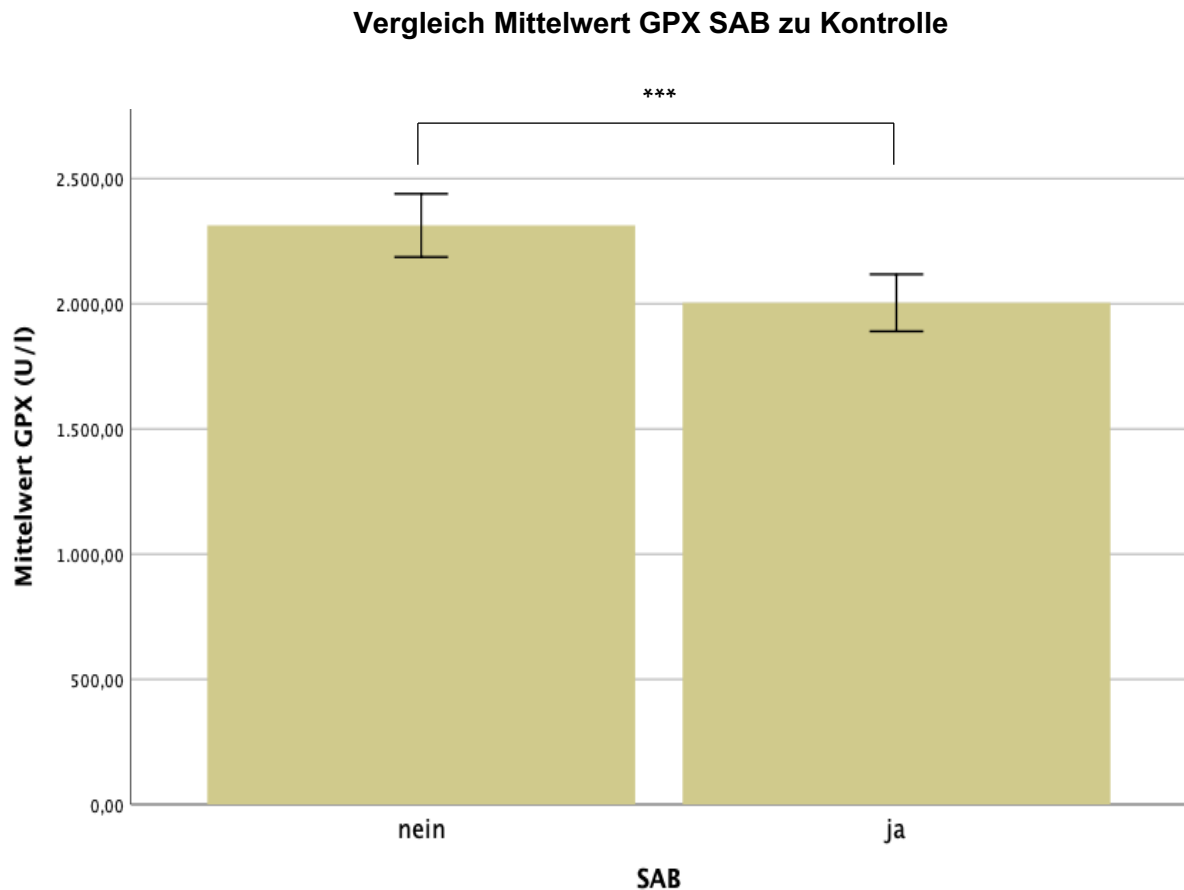
Zusammenfassung aller Mittelwertvergleiche:

		Mittelwert	Standard- abweichung
GPX	SAB	2004	521,2
	Kontrolle	2313	686,8
TAS S	SAB	80,18	57,47
	Kontrolle	40,01	30,98
TAS L	SAB	165,5	104,77
	Kontrolle	243,3	58,24
SOD S	SAB	1,336	0,4082
	Kontrolle	1,110	0,2645
SOD L	SAB	2,052	1,305
	Kontrolle	1,835	0,9273
Malondialdehyd S	SAB	6,884	3,275
	Kontrolle	6,673	3,292
Malondialdehyd L	SAB	7,382	3,145
	Kontrolle	7,924	3,784
Totales Glutathion	SAB	72,75	26,09
	Kontrolle	69,57	25,48
Freies Glutathion	SAB	63,30	26,72
	Kontrolle	61,34	30,20

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
GPX	0,0004	308,9	140,0	477,9
TAS S	< 0,0001	-40,17	-53,63	-26,71
TAS L	< 0,0001	77,81	52,40	103,2
SOD S	< 0,0001	-0,2259	-0,3260	-0,1257
SOD L	0,20	-0,2172	-0,5478	0,1134
Malondialdehyd S	0,65	-0,2104	-1,125	0,7046
Malondialdehyd L	0,28	0,5413	-0,4424	1,525
Totales Glutathion	0,39	-3,183	-10,50	4,139
Freies Glutathion	0,64	-1,961	-10,16	6,237

Diese Ergebnisse zeigen, dass vor allem die Glutathion-Peroxidase (GPX), der gesamte antioxidative Status im Liquor und Serum (TAS L und TAS S) sowie die Superoxiddismutase im Serum (SOD S) von SAB-Patienten Unterschiede in den ersten 10 Tagen nach der Blutung im Vergleich zu den Kontrollpatienten aufweisen. Zusätzlich wurde bei der weiteren Analyse die Superoxiddismutase im Liquor mit einbezogen, da hier ein Anstieg über die Zeit zu erkennen ist.

Die Auswertung konzentriert sich deshalb im Folgenden auf diese 5 Antioxidantien. Die 4 signifikant unterschiedlichen Antioxidanzien sind im Folgenden graphisch dargestellt.



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 13: Vergleich des GPX-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst

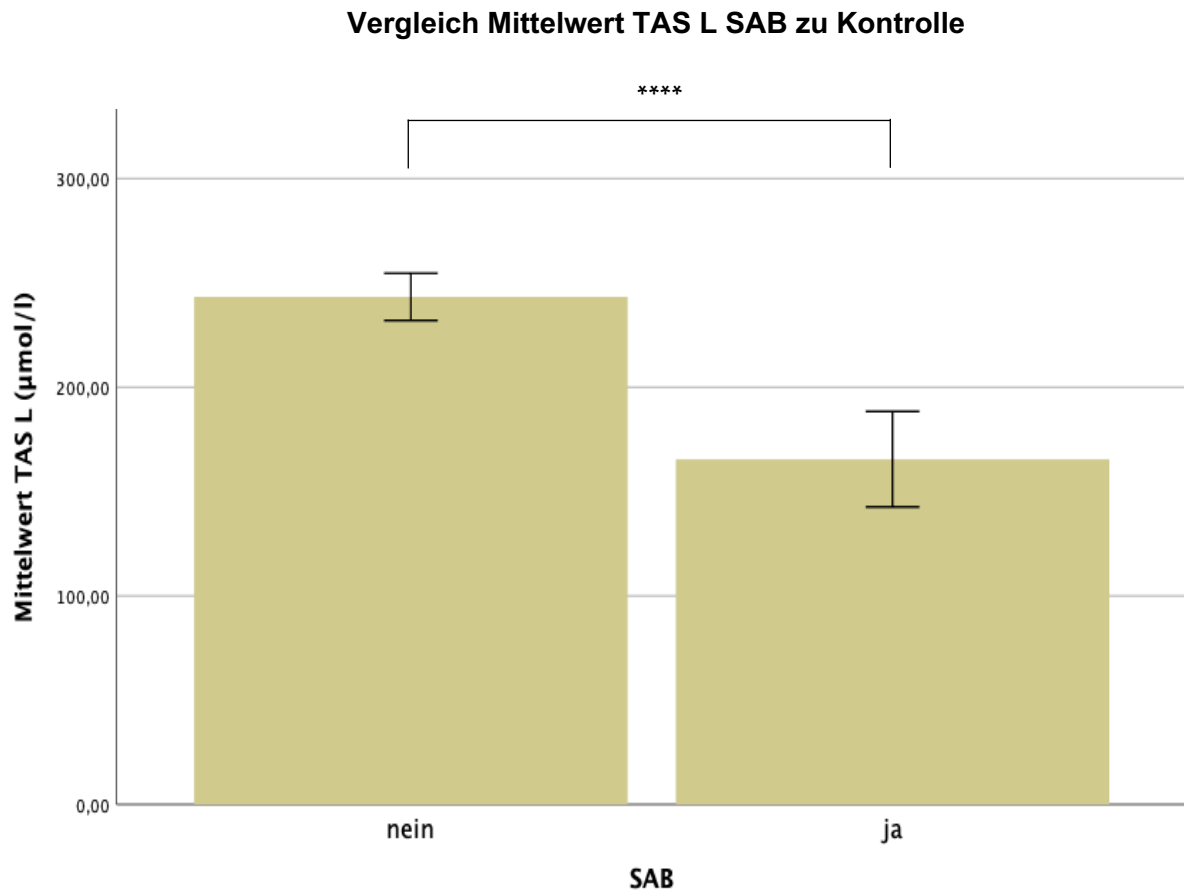
Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
GPX	SAB	2003	521,2	57,21
	Kontrolle	2313	686,8	63,76

t-Test für Mittelwertvergleiche GPX SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
GPX	0,0004	308,9	140,0	477,9

Wie auch aus Abbildung 5 zu erkennen sind die GPX-Werte im Serum bei den SAB-Patienten niedriger als bei den Kontrollpatienten (p < 0,001).



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 14: Vergleich des TAS-L-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst

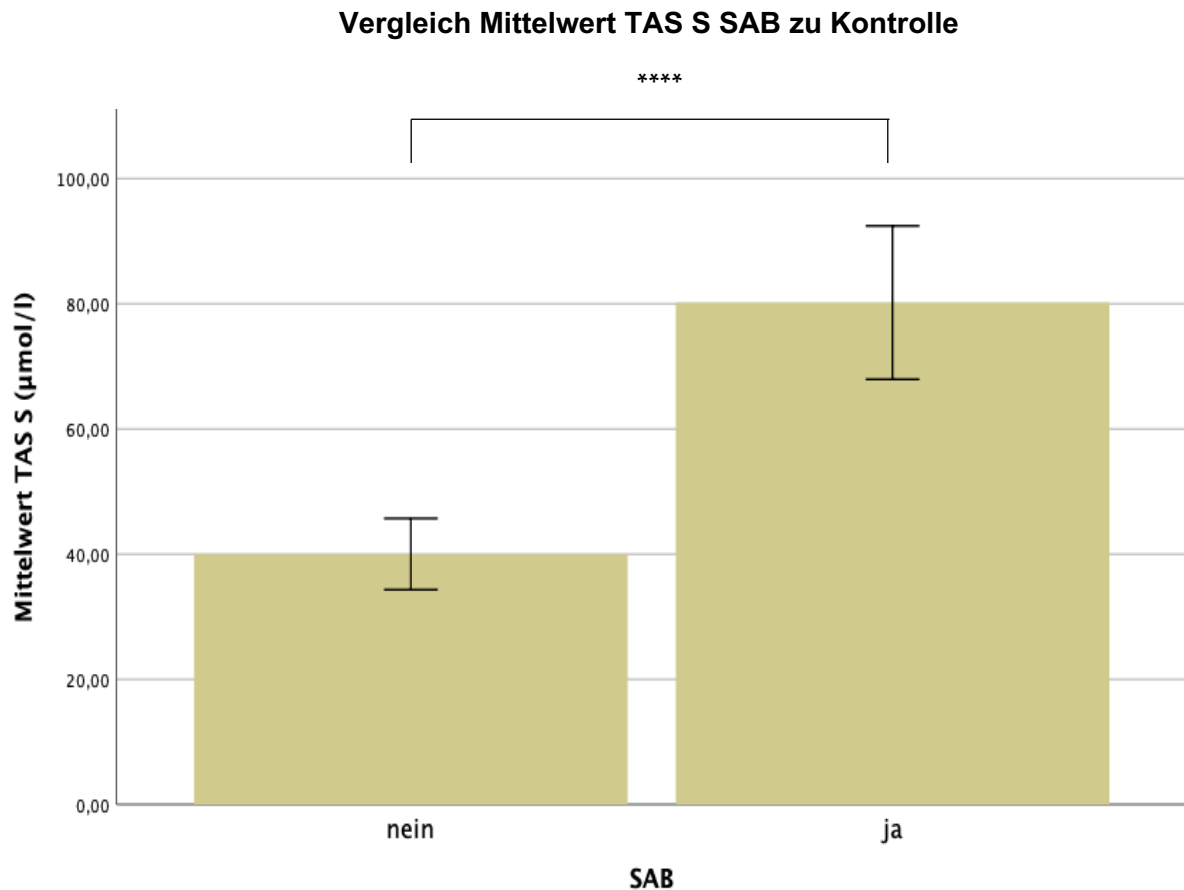
Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
TAS L	SAB	165,5	104,8	11,50
	Kontrolle	243,3	58,24	5,711

t-Test für Mittelwertvergleiche TAS L SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p- Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
TAS L	< 0,0001	77,81	52,40	103,2

Der gesamte antioxidative Status im Liquor ist bei SAB-Patienten niedriger als bei den Kontrollpatienten (p < 0,0001). Dies liegt vor allem an dem deutlichen Abfall im Verlauf der 10 Tage (siehe Abbildung 6).



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 15: Vergleich des TAS-S-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst

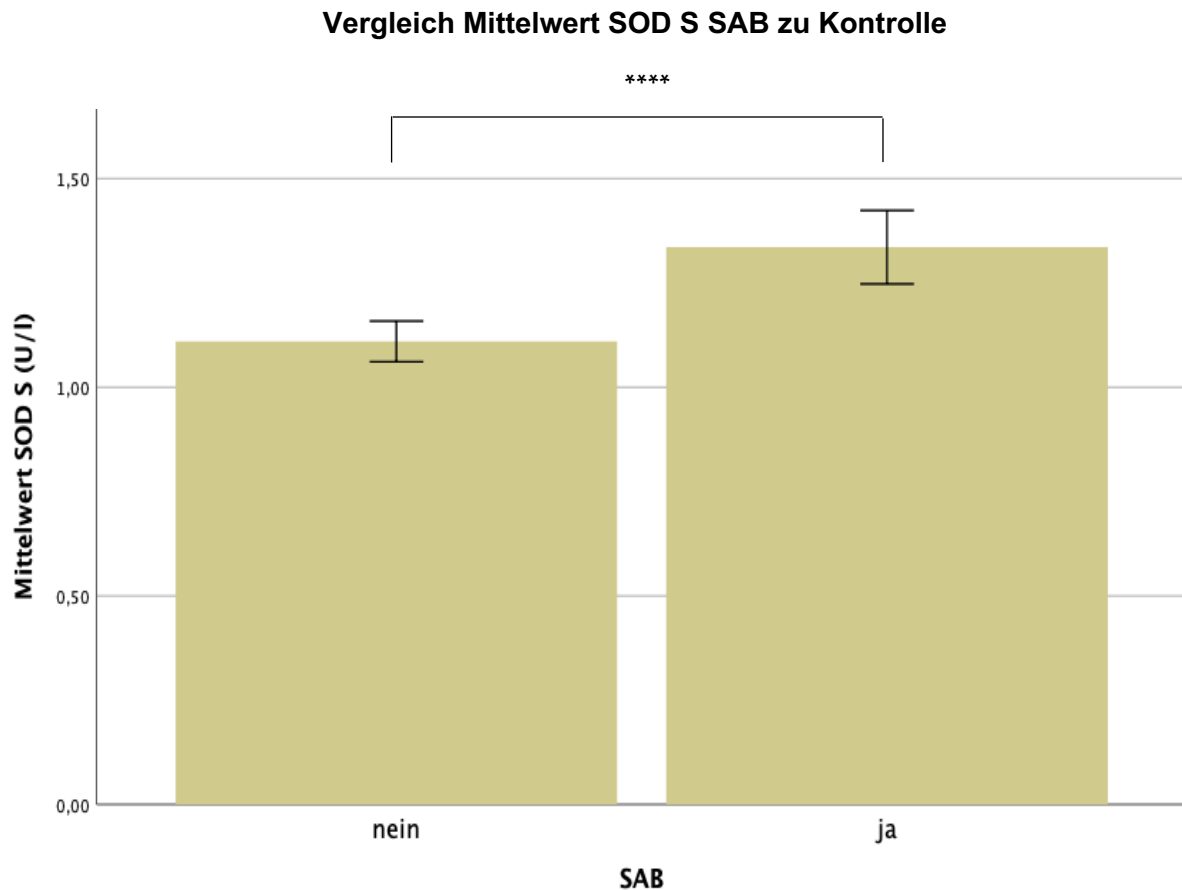
Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler
TAS S	SAB	80,18	57,47	6,161
	Kontrolle	40,01	30,98	2,876

t-Test für Mittelwertvergleiche TAS S SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
TAS S	< 0,0001	-40,17	-53,63	-26,71

Der gesamte antioxidative Status im Serum der SAB-Patienten ist über den gesamten Verlauf höher als bei den Kontrollpatienten (siehe Abbildung 6). Beim Vergleich der Mittelwerte ergibt sich ein signifikanter Unterschied (p < 0,0001).



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

Abbildung 16: Vergleich des SOD-S-Mittelwertes der SAB-Patienten mit der Kontrollgruppe über alle Tage zusammengefasst

Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
SOD S	SAB	1,336	0,4082	0,04427
	Kontrolle	1,110	0,2645	0,02456

t-Test für Mittelwertvergleiche TAS S SAB zu Kontrolle

	Signifikanz p- Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
SOD S	< 0,0001	-0,2259	-0,3260	-0,1257

Der Mittelwert aus den SOD S Messungen liegt bei den SAB-Patienten an allen 4 Abnahmetagen höher als bei den Kontrollpatienten (siehe auch Abbildung 7). Der Unterschied ist hier ebenfalls signifikant, wenn man alle Abnahmetage zusammenfasst (p < 0,0001).

4.3 Nebenfragestellungen

4.3.1 Antioxidantien Verglichen mit dem Outcome

Da, wie in Abschnitt 4.2 erläutert, vor allem die Antioxidantien GPX, TAS L, TAS S, SOD S und SOD L Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen aufweisen, werden im Folgenden auch nur diese 5 Antioxidantien herangezogen, wenn es um den Vergleich der Höhe des Antioxidantienstatus mit der Morphologie der SAB und dem Outcome der SAB-Patienten geht. Die Morphologie einer SAB wird gut durch die Fisher-Skala beschrieben (siehe Tabelle 4). Von den 29 SAB-Patienten hatte kein Patient eine Grad 1, eine Patientin eine Grad 2, neun Patient/innen eine Grad 3 und 19 eine Grad 4 Blutung.

Als Eingangsparameter wurden der Fisher-Score, der initiale GCS und der Hunt und Hess, als Outcome-Parameter der mRS und GOSE nach 6 Wochen (mRS6W, GOSE6W), sowie mRS, GOSE und MOCA nach 6 Monaten (mRS6M, GOSE6M, MOCA6M) definiert. Es wurde mittels einfacher linearer Regressionsanalyse (ANOVA) untersucht, ob sich von jeweils einem der 5 Antioxidantien (GPX, TAS L, TAS S, SOD S und SOD L) auf einen der Eingangsparameter bzw. Outcome-Parameter schließen lässt.

Zusammenfassung aller Regressionsanalysen (ANOVA) Antioxidanz Eingangsparametern (Fisher-Skala, Hunt und Hess, GCS) und zu Outcome-Parametern (mRS 6W, GOSE 6W, mRS 6M, GOSE 6M, MOCA 6M)

Antioxidans	Eingangsparameter	R	R-Quadrat	p-Wert
GPX	Fisher-Skala	0,210	0,0442	0,06
GPX	Hunt und Hess	0,317	0,1003	0,004
GPX	GCS	0,069	0,0048	0,53
TAS S	Fisher-Skala	0,109	0,0119	0,32
TAS S	Hunt und Hess	0,302	0,0913	0,004
TAS S	GCS	0,257	0,0658	0,02
TAS L	Fisher-Skala	0,032	0,0010	0,77
TAS L	Hunt und Hess	0,076	0,0058	0,49
TAS L	GCS	0,073	0,0053	0,51
SOD S	Fisher-Skala	0,020	0,0004	0,86
SOD S	Hunt und Hess	0,473	0,2237	< 0,0001
SOD S	GCS	0,455	0,2067	< 0,0001
SOD L	Fisher-Skala	0,001	<0,0001	0,99
SOD L	Hunt und Hess	0,149	0,0222	0,18
SOD L	GCS	0,139	0,0192	0,21

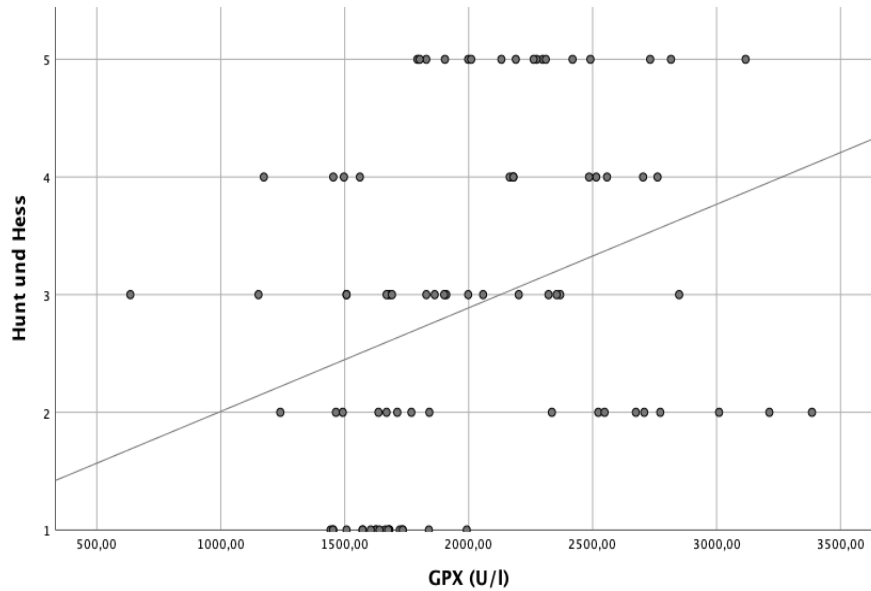
4. Ergebnisse

Antioxidans	Outcome-Parameter	R	R-Quadrat	p-Wert
GPX	mRS 6W	0,161	0,0259	0,15
GPX	GOSE 6W	0,112	0,0126	0,31
GPX	mRS 6M	0,113	0,0127	0,35
GPX	GOSE 6M	0,088	0,0077	0,47
GPX	MOCA 6M	0,203	0,0413	0,13
TAS S	mRS 6W	0,232	0,0539	0,03
TAS S	GOSE 6W	0,266	0,0705	0,01
TAS S	mRS 6M	0,302	0,0915	0,008
TAS S	GOSE 6M	0,300	0,0897	0,009
TAS S	MOCA 6M	0,115	0,0132	0,38
TAS L	mRS 6W	0,079	0,0062	0,48
TAS L	GOSE 6W	0,109	0,0118	0,33
TAS L	mRS 6M	0,008	< 0,0001	0,95
TAS L	GOSE 6M	0,004	< 0,0001	0,97
TAS L	MOCA 6M	0,235	0,0550	0,08
SOD S	mRS 6W	0,277	0,0766	0,01
SOD S	GOSE 6W	0,324	0,1049	0,003
SOD S	mRS 6M	0,350	0,1223	0,002
SOD S	GOSE 6M	0,354	0,1256	0,002
SOD S	MOCA 6M	0,194	0,0377	0,14
SOD L	mRS 6W	0,155	0,0240	0,17
SOD L	GOSE 6W	0,182	0,0332	0,10
SOD L	mRS 6M	0,073	0,0053	0,54
SOD L	GOSE 6M	0,081	0,0065	0,50
SOD L	MOCA 6M	0,300	0,0898	0,02

Es zeigt sich, dass von den 40 durchgeführten Regressionsanalysen insgesamt 14 signifikant sind. Diese sind im Folgenden graphisch dargestellt.

4.3.1.1 Graphische Darstellung signifikanter Regressionen der Glutathion-Peroxidase auf das Outcome als Streudiagramm mit Regressionsgerade:

Streudiagramm mit Regressionsgerade GPX zu Hunt und Hess



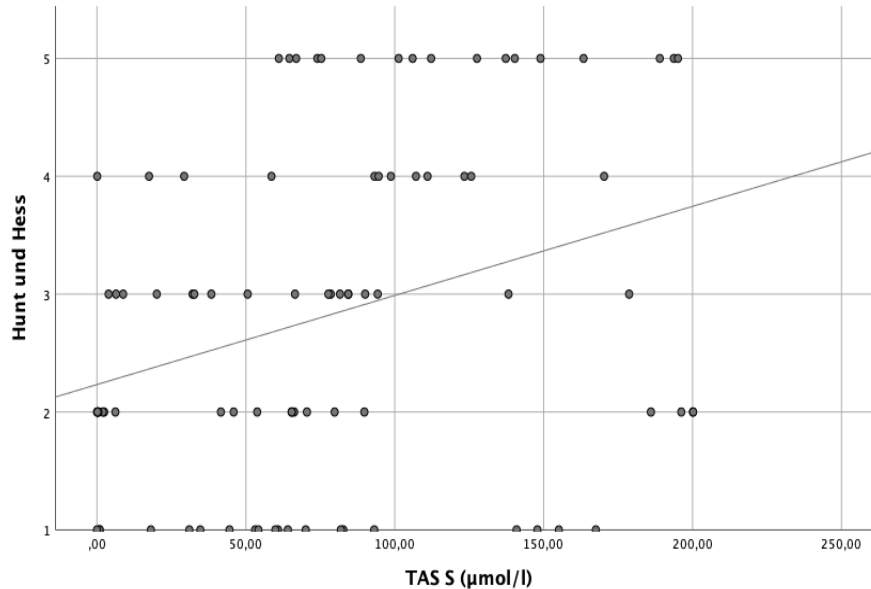
$p = 0,004$

$R = 0,317$; $R^2 = 0,100$

$n = 82$

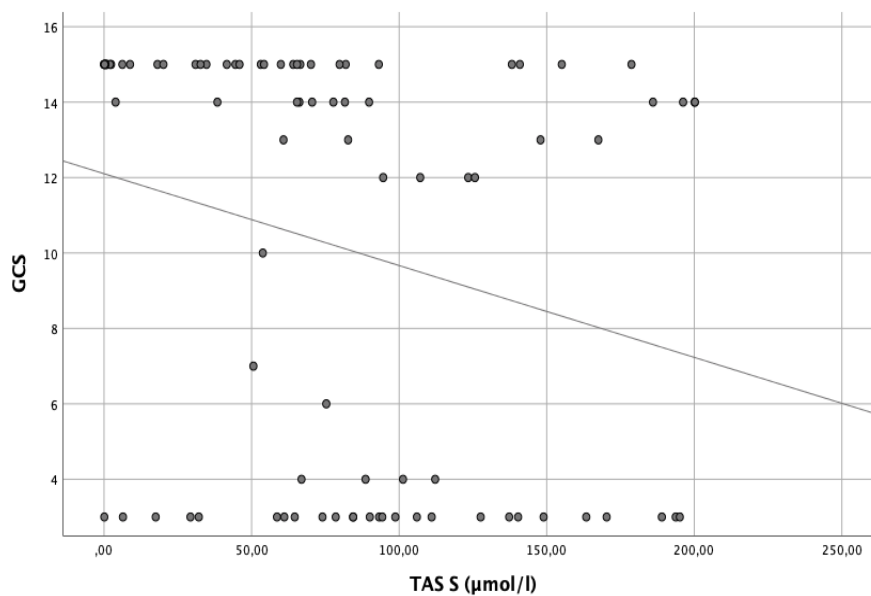
4.3.1.2 Graphische Darstellung signifikanter Regressionen des gesamten antioxidativen Status auf das Outcome als Streudiagramm mit Regressionsgerade

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu Hunt und Hess



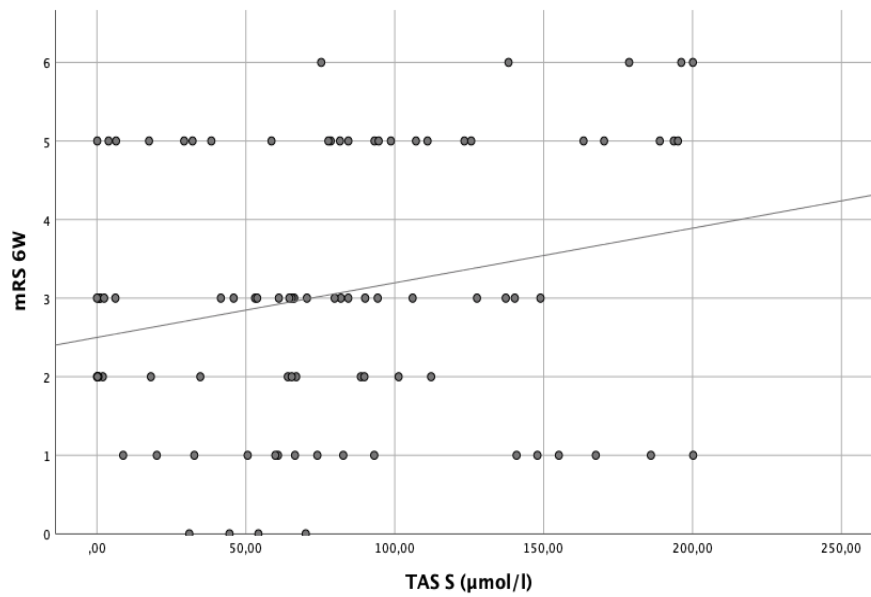
$p = 0,004$
 $R = 0,302$; $R^2 = 0,091$
 $n = 86$

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu GCS



$p = 0,0165$
 $R = -0,257$; $R^2 = 0,066$
 $n = 86$
Korrelation nach Spearman-Rho: $p = 0,0001$; $r = 0,405$

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu mRS 6W

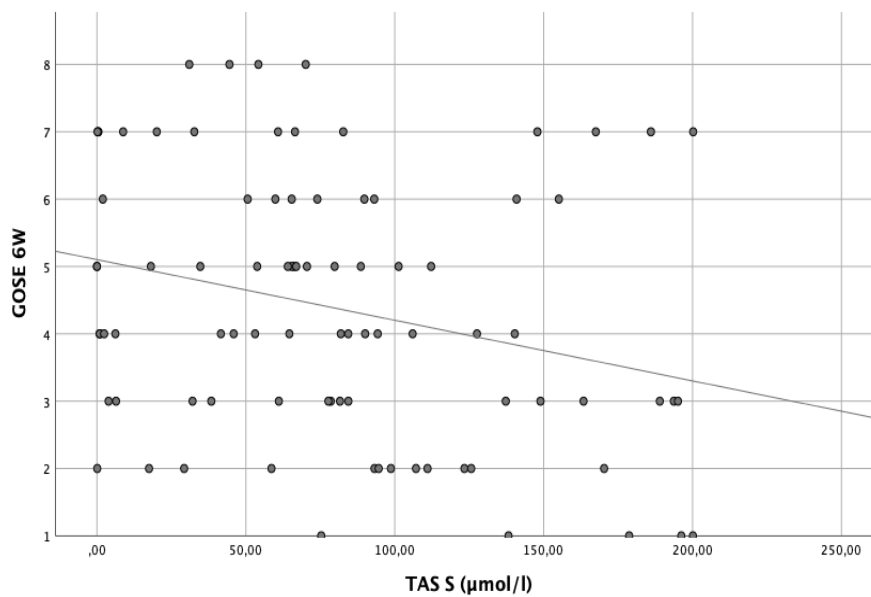


$p = 0,03$

$R = 0,232$; $R^2 = 0,054$

$n = 86$

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu GOSE 6W

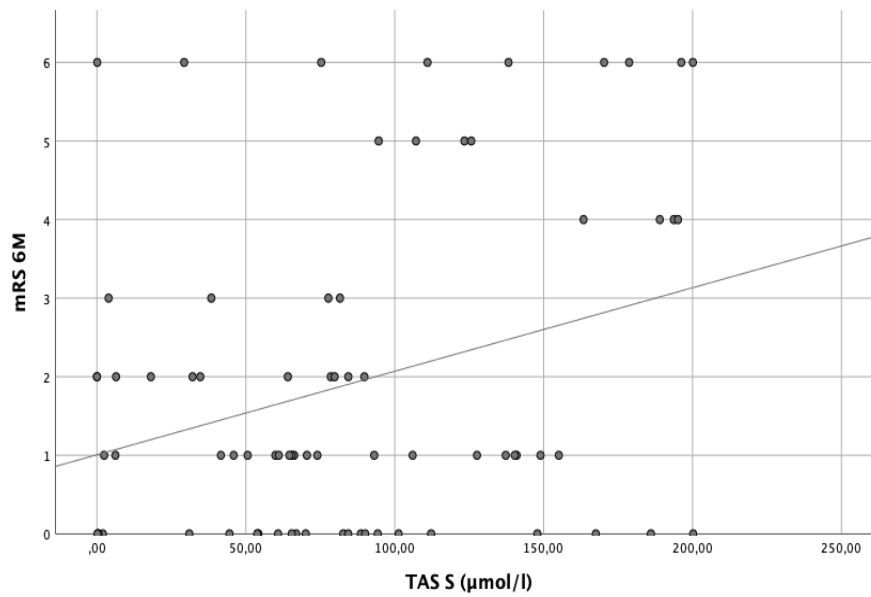


$p = 0,01$

$R = -0,266$; $R^2 = 0,070$

$n = 86$

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu mRS 6M



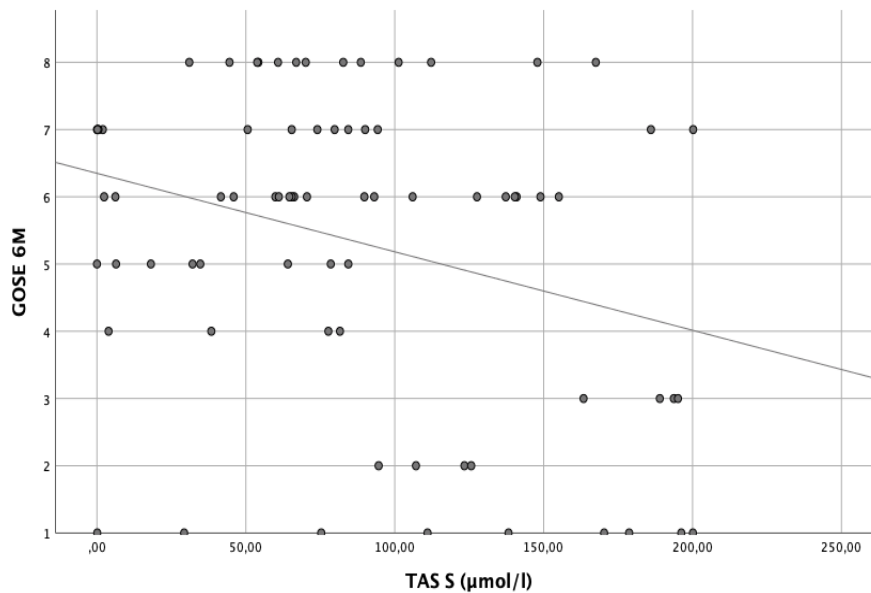
$p = 0,008$

$R = 0,302$; $R^2 = 0,091$

$n = 74$

Korrelation nach Spearman-Rho: $p = 0,09$; $r = 0,194$

Streudiagramm mit Regressionsgerade TAS S zu GOSE 6M



$p = 0,009$

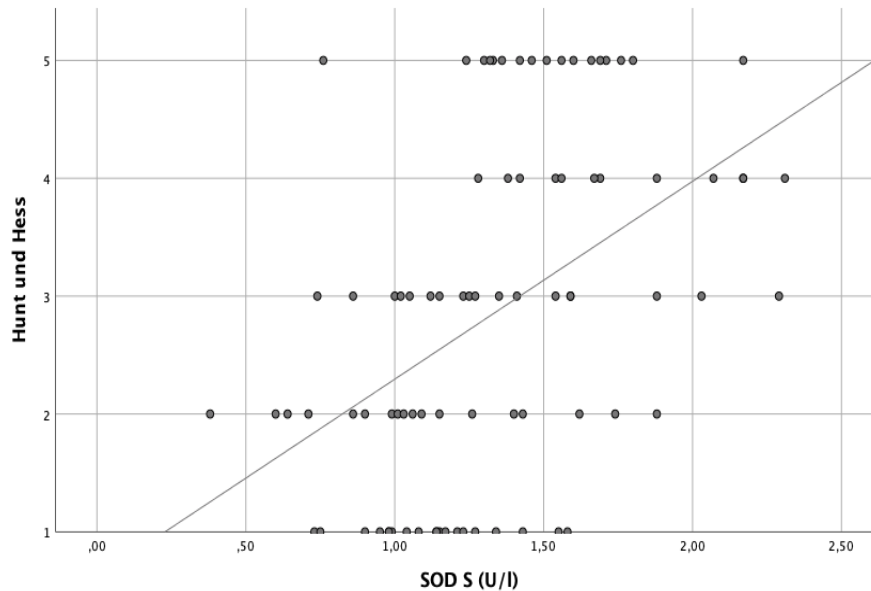
$R = -0,300$; $R^2 = 0,090$

$n = 74$

Korrelation nach Spearman-Rho: $p = 0,07$; $r = 0,210$

4.3.1.3 Graphische Darstellung signifikanter Regressionen der Superoxiddismutase auf das Outcome als Streudiagramm mit Regressionsgerade

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu Hunt und Hess

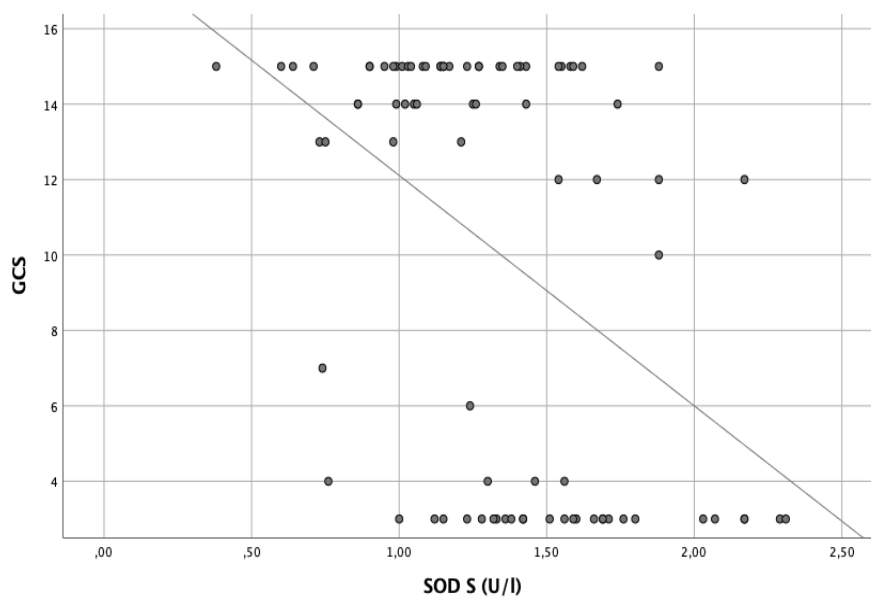


$p < 0,0001$

$R = 0,473$; $R^2 = 0,224$

$n = 84$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu GCS



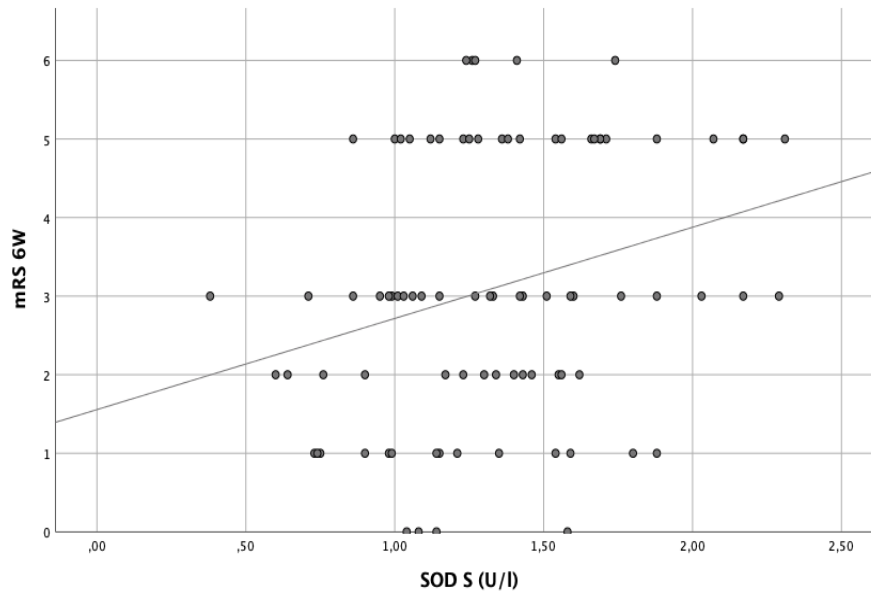
$p < 0,0001$

$R = -0,455$; $R^2 = 0,207$

$n = 84$

Korrelation nach Spearman-Rho: $p < 0,0001$; $r = 0,459$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu mRS 6W

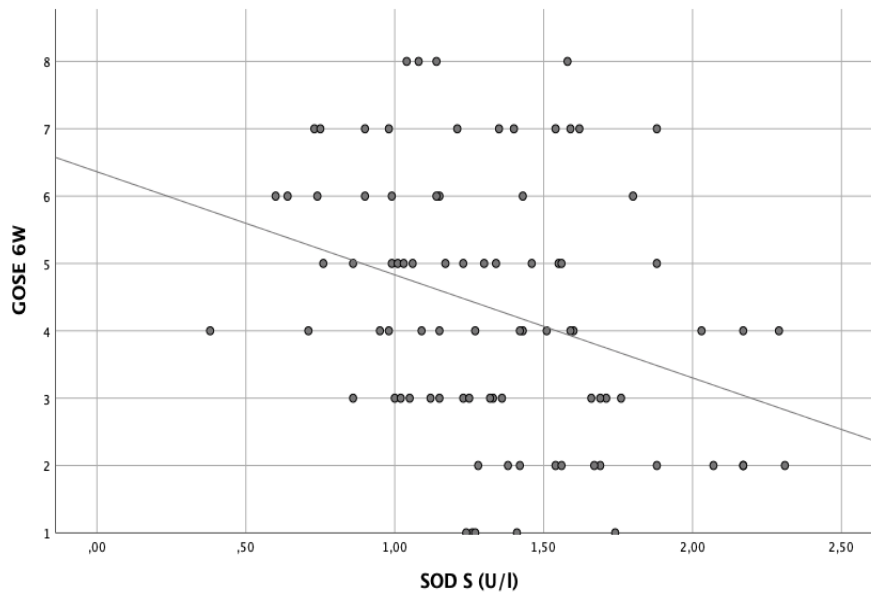


$p = 0,01$

$R = 0,277$; $R^2 = 0,077$

$n = 84$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu GOSE 6W

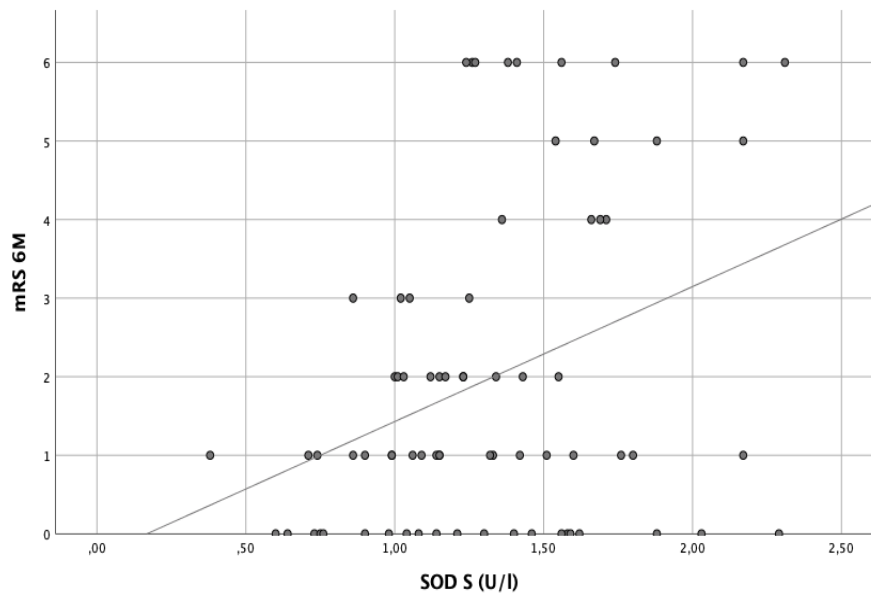


$p = 0,002$

$R = 0,324$; $R^2 = 0,105$

$n = 84$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu mRS 6M



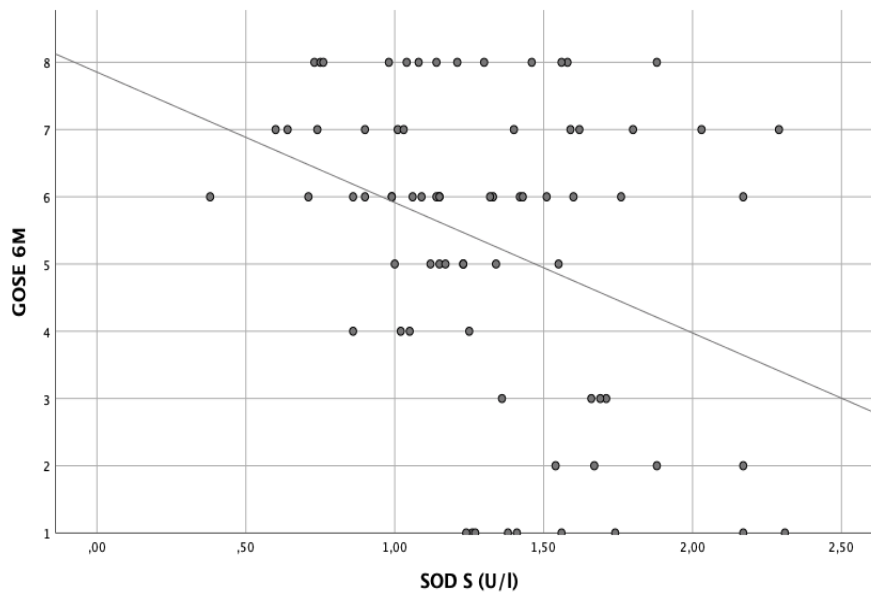
$p = 0,002$

$R = 0,350$; $R^2 = 0,122$

$n = 72$

Korrelation nach Spearman-Rho: $p = 0,02$; $r = 0,27$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD S zu GOSE 6M



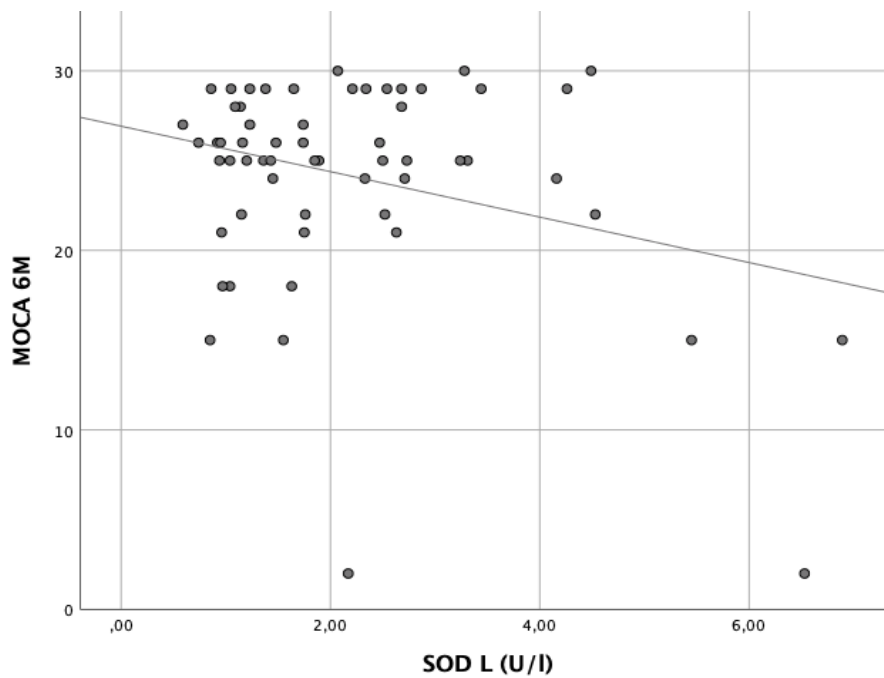
$p = 0,002$

$R = 0,354$; $R^2 = 0,126$

$n = 72$

Korrelation nach Spearman-Rho: $p = 0,008$; $r = 0,308$

Streudiagramm mit Regressionsgerade SOD L zu MOCA 6M



$p = 0,02$

$R = 0,300$; $R^2 = 0,090$

$n = 58$

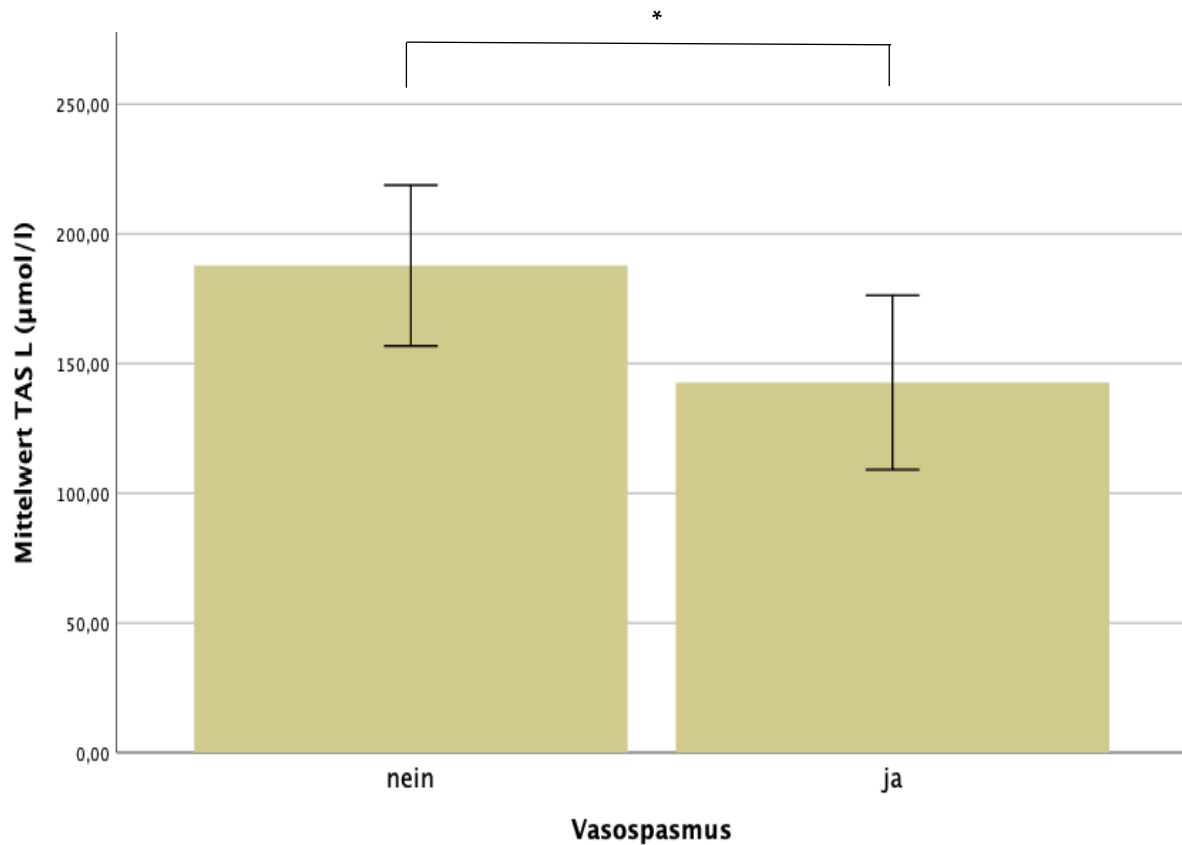
4.2.2 Antioxidanzien und Auftreten eines Vasospasmus bzw. DCI

Es wurde mittels Regressionsanalyse untersucht, ob man durch die Höhe der Antioxidantien GPX, TAS S, TAS L, oder SOD S auf das Vorhandensein eines Vasospasmus bzw. DCI schließen kann.

Antioxidans		r	R-Quadrat	p-Wert
GPX	Vasospasmus ja/nein	0,088	0,0078	0,4279
GPX	DCI ja/nein	0,140	0,0196	0,2070
TAS S	Vasospasmus ja/nein	0,053	0,0028	0,6277
TAS S	DCI ja/nein	0,046	0,0021	0,6749
TAS L	Vasospasmus ja/nein	0,216	0,0468	0,0494
TAS L	DCI ja/nein	0,011	0,0001	0,9222
SOD S	Vasospasmus ja/nein	0,224	0,0503	0,0391
SOD S	DCI ja/nein	0,140	0,0196	0,2014

Signifikante Regressionen sind im Folgenden graphisch mittels Balkendiagramm dargestellt.

Vergleich Mittelwert TAS L Vasospasmus ja/nein



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

p = 0,049

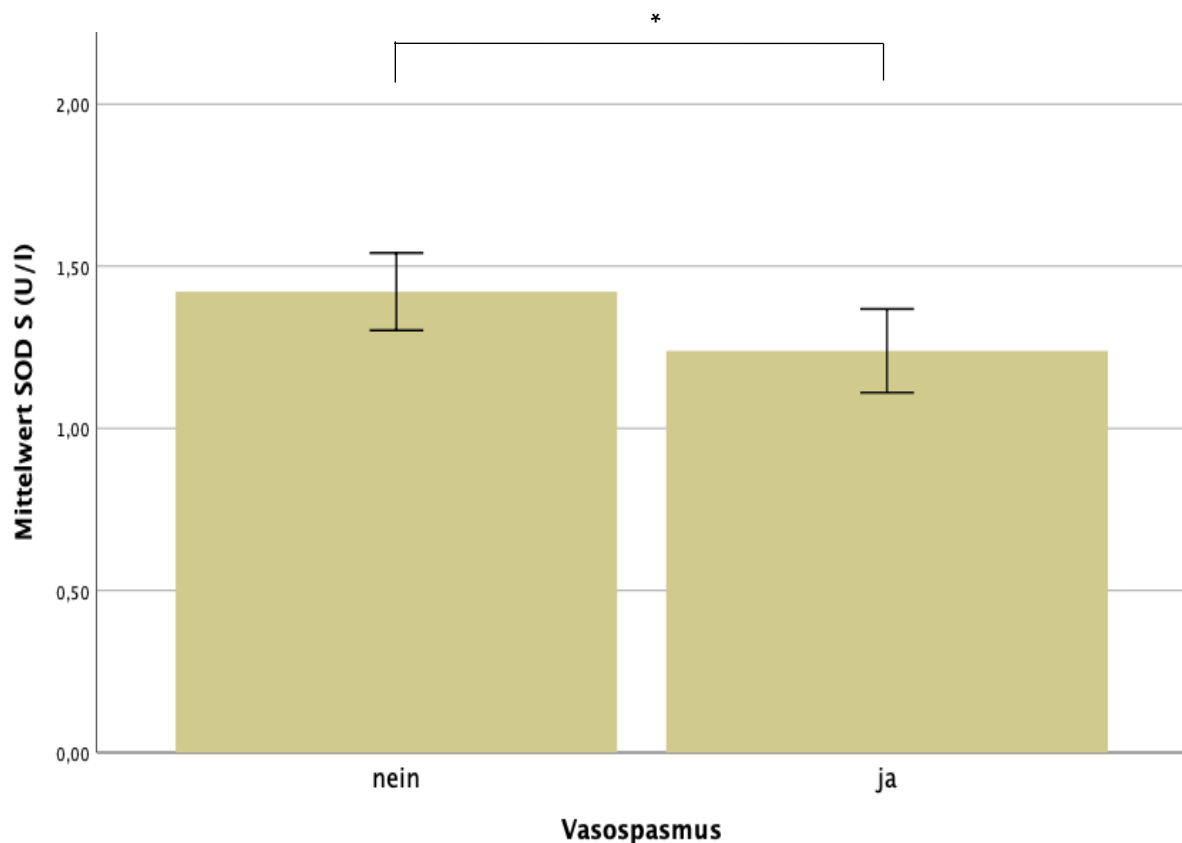
Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vasospasmus?	Ja	142,7	106,4	16,62
	Nein	187,7	99,40	15,34

t-Test für Mittelwertvergleiche TAS L Vasospasmus ja/nein

	Signifikanz p- Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
TAS L Vasospasmus	0,049	45,07	0,1157	90,03

Vergleich Mittelwert SOD S Vasospasmus ja/nein



(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001)

p = 0,0391

Die vertikalen Balken repräsentieren den Standardfehler.

		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vasospasmus?	Ja	1,239	0,4033	0,06377
	Nein	1,421	0,3974	0,05924

t-Test für Mittelwertvergleiche SOD S Vasospasmus ja/nein

	Signifikanz p- Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
SOD S Vasospasmus	0,04	0,1823	0,009375	0,3553

Wie aus den beiden obigen Abbildungen zu erkennen ist, entwickeln Patient/innen mit niedrigem TAS L oder SOD S Werten tendenziell eher einen Vasospasmus als Patient/innen mit hohen TAS L oder SOD S Werten. Von den Antioxidantien auf das Vorhandensein eines DCI zu schließen, ist nicht möglich. Patienten mit Vasospasmus hatten kein signifikant unterschiedliches Outcome im Vergleich zu Patienten ohne Vasospasmus.

5. Diskussion

In dieser klinischen Studie wurde die Konzentration von fünf verschiedenen Antioxidanzien bei Patienten mit nichttraumatischen, aneurysmatischen SABs über einen Zeitraum von 10 Tagen im Liquor und Serum erfasst und mit der Konzentration des jeweiligen Antioxidanz bei der Kontrollgruppe verglichen.

Außerdem wurde bei den Antioxidanzien, die einen Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten, untersucht, ob sich von der Höhe des jeweiligen Antioxidanz auf Eingangsparameter (Fisher-Score, initialer GCS und Hunt und Hess), oder Outcome-Parameter (mRS und GOSE nach 6 Wochen, sowie mRS, GOSE und MOCA nach 6 Monaten) schließen lässt. Schließlich wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der Antioxidantien und dem Auftreten eines Vasospasmus bzw. einer delayed cerebral ischemia (DCI) gibt.

5.1 Hauptfragestellung

Es zeigte sich, dass es bei den Antioxidanzien GPX, TAS und SOD Unterschiede in der Konzentration zwischen den Patienten mit SAB und den Kontrollpatienten gibt. Bei den Antioxidanzien Malondialdehyd und Glutathion waren keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen feststellbar.

Die Glutathion-Peroxidase (GPX) wurde nur im Serum bestimmt. Hier war im Mittel an jedem der 4 Abnahmetage eine niedrigere Konzentration feststellbar als bei der Kontrollgruppe. Umgekehrt verhielt sich die Superoxiddismutase (SOD) und der gesamte antioxidative Status (TAS) im Serum. Hier waren an allen Tagen erhöhte Konzentration im Vergleich zu der Kontrollgruppe feststellbar. Auffallend ist der rasche Abfall des gesamten antioxidativen Status im Liquor über den beobachteten Zeitraum mit deutlich signifikanten Unterschieden an den Tagen 3, 7, und 10 der jeweiligen Mittelwerte zwischen SAB-Patienten und Kontrollgruppe.

Die Superoxiddismutase an Tag 0/1 ist nach dem Blutungsereignis im Liquor der SAB-Patienten ebenfalls signifikant erniedrigt. An Tag 10 jedoch signifikant erhöht und somit teilweise unterschiedlich im Vergleich zu den Beobachtungen, die bei dem TAS gemacht wurden. Es ist kritisch anzumerken, dass bei späteren Zeitpunkten, insbesondere an Tag 10, die Messwerte von Patienten fehlen. Hier konnte häufig kein Liquor gewonnen werden, da entweder aus der EVD kein Liquor mehr zu gewinnen war, oder diese bereits entfernt wurde. Somit ist hier die Aussagekraft reduziert.

Die Daten stehen im Einklang mit vorherigen Artikeln, die die wichtige Rolle von freien Radikalen auf die EBI nach SAB unterstreichen. Obwohl viele unterschiedliche Quellen dazu

beitragen, freie Radikale zu produzieren, geht man davon aus, dass Mitochondrien und die Hämoglobin Autooxidation die wichtigsten sind [15, 82, 93, 94]. Die Unterbrechung der Atmungskette in den Mitochondrien führt zu einem Freiwerden von Superoxid-Anionen und verursacht so den Großteil der freien Radikale nach der SAB [15]. Ischämie verursacht initial eine Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration in Mitochondrien [103], in der Folge kommt es zu Schäden der mitochondrialen Membran und zum Zusammenbruch des Membranpotentials [104]. Der Organismus versucht durch vermehrte Oxidation unter vermehrtem Sauerstoffverbrauch das Membranpotential wiederherzustellen, wodurch Superoxide entstehen [15]. Diese massive Überproduktion von freien Radikale überfordert das antioxidative System und führt zu einem Ungleichgewicht zu Gunsten der freien Radikale. Oxidativer Stress und Schäden an Lipiden, Proteinen und der DNA sind die Folge. Der verzögerte Verlauf dieser Prozesse könnte den Unterschied zwischen den TAS-Spiegeln im Liquor und Serum von Patienten mit SAB erklären. Es wird vermutet, dass die Überproduktion von freien Radikale durch die Zerstörung von Mitochondrien zu einem Zusammenbruch des antioxidativen Systems, oxidativem Stress und schließlich zu einem Untergang von neuronalen Zellen führt, was das schlechte neurologische Outcome von Patienten nach SAB erklärt.

Das Auftreten von Oxy-Hämoglobin im Subarachnoidalraum ist eine andere wichtige Quelle für Superoxid-Anionen und Hydrogen-Peroxid [105]. Eisen-Hämoglobin als ein starkes Oxidanz entsteht durch die Interaktion von methHb und oxyHb. Da diese Prozesse auf den Subarachnoidalraum und damit den Liquor begrenzt sind, könnten sie den steilen Abfall des TAS im Liquor über die ersten Tage in dieser Studie erklären.

Effekte durch die Zerstörung der Mitochondrien durch zerebrale Ischämie spielen sich hauptsächlich innerhalb der ersten Stunden ab. Hier könnte der Abnahmezeitpunkt die entscheidende Rolle spielen und erklären, warum es im Serum nicht bei allen gemessenen Antioxidanzien zu einem Unterschied zur Kontrollgruppe gekommen ist. Der gewählte Abnahmezeitpunkt an Tag 1 in dieser Studie spiegelt wahrscheinlich einen Zeitpunkt wider, an dem die Hauptveränderungen im Serum bereits stattgefunden haben, aber Veränderungen im Liquor erst beginnen, deutlich zu werden [106]. Die unterschiedlichen Quellen freier Radikale im Serum verglichen mit dem Liquor erklären gut die beobachteten Unterschiede.

5.2 Nebenfragestellungen

5.2.1 Zusammenhang antioxidativer Status und neurologische Parameter

Um zu untersuchen, ob sich von der Konzentration der Antioxidanzien auf neurologische Parameter schließen lässt, wurden zunächst Eingangsparameter (Fisher-Score, initialer GCS und Hunt und Hess) und Outcome-Parameter (mRS und GOSE nach 6 Wochen, sowie mRS, GOSE und MOCA nach 6 Monaten) definiert. Als Antioxidanz wurden nur diejenigen einbezogen, welche einen Unterschied im Verlauf zu der Kontrollgruppe gezeigt hatten. Bei den Antioxidanzien Malondialdehyd im Serum und Liquor sowie bei dem totalen und freien Glutathion im Serum waren keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe vorhanden. Auf eine weitere Analyse dieser Antioxidanzien im Hinblick auf die neurologischen Parameter wurde deshalb verzichtet. Bei den Antioxidanzien GPX, TAS S, TAS L, SOD S und SOD L wurde anschließend mittels einfacher linearer Regression untersucht, ob sich auf neurologische Eingangs- bzw. Outcomeparameter schließen lässt.

Die Glutathion-Peroxidase zeigt lediglich eine signifikante Korrelation, nämlich zwischen einer erhöhten GPX Konzentration und einem erhöhten Hunt und Hess Score.

Bei dem gesamten antioxidativen Status im Serum und dem neurologischen Status lässt sich schließen, dass eine erhöhte antioxidative Kapazität mit einem schlechten neurologischen Status assoziiert ist. Dies zeigt sich sowohl bei den Eingangsparametern GCS und Hunt und Hess, wie auch bei den neurologischen Outcome-Parametern nach 6 Wochen und 6 Monaten, repräsentiert durch den mRS und GOSE. Bei dem MOCA nach 6 Monaten war keine signifikante Korrelation festzustellen.

Annähernd identisch verhält es sich bei der Superoxiddismutase. Auch hier geht eine erhöhte Konzentration im Serum mit einem schlechten GCS, Hunt und Hess, wie auch mit einem schlechten neurologischen Outcome nach 6 Wochen und 6 Monaten einher. Im Liquor korrelierte ein erhöhter Spiegel der Superoxiddismutase mit einem schlechten MOCA nach 6 Monaten.

Vorherige Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass es im Rahmen der SAB zu einem erhöhten antioxidativen Stress, beispielsweise in Form einer erhöhten Konzentration an Lipidperoxydationsprodukten im Liquor kommt, der auch mit der Schwere der Erkrankung und dem Zustand der Patientin in den Tagen nach der Blutung korreliert [81, 88, 89].

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nun Nahe, dass es auch im Serum der Patienten zu veränderten Spiegeln der Antioxidanzien kommt und diese Veränderungen in Verbindung mit dem Zustand der Patienten stehen. Insbesondere eine Erhöhung des TAS und der Superoxiddismutase im Serum in den Tagen nach der Blutung korrelieren mit einem schlechten Outcome.

Die Assoziation zwischen geringem TAS-Spiegel mit besserem Outcome scheint zuerst wenig intuitiv, wurden aber bei vielen verschiedenen Erkrankungen beobachtet, beispielsweise beim ischämischen Schlaganfall, Schädelhirntrauma oder Sepsis [107, 108, 109, 110].

Die Pathophysiologie, die den gefundenen Ergebnissen zu Grunde liegt, ist bisher noch nicht vollständig verstanden. Zahlreiche Ergebnisse weisen auf höhere Serum TAS Spiegel bei Patienten mit septischem Schock und schlechtem Outcome hin. Erhöhte TAS Spiegel könnten eine Antwort des Organismus auf erhöhten oxidativen Stress oder ein Kompensationsmechanismus für zerfallende Antioxidantien sein.

Erhöhte TAS Spiegel gehen mit erhöhter Lipidperoxidation einher, was für erhöhten oxidativen Stress spricht [110]. Folglich kann angenommen werden, dass erhöhte TAS-Spiegel für einen höheren oxidativen Status der SAB-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe stehen. Auch bei Patienten mit Schlaganfällen im Mediastromgebiet wurden erhöhte TAS Spiegel als Indikator für schlechtes Outcome gesehen [110]. Diese Studie bestätigt das Konzept des erhöhten Antioxidantienstatus als Prädiktor für ein schlechteres neurologisches Outcome. Bislang wurde dies noch nicht bei Patienten mit SAB beobachtet, wodurch diese Studie einen Beitrag zu den wachsenden Erkenntnissen leistet.

SOD und GPX sind eine der wichtigsten Radikalfänger während der physiologischen Zellreparatur [15]. SOD produziert H_2O_2 aus $O_2^{\cdot -}$, was von GPX eingefangen wird, um zu verhindern, dass das gefährlichere $OH^{\cdot}$ entsteht [111]. Eine SAB führt zu einer verstärkten Cu-SOD und Zn-SOD Aktivität sowie zu einem erhöhten SOD/GPX-Quotient [112]. Dieses Ungleichgewicht zwischen SOD und GPX führt zunächst zu einer Anhäufung von $OH^{\cdot}$, dann zu oxidativem Stress und schließlich zum frühen Hirnschaden (EBI) [11].

Ein höherer Hunt und Hess Grad und ein niedrigerer GCS zu Beginn gingen mit höheren SOD-Spiegeln einher. Der folglich erhöhte SOD/GPX-Quotient spiegelte sich auch in den Ergebnissen von Marzatico et al. wieder und könnte ein Beleg sein für oxidativen Stress, der über die Akkumulation von $OH^{\cdot}$ entsteht. In dieser Studie war ein erhöhter SOD/GPX-Quotient nicht statistisch signifikant mit einem nachteiligen neurologischen Outcome korreliert. Trotzdem könnte er einen Einfluss auf eine geringe TAS Konzentration haben, was zu neurologischen Schäden nach SAB beiträgt.

Vor dem Hintergrund der verzögerten Auswirkungen von oxidativem Stress sollte der initiale GCS und Hunt und Hess Grad eher als unabhängige Marker für ein schlechtes neurologisches Outcome angesehen werden. Trotzdem ging in der vorliegenden Studie ein erhöhter SOD-Spiegel im Plasma mit einem hohen Hunt und Hess Grad sowie einem niedrigen GCS einher. Dies könnte daran liegen, dass oxidativer Stress durch die SAB zu einer Erhöhung der SOD und dem SOD/GPX-Quotient beitragen. Während der Zeit nach der SAB könnte der vermehrte oxidative Stress zu einer Überlastung der antioxidativen Mechanismen führen, sichtbar durch den Abfall des TAS im Liquor.

Obwohl das Auftreten von Oxy-Hämoglobin im Subarachnoidalraum offenbar zu dem oxidativen Stress beiträgt, spiegelte sich dies in dieser Studie nicht durch den Fisher-Grad wieder. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Blut im Subarachnoidalraum weitere Effekte hat und sich diese nicht nur im antioxidativen System widerspiegeln.

5.2.2 Zusammenhang antioxidativer Status und Vasospasmus/DCI

Patient/innen mit niedrigem TAS L oder SOD S Werten haben tendenziell eher einen Vasospasmus als Patient/innen mit hohen TAS L oder SOD S Werten. Es ließ sich anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Daten nicht von den Antioxidantien auf das Vorhandensein eines DCI zu schließen. In vorherigen Arbeiten wurde berichtet, dass ein erhöhter Level an Antioxidanzien bei Patienten mit Vasospasmus im Vergleich zu Patienten ohne Vasospasmus auftritt [89]. Die vorliegenden Daten deuten also eher auf ein SOD-Defizit als Prädiktor für Vasospasmus hin. Aufgrund des geringen p-Wertes und der geringen Fallzahl müssen diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Außerdem zeigte die weitere Analyse der Daten, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit Vasospasmus kein signifikant unterschiedliches Outcome im Vergleich zu Patienten ohne Vasospasmus hatten.

Insgesamt ist, bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, mit einer Anzahl von 29 eingeschlossenen SAB-Patienten insgesamt nur eine relativ geringe Fallzahl vorhanden.

Da das Outcome nach SAB variabel ist und von einer Vielzahl verschiedener Faktoren beeinflusst wird, ist die geringe Zahl an Patienten, insbesondere an Tag 10, eine klare Limitation dieser Studie. Faktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben, konnten nicht berücksichtigt werden. Hierzu zählt beispielsweise die exakte kognitive Leistungsfähigkeit vor der Erkrankung oder die Intensität der Rehabilitationsmaßnahmen nach der Blutung.

Das Patientenkollektiv umfasst eher Patienten mit weniger schwerer SAB und eher gutem Outcome. Es besteht die Vermutung, dass schwerer betroffene Patienten zu einem differenzierteren Ergebnis geführt hätten.

Vor dem Hintergrund der wachsenden Evidenz, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der durch die SAB induzierten Hirnschädigung spielt, treten gezielte Therapien in den Vordergrund. Es existieren schon vielversprechende klinische und vorklinische Ergebnisse für Radikalfänger wie docosahexaenoic acid, resveratrol, apigenin, paeoniflorin und ebselen [113, 114, 115, 116]. Die Inhibitoren der Lipid-Peroxidation Tiralazad und der Superoxid-Fänger PEG-SOD bieten verschiedene Alternativen oxidativen Stress zu

verringern und eventuell das neurologische Outcome zu verbessern [117]. Trotzdem bleibt es eine Herausforderung den genauen Zeitpunkt und die genaue Dosierung festzulegen, da bislang groß angelegte klinische Studien fehlen. Hierzu sind weitere Forschung und insbesondere große prospektive randomisierte Studien notwendig.

6. Zusammenfassung

Fragestellung und Ziele:

Ziel dieser Arbeit war es den Verlauf der Konzentration der Antioxidanzien Glutathion-Peroxidase (GPX), Gesamt antioxidativer Status (TAS), Superoxiddismutase (SOD), Malondialdehyd und Glutathion über einen Zeitraum von 10 Tagen zu erfassen und mit dem Antioxidantienstatus von Patienten zu vergleichen, die keine SAB hatten.

Außerdem sollte durch die Nachverfolgung der Patienten und der Erhebung des neurologischen Status nach 6 Wochen und 6 Monaten untersucht werden, ob die Höhe der jeweiligen Antioxidanzien einen Einfluss auf das neurologische Outcome der Patienten hat. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die Höhe der Antioxidanzien einen Einfluss auf das Auftreten eines Vasospasmus beziehungsweise eines DCI in den Tagen nach der SAB hat.

Methodik:

Es wurden 29 Patienten, 19 Frauen und 10 Männer, mit der Diagnose nicht traumatische, aneurysmatische SAB in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 55 Jahre und die Altersspanne lag bei 37 bis 89 Jahren.

Die Kontrollgruppe bildeten 31 Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung waren.

Zur Erfassung des neurologischen Status wurde nach 6 Wochen der mRS und GOSE sowie nach 6 Monaten der mRS, GOSE und MOCA bestimmt.

Bei den Antioxidanzien, die einen signifikant unterschiedlichen Verlauf im Vergleich mit der Kontrollgruppe aufwiesen wurde mittels einfacher linearer Regression überprüft, ob sich von der Höhe der jeweiligen Antioxidanzien auf das neurologische Outcome schließen lässt. Ebenfalls wurde mittels einfacher linearer Regression überprüft, ob es einen Zusammenhang der jeweiligen Antioxidanzien mit dem Auftreten eines Vasospasmus beziehungsweise DCI gibt.

Ergebnisse und Diskussion:

In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass es bei den Antioxidanzien GPX, TAS und SOD Unterschiede in den Serum-Konzentrationen zwischen den Patienten mit SAB verglichen mit den Kontrollpatienten gibt. Im Liquor sind Unterschiede bei dem TAS und der SOD feststellbar. Auffallend ist insbesondere der rasche Abfall des Gesamt antioxidativen Status (TAS) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes über 10 Tage. Unterschiedliche Quellen von freien Radikalen im Serum und Liquor sowie die unterschiedliche zeitliche Dynamik der

Prozesse im Blut verglichen mit dem Subarachnoidalraum erklären wahrscheinlich die beobachteten Unterschiede in den Konzentrationen der Antioxidanzien.

Bei dem Vergleich des Antioxidanzienstatus mit dem neurologischen Outcome zeigte sich, dass eine erhöhte Konzentration des TAS, beziehungsweise der SOD im Serum mit einem schlechten GCS, Hunt und Hess Grad, wie auch mit einem schlechten neurologischen Outcome nach 6 Wochen und auch nach 6 Monaten einher geht.

Patient/innen mit niedrigen TAS L oder SOD S Werten hatten häufiger einen Vasospasmus im Verlauf des Klinikaufenthaltes.

Schlussfolgerung:

Diese Studie bestätigt das Konzept des erhöhten Antioxidantienstatus im Serum als Prädiktor für ein schlechteres neurologisches Outcome, das bereits in anderen Studien bei verschiedenen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Schlaganfall, der Sepsis oder dem Schädelhirntrauma berichtet wurde. Bislang wurde der Antioxidantienstatus jedoch noch nicht bei Patienten mit SAB im Serum und Liquor bestimmt und mit dem neurologischen Outcome im Verlauf verglichen, wodurch diese Studie einen wichtigen Beitrag zu den wachsenden Erkenntnissen in diesem Feld leistet.

7. Literaturverzeichnis

- [1] de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dezember 2007;78(12):1365–72.
- [2] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 11 2017;389(10069):655–66.
- [3] AWMF Leitlinie SAB AWMF-Registernummer: 030/073 unter https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030-073I_S1_Subarachnoidalblutung_2012_verlaengert.pdf
- [4] Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 11. Mai 2010;74(19):1494–501.
- [5] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. Januar 2014;10(1):44–58.
- [6] Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. April 2011;10(4):349–56.
- [7] Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. Mai 1998;50(5):1413–8.
- [8] Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int*. 2017;8:11.
- [9] Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. Juli 1990;73(1):18–36.
- [10] Chen S, Feng H, Sherchan P, Klebe D, Zhao G, Sun X, u. a. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. April 2014;115:64–91.
- [11] Jelinek M, Jurajda M, Duris K. The Role of Oxidative Stress in Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 19. November 2020;2020:e8877116.
- [12] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. Februar 2011;43(1):27–40.
- [13] Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. Mai 2004;142(2):231–55.
- [14] Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 23. Oktober 2017;19(12):50.
- [15] Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:33–41.
- [16] Alscher RG, Erturk N, Heath LS. Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants. *J Exp Bot*. Mai 2002;53(372):1331–41.

- [17] Marzatico F, Gaetani P, Silvani V, Lombardi D, Sinforiani E, Rodriguez y Baena R. Experimental isobaric subarachnoid hemorrhage: regional mitochondrial function during the acute and late phase. *Surg Neurol*. November 1990;34(5):294–300.
- [18] Ewelina G, Krzysztof S, Marek M, Krzysztof K. Blood free Radicals Concentration Determined by Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy and Delayed Cerebral Ischemia Occurrence in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cell Biochem Biophys*. Dezember 2017;75(3–4):351–8.
- [19] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 27. Januar 2007;369(9558):306–18.
- [20] M. Sitzler, H. Steinmetz. *Lehrbuch Neurologie*. München: Urban & Fischer Verlag; 2011: 123.
- [21] Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol*. Januar 2006;65(1):18–25; discussion 25-27.
- [22] Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. August 2013;4(4):432–46.
- [23] Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, u. a. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. April 2011;42(4):919–23.
- [24] Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. Juni 2011;31(6):1443–51.
- [25] Chen S, Li Q, Wu H, Krafft PR, Wang Z, Zhang JH. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int*. 2014;2014:858496.
- [26] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 13. Juli 1974;2(7872):81–4.
- [27] Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. Juni 1988;68(6):985–6.
- [28] Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1. Januar 1968;28(1):14–20.
- [29] Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, u. a. PREDICTION OF SYMPTOMATIC VASOSPASM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE THE MODIFIED FISHER SCALE. *Neurosurgery*. 1. Juli 2006;59(1):21–7.
- [30] J. Klingelhöfer, A. Berthele. *Klinikeitfanden Neurologie*. München: Elsevier Verlag; 2017: 308
- [31] Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. August 2000;31(8):1843–50.
- [32] Algra AM, Klijn CJM, Helmerhorst FM, Algra A, Rinkel GJE. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 18. September 2012;79(12):1230–6.

- [33] Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Mai 2001;32(5):1173–5.
- [34] Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, u. a. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ*. 29. Juli 1995;311(7000):288–9.
- [35] Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. Oktober 2015;11(10):589–98.
- [36] Kurki MI, Gaál EI, Kettunen J, Lappalainen T, Menelaou A, Anttila V, u. a. High Risk Population Isolate Reveals Low Frequency Variants Predisposing to Intracranial Aneurysms. *PLoS Genet* [Internet]. 30. Januar 2014 [zitiert 15. Februar 2020];10(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907358/>
- [37] Andreasen TH, Bartek J, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Dezember 2013;44(12):3607–12.
- [38] Ducros A, Bousser M-G. Thunderclap headache. *BMJ*. 8. Januar 2013;346:e8557.
- [39] Landtblom A-M, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia*. Juni 2002;22(5):354–60.
- [40] Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 27. August 1994;344(8922):590–3.
- [41] Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. Dezember 2003;23(10):935–41.
- [42] Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, u. a. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 18. Juli 2011;343:d4277.
- [43] Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, u. a. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. März 2009;40(3):994–1025.
- [44] Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, u. a. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 18. Februar 2004;291(7):866–9.
- [45] Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, u. a. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 25. September 2013;310(12):1248–55.
- [46] Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. September 2004;101(3):408–16.

- [47] Jane JA, Winn HR, Richardson AE. The natural history of intracranial aneurysms: rebleeding rates during the acute and long term period and implication for surgical management. *Clin Neurosurg.* 1977;24:176–84.
- [48] Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* November 1983;13(5):479–81.
- [49] Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* Mai 2001;32(5):1176–80.
- [50] Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, u. a. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* März 2005;62(3):410–6.
- [51] Darsaut TE, Kotowski M, Raymond J. How to choose clipping versus coiling in treating intracranial aneurysms. *Neurochirurgie.* Juni 2012;58(2–3):61–75.
- [52] Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, u. a. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol.* Mai 2009;8(5):427–33.
- [53] Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, u. a. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* Januar 2013;44(1):29–37.
- [54] Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RSC, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke.* August 2010;41(8):1743–7.
- [55] Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, u. a. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.* September 2015;123(3):609–17.
- [56] Lindgren A, Turner EB, Sillekens T, Meretoja A, Lee J-M, Hemmen TM, u. a. Outcome After Clipping and Coiling for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Clinical Practice in Europe, USA, and Australia. *Neurosurgery.* 01 2019;84(5):1019–27.
- [57] Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth.* September 2012;109(3):315–29.
- [58] Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, u. a. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 18. Juli 2007;(3):CD000277.
- [59] Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med.* 20 2017;377(3):257–66.
- [60] Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, u. a. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* Juni 2012;43(6):1711–37.

- [61] Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, u. a. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93–112.
- [62] Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* April 2010;21(2):263–70.
- [63] Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist.* Mai 2010;16(3):165–75.
- [64] Nakagawa I, Kurokawa S, Takayama K, Wada T, Nakase H. [Increased urinary sodium excretion in the early phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a predictor of cerebral salt wasting syndrome]. *Brain Nerve.* Dezember 2009;61(12):1419–23.
- [65] Jaja BNR, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, u. a. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care.* Februar 2013;18(1):143–53.
- [66] Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson K-E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* Oktober 2002;97(4):771–8.
- [67] Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, u. a. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* September 2008;39(9):2617–21.
- [68] Wong GKC, Boet R, Poon WS, Chan MTV, Gin T, Ng SCP, u. a. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(1):R52.
- [69] Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 17. Oktober 2007;(4):CD006184.
- [70] Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* Juli 2009;8(7):635–42.
- [71] Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* August 2010;41(8):e519-536.
- [72] Jaja BNR, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, u. a. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care.* Februar 2013;18(1):143–53.
- [73] Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J, u. a. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke.* Juli 2015;46(7):1813–8.
- [74] Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T. Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage after complete obliteration of cerebral aneurysms. *Stroke.* Dezember 1998;29(12):2511–3.
- [75] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Juli 2011;10(7):626–36.

- [76] Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown RD, Connolly ES, u. a. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group. *Stroke*. Mai 2014;45(5):1523–30.
- [77] Bor ASE, Rinkel GJE, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, u. a. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. Oktober 2008;131(Pt 10):2662–5.
- [78] Bor ASE, Rinkel GJE, van Norden J, Wermer MJH. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol*. April 2014;13(4):385–92.
- [79] Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. April 2014;13(4):393–404.
- [80] Rinkel GJE. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Rev Neurol (Paris)*. Oktober 2008;164(10):781–6.
- [81] Gaetani P, Pasqualin A, Rodriguez y Baena R, Borasio E, Marzatico F. Oxidative stress in the human brain after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. November 1998;89(5):748–54.
- [82] Marzatico F, Gaetani P, Cafè C, Spanu G, Rodriguez y Baena R. Antioxidant enzymatic activities after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurol Scand*. Januar 1993;87(1):62–6.
- [83] Marzatico F, Gaetani P, Tartara F, Bertorelli L, Feletti F, Adinolfi D, u. a. Antioxidant status and alpha1-antiproteinase activity in subarachnoid hemorrhage patients. *Life Sci*. 1998;63(10):821–6.
- [84] Pyne-Geithman GJ, Caudell DN, Prakash P, Clark JF. Glutathione peroxidase and subarachnoid hemorrhage: implications for the role of oxidative stress in cerebral vasospasm. *Neurol Res*. März 2009;31(2):195–9.
- [85] Asaeda M, Sakamoto M, Kurosaki M, Tabuchi S, Kamitani H, Yokota M, u. a. A non-enzymatic derived arachidonyl peroxide, 8-iso-prostaglandin F2 alpha, in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage participates in the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm. *Neurosci Lett*. 20. Januar 2005;373(3):222–5.
- [86] Lewén A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma*. Oktober 2000;17(10):871–90.
- [87] Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. Mai 2002;33(5):1225–32.
- [88] Hsieh Y-P, Lin C-L, Shiue A-L, Yin H, Morrow JD, Hsu J-C, u. a. Correlation of F4-neuroprostanes levels in cerebrospinal fluid with outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med*. 15. September 2009;47(6):814–24.
- [89] Kamezaki T, Yanaka K, Nagase S, Fujita K, Kato N, Nose T. Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Dezember 2002;97(6):1302–5.
- [90] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. Juni 2006;28(4):399–414.

- [91] Lu X, Xu H, Sun B, Zhu Z, Zheng D, Li X. Enhanced neuroprotective effects of resveratrol delivered by nanoparticles on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in rat cortical cell culture. *Mol Pharm.* 6. Mai 2013;10(5):2045–53.
- [92] Matz PG, Copin JC, Chan PH. Cell death after exposure to subarachnoid hemolysate correlates inversely with expression of CuZn-superoxide dismutase. *Stroke.* Oktober 2000;31(10):2450–9.
- [93] Asano T, Matsui T. Antioxidant therapy against cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol.* Februar 1999;19(1):31–44.
- [94] Sercombe R, Dinh YRT, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.* März 2002;88(3):227–49.
- [95] Liu S, Tang J, Ostrowski RP, Titova E, Monroe C, Chen W, u. a. Oxidative stress after subarachnoid hemorrhage in gp91phox knockout mice. *Can J Neurol Sci.* August 2007;34(3):356–61.
- [96] Sermet A, Taşdemir N, Deniz B, Atmaca M. Time-dependent changes in superoxide dismutase, catalase, xanthine dehydrogenase and oxidase activities in focal cerebral ischaemia. *Cytobios.* 2000;102(401):157–72.
- [97] Hong Y, Guo S, Chen S, Sun C, Zhang J, Sun X. Beneficial effect of hydrogen-rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosci Res.* August 2012;90(8):1670–80.
- [98] Zhan Y, Chen C, Suzuki H, Hu Q, Zhi X, Zhang JH. Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Crit Care Med.* April 2012;40(4):1291–6.
- [99] Germanò A, Imperatore C, d’Avella D, Costa G, Tomasello F. Antivasospastic and brain-protective effects of a hydroxyl radical scavenger (AVS) after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* Juni 1998;88(6):1075–81.
- [100] Zhang S, Wang L, Liu M, Wu B. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 17. Februar 2010;(2):CD006778.
- [101] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* Mai 1988;19(5):604–7.
- [102] Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma.* August 1998;15(8):573–85.
- [103] Springer JE, Prajapati P, Sullivan PG. Targeting the mitochondrial permeability transition pore in traumatic central nervous system injury. *Neural Regen Res.* August 2018;13(8):1338–41.
- [104] Hurst S, Hoek J, Sheu S-S. Mitochondrial Ca²⁺ and regulation of the permeability transition pore. *J Bioenerg Biomembr.* Februar 2017;49(1):27–47.
- [105] Lee J-Y, Keep RF, He Y, Sagher O, Hua Y, Xi G. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* November 2010;30(11):1793–803.
- [106] Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):99–103.
- [107] Cojocaru IM, Cojocaru M, Sapira V, Ionescu A. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* Juni 2013;51(2):97–106.

- [108] Lorente L, Martín MM, Almeida T, Abreu-González P, Ferreres J, Solé-Violán J, u. a. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *J Crit Care*. Februar 2015;30(1):217.e7-12.
- [109] Lorente L, Martín MM, Almeida T, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, u. a. Total antioxidant capacity is associated with mortality of patients with severe traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 25. Juli 2015;15:115.
- [110] Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, u. a. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients. *Ann Intensive Care*. Dezember 2016;6(1):39.
- [111] Facchinetti F, Dawson VL, Dawson TM. Free radicals as mediators of neuronal injury. *Cell Mol Neurobiol*. Dezember 1998;18(6):667–82.
- [112] Marzatico F, Gaetani P, Silvani V, Lombardi D, Sinforiani E, Rodriguez y Baena R. Experimental isobaric subarachnoid hemorrhage: regional mitochondrial function during the acute and late phase. *Surg Neurol*. November 1990;34(5):294–300.
- [113] Zhang T, Wu P, Zhang JH, Li Y, Xu S, Wang C, u. a. Docosahexaenoic Acid Alleviates Oxidative Stress-Based Apoptosis Via Improving Mitochondrial Dynamics in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol*. Oktober 2018;38(7):1413–23.
- [114] Xie Y-K, Zhou X, Yuan H-T, Qiu J, Xin D-Q, Chu X-L, u. a. Resveratrol reduces brain injury after subarachnoid hemorrhage by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Neural Regen Res*. Oktober 2019;14(10):1734–42.
- [115] Han Y, Su J, Liu X, Zhao Y, Wang C, Li X. Naringin alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage by reducing oxidative stress and inhibiting apoptosis. *Brain Res Bull*. Juli 2017;133:42–50.
- [116] Handa Y, Kaneko M, Takeuchi H, Tsuchida A, Kobayashi H, Kubota T. Effect of an antioxidant, ebselen, on development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Surg Neurol*. April 2000;53(4):323–9.
- [117] Hall ED, Wang JA, Miller DM, Cebak JE, Hill RL. Newer pharmacological approaches for antioxidant neuroprotection in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. Februar 2019;145(Pt B):247–58.

8. Anhang

Modified Rankin Scale Structured Interview MRSSI

Score	Fragen
0	Gar keine Symptome, keine Einschränkungen
1	Hat der Patient Schwierigkeiten beim lesen und schreiben, beim sprechen oder Wörter zu finden? Bei der Koordination, der Balance oder visuell? Hat er Taubheitsgefühle (Gesicht, Arme, Beine, Hände, Füße), motorische Ausfälle (Gesicht, Arme, Beine, Hände, Füße), Schluckbeschwerden?
2	Im Vergleich zu vorher, gibt es eine Veränderung in seiner Fähigkeit zu Arbeiten, sich um sich selbst und um andere zu kümmern? Gibt es eine Veränderung bei der Teilnahme am sozialen Leben oder bei Freizeit Aktivitäten? Gibt es Veränderungen bei Beziehungen zu anderen Menschen oder ist er isoliert?
3	Braucht der Patient Hilfe um Mahlzeiten zuzubereiten, im Haushalt, beim Einkaufen, im Nahverkehr und in finanziellen Angelegenheiten?
4	Braucht der Patient Hilfe beim Essen, der täglichen Hygiene, beim Toilettengang, beim gehen?
5	Braucht der Patient rund um die Uhr Pflege?
6	Tod...

GOSE Glasgow Outcome Scale Extended

Bewusstsein

1. Ist der Patient fähig einfachen Anweisungen zu folgen oder Worte zu sprechen?

Ja

Nein (VS)

Note: Jeder, der die Fähigkeit hat einfachen Anweisungen zu folgen, Worte zu sprechen oder auf andere Weise zu kommunizieren, befindet sich nicht mehr im „vegetative state“. Augenbewegungen sind keine verlässliche Antwort. Von der Pflege bestätigen lassen.

Unabhängigkeit zu Hause:

2a. Ist täglich Hilfe durch eine weitere Person für bestimmte Tätigkeiten/ tägl. Leben nötig?

Ja

Nein Wenn nein, gehe zu 3

Note: Für nein, sollte der Patient in der Lage sein, 24h für sich allein sorgen zu können. Unabhängigkeit bedeutet, die Fähigkeit der Planung und Ausführung der folgenden Tätigkeiten zu besitzen: sich zu waschen, saubere Kleidung anzuziehen, Mahlzeiten selbst zuzubereiten, Anrufe anzunehmen und mit kleineren häuslichen Kriesen klar zu kommen. Der Patient sollte in der Lage sein, bestimmte Aktivitäten von alleine und ohne Aufforderung auszuführen und über Nacht alleine zu sein.

2b. Braucht der Patient regelmäßig Hilfe zu Hause, die die meiste Zeit da ist?

Ja (lower SD)

Nein (upper SD)

Note: Für ein Nein sollte der Patient in der Lage sein für 8 Std. während des Tages für sich selbst sorgen zu können.

2c. War der Patient vor dem KH-Aufenthalt fähig, für sich selbst zu sorgen?

Ja

Nein

Unabhängigkeit außerhalb des Hauses:

3a. Ist der Patient in der Lage ohne Hilfe einkaufen zu gehen?

Ja

Nein

Note: Dies beinhaltet die Fähigkeit, selbst planen zu können, was gekauft werden muss, sich selbst um die Finanzen zu kümmern und sich angemessen in der Öffentlichkeit benehmen zu können.

3b. War der Patient vor dem KH- Aufenthalt in der Lage alleine einzukaufen?

Ja

Nein

4a. Ist der Patient in der Lage sich in der näheren Umgebung alleine fort zu bewegen (Nahverkehr) ?

Ja

Nein (upper SD)

Note: Autofahren oder der öffentliche Nahverkehr. Taxi ist genügend, wenn der Patient in der Lage ist das Taxi selbständig zu bestellen und den Fahrer anzuweisen.

Arbeit:

5a. Ist der Patient in der Lage mit gleicher Kapazität/ Leistung zu arbeiten wie vor dem KH-Aufenthalt?

Ja

Falls ja, gehe zu 6

Nein

5b. Wie eingeschränkt ist der Patient?

a. Reduzierte Arbeitskapazität

a. (upper MD)

b. Arbeit ist nur möglich in einem bestimmten/
geschützten Arbeitsbereich, nicht zu fordernder
Job oder keine Arbeit möglich

b. (lower MD)

5c. Stellt die Einschränkung eine Veränderung hinsichtlich der vorherigen Situation dar?

Ja

Nein

Soziales und Freizeit

6a. Ist der Patient in der Lage all seine vorherigen sozialen Aufgaben und Freizeitaktivitäten wieder aufzunehmen?

Ja

Falls ja, gehe zu 7

Nein

Note: Der Patient braucht nicht all seine vorherigen Freizeitaktivitäten wieder aufzunehmen, sollte aber nicht durch körperliche oder mentale Beeinträchtigung gehindert sein. Falls der Großteil der Aktivitäten durch ein Verlust des Interesses oder Motivation aufgegeben wurde, sollte dies auch als Unfähigkeit gewertet werden.

6b. Wie groß ist das Ausmaß der Einschränkung im Sozialen und bei den Freizeitaktivitäten?

a. Bisschen geringer Teilnahme; max. halb so oft

a. (Lower GR)

b. Wesentlich geringere Teilnahme; weniger als die Hälfte b. (Upper MD)

c. Unfähigkeit der Teilnahme; selten

c. Lower MD)

6c. Stellt die Beeinträchtigung am sozialen Leben und in der Freizeit außerhalb des Hauses eine Veränderung zum vorherigen Ausmaß dar?

Ja

Nein

Familie & Freunde

7a. Kam es zu einem Bruch in familiären oder freundschaftlichen Beziehungen aufgrund von psychologischen Veränderungen/Problemen?

Ja

Nein Falls Nein, gehe zu 8

Note: typische posttraumatische Wesensveränderungen sind: aufbrausend, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Gefühllosigkeit gegenüber anderen, Stimmungsschwankungen, Depression, unangemessenes oder kindisches Verhalten

7b. Wie groß ist das Ausmaß des Bruches/ der Spannungen?

a. Gelegentlich; seltener als wöchentlich

a. (Lower GR)

b. Regelmäßig; einmal die Woche oder mehr

b. (Upper MD)

c. Konstant; täglich und nicht tolerierbar

c. (Lower MD)

7c. Stellt der Bruch/ die Spannungen eine Veränderung zum vorherigen Ausmaß dar?

Ja

Nein

Note: Falls es vor dem KH-Aufenthalt einige Probleme gab, die aber seit dem Aufenthalt beträchtlich schlimmer geworden sind, bitte mit ja antworten

Zurück ins normale Leben

8a. Gibt es irgendwelche anderen momentanen Probleme, die das tägliche Leben beeinträchtigen?

Ja (Lower GR)

Nein (Upper GR)

Note: Andere häufige & typische Probleme sind: Kopfschmerzen, Benommenheit/ Schwindel, Empfindlichkeit gegenüber Lärm oder Licht, Verlangsamt sein, Erinnerungslücken & Konzentrationsprobleme.

8b. Falls gleiche Probleme schon vorher bekannt waren, sind sie merklich schlimmer geworden?

Ja

Nein

9. Was ist der wichtigste Faktor im Outcome?

- a. Auswirkungen der Kopfverletzung
- b. Auswirkung der Krankheit/Verletzung auf andere Teile des Körpers
- c. Ein Mix aus beidem

Note: extended GOS grades sind am Rand der CRF aufgezeigt.

(Bereiche, in denen es keine Veränderungen zum pre-Trauma gibt, können ignoriert werden)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :

Ausbildung :

Geburtsdatum :

Geschlecht :

DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV		Würfel nachzeichnen		Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)		PUNKTE		
				[] Kontur [] Zahlen [] Zeiger		___/5		
BENENNEN								
						___/3		
GEDÄCHTNIS								
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)			GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
		1. Versuch						
AUFMERKSAMKEIT		Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)						
		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4					___/2	
		Rückwärts wiederholen [] 7 4 2						
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3		
		4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.						
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ []					___/2	
		„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []						
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen		[] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1	
ABSTRAKTION		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal					___/2	
ERINNERUNG		Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
Optional		Hinweis zu Kategorie						
		Mehrfachauswahl						
ORIENTIERUNG		[] Datum	[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	___/6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					TOTAL	
www.mocatest.org Untersucher: _____							___/30	
							+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung	

9. Danksagung

Ich möchte mich bei ... bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen.

Außerdem danke ich ... und ... für die Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die hervorragende Betreuung. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei ... und den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz für die Hilfe bei der Auswertung der Proben.

Des Weiteren danke ich der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz für die Bereitstellung der Bilder.

Meinen Eltern sowie meiner Partnerin ... möchte ich besonders herzlich danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.