

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. A. BRAWANSKI
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Diagnostische Wertigkeit von Protein S100 und
Neuronenspezifischer Enolase bei Patienten mit spontaner
Subarachnoidalblutung**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

Vorgelegt von Maud Ilchner

2008

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. A. BRAWANSKI
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Diagnostische Wertigkeit von Protein S100 und
Neuronenspezifischer Enolase bei Patienten mit spontaner
Subarachnoidalblutung**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

Vorgelegt von Maud Ilchner

2008

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Chris Woertgen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Bucher

Tag der mündlichen Prüfung:

13. März 2009

Gewidmet meiner Familie und Stefan

Einleitung

Epidemiologie

Nichttraumatische Subarachnoidalblutungen (SAB) zählen zu den spontanen, nicht raumfordernden intrakraniellen Blutungen und sind durch Beimengung von Blut im Liquor gekennzeichnet. Die Subarachnoidalblutung stellt ein schweres, akutes Krankheitsbild dar, bei dem es zu einer Blutung in den basalen Zisternen des Gehirns kommt. Die jährliche Inzidenz wird in Nordamerika mit 7 Neuerkrankungen, in Europa mit 10 und in Finnland und Japan mit 20-30 Blutungen /100 000 Einwohner pro Jahr angegeben und ist damit halb so groß wie die Inzidenz spontaner intrazerebraler Blutungen (ca.15 Blutungen/ 100 000 Einwohner/ Jahr).¹⁻³ Subarachnoidalblutungen gehören zum Formenkreis der Apoplexien und sind, obwohl sie nur etwa 3% aller Schlaganfälle ausmachen für 5% der Mortalität nach apoplektischen Insulten verantwortlich.^{4, 5} Das Haupterkrankungsalter liegt etwa in der 4. bis 6. Lebensdekade. Frauen haben ein 1,6-fach höheres Risiko als Männer.⁶

Ätiologie

Häufigste Ursache einer SAB ist mit 85% die Ruptur eines zerebrovaskulären Aneurysmas.⁶ Die meist sackförmigen Gefäßerweiterungen entstehen durch angeborene oder erworbene Veränderungen der Gefäßwand und sind zu etwa 85 - 95% im vorderen und nur zu 5-15% im hinteren Versorgungsgebiet des Circulus arteriosus Willisii lokalisiert. Prädilektionsstellen sind die Arteria communicans anterior und die Arteria cerebri anterior (41%), gefolgt von Arteria carotis interna (31%) und A. cerebri media (18%). Seltener sind Aneurysmen im vertebrobasilären System (A. basilaris und A. vertebralis mit 2%) lokalisiert.

Bei 1% handelt es sich um Blutungen aus arteriovenösen Fehlbildungen. Andere Ursachen sind Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Dissektionen intrakranieller Arterien (vornehmlich A. vertebralis), mykotische Aneurysmen, Sinusvenenthrombosen, Vaskulitiden und Gerinnungsstörungen. In 10–15% kann keine Blutungsquelle gefunden werden.

Die Ursachen intrakranieller Aneurysmen sind multifaktoriell. Während die Anlage der Aneurysmen wahrscheinlich kongenital erfolgt, nehmen sie im frühen

Erwachsenenalter aufgrund hämodynamischer Faktoren an Größe zu.⁷
Arteriosklerotische Aneurysmen sind an Hirngefäßen selten.

Risikofaktoren

Grundsätzlich sind modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren voneinander abzugrenzen. Die familiäre Prädisposition stellt einen nicht modifizierbaren Risikofaktor dar. So weisen etwa 5-20% der SAB-Patienten eine positive Familienanamnese auf.

Verwandte ersten Grades haben ein 3 bis 7-fach höheres Risiko ebenfalls eine Subarachnoidalblutung zu erleiden.⁸⁻¹⁰ Ferner besteht eine Assoziation zu bestimmten Erbkrankheiten. Die polyzystische Nierenerkrankung (2%)¹¹, die Neurofibromatose Typ I und II, das Ehlers–Danlos-Syndrom und das Marfan-Syndrom scheinen das Risiko einer SAB zu begünstigen.¹²

Zu den modifizierbaren signifikanten Risikofaktoren zählen laut einer Langzeitstudie von Teunissen Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und chronischer Alkohol- und Drogenabusus.^{13, 14} Auch Stress, körperliche Anstrengung, Hypercholesterinämie und die Einnahme oraler Kontrazeptiva werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert.^{13, 15}

Klinik der SAB

Leitsymptom der spontanen SAB ist der akut auftretende Vernichtungskopfschmerz. Die Patienten berichten häufig einen derartig heftigen Kopfschmerz noch nie zuvor erlebt zu haben. Neben unspezifischen Symptomen (Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, etc.) treten je nach Schweregrad der SAB weitere Symptome wie Meningismus, Bewusstseinstörungen und fokalneurologische Defizite auf. Bei 50% der Patienten kommt es zu einer Bewusstlosigkeit, deren Dauer eine Abschätzung des Schweregrades der Blutung zulässt. Etwa jeder fünfte Patient verstirbt bereits initial.¹⁶

Aufgrund dieses vielfältigen und zum Teil unspezifischen Erscheinungsbildes werden Subarachnoidalblutungen häufig verkannt oder verspätet diagnostiziert. Die häufigsten Fehldiagnosen sind Migräne, Spannungskopfschmerz und Nackenverspannung bei Zervikalsyndrom. Bis zu ein Drittel aller SABs werden initial nicht als solche erkannt.¹⁷

Häufig berichten die Patienten über Warnsymptome, sogenannte „warning leaks“, 6-20 Tage vor der eigentlichen Blutung. So tritt in 40% der Fälle bereits im Vorfeld ein

heftiger aber selbstlimitierender Kopfschmerz auf, der sogenannte „Sentinel Kopfschmerz“^{18, 19}

Dieser wird durch Größenzunahme des Aneurysmas oder nicht nachweisbare Mikroblutungen in der Gefäßwand verursacht. Da der Schweregrad der SAB und der klinische Zustand bei Einlieferung entscheidende Grundlage für anschließende therapeutische Maßnahmen sind, wurden zahlreiche Einteilungen zur Erfassung des klinischen Zustandbildes bei SAB entwickelt. Etabliert haben sich die Einteilung nach Hunt & Hess und die neuere Klassifikation der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), basierend auf der Glasgow Coma Scale (GCS).^{20, 21}

Diagnostik

Neben der klinischen Untersuchung und Anamnese besitzt die kraniale Computertomographie (CCT) den höchsten diagnostischen Stellenwert. Wird sie innerhalb der ersten 48 Stunden durchgeführt, liegt die Sensitivität bei 90-95 %.

3 Tage nach Blutungsereignis sinkt die Sensitivität des CCTs auf 75% und nach einer Woche auf 50%.^{6, 22} Die Beurteilung der Blutungsmenge im CT wird durch eine internationale Normierung, das Fisher Grading, klassifiziert.

Details dieser Klassifizierung sind im Abschnitt „Material und Methoden“ näher erläutert.

Tage zurückliegende und kleine Blutungen, sogenannte „minor leaks“, oder Blutungen im Bereich der hinteren Schädelgrube werden häufig im CCT nicht erkannt. Besteht trotz negativer CT-Untersuchung weiterhin der dringende Verdacht einer SAB, ist die Indikation einer Lumbalpunktion gegeben. Eine SAB innerhalb der letzten 2-3 Wochen kann ausgeschlossen werden, wenn im Liquor keine Erythrozyten nachzuweisen sind.¹⁷

Die Angiographie gilt als der Goldstandard zur Darstellung von Aneurysmen. Wegen der Möglichkeit multipler Aneurysmen wird in jedem Fall eine Vier-Gefäß-Angiographie empfohlen.²³ Anhand der Angiographie wird das weitere Vorgehen entschieden (z.B. Clipping, Coiling). Dabei ist eine möglichst zügige und vollständige Diagnostik anzustreben, um eine Operation innerhalb von 72 Stunden nach Blutung zu ermöglichen. Spätere Operationszeitpunkte gehen aufgrund der Gefahr eines Vasospasmus mit einem deutlich erhöhten Operationsrisiko einher.^{23, 24}

Komplikationen

Trotz Verbesserungen im operativen Management, der intensivmedizinischen Versorgung und der Entwicklung endovaskulärer Techniken ist die Prognose von Patienten mit SAB nach wie vor ungünstig. Die Hauptgründe liegen neben dem primären zerebralen Hirnschaden bei den sekundären Komplikationen.

Zu den Wichtigsten zählen die Rezidivblutung, der zerebrale Vasospasmus und der Hydrocephalus. Weiterhin können Komplikationen durch intrazerebrale und intraventrikuläre Blutungen, sowie durch eine zerebrale Ischämie entstehen.

Rezidivblutung

Eine erneute Blutung aus einem nicht ausgeschalteten Aneurysma ist mit einer Letalität von 50–70% belastet. Das Risiko ist unmittelbar nach dem Akutereignis am höchsten (4-6%) und liegt an den darauffolgenden Tagen bei 1 bis 2%. Kumulativ beträgt es 15–20% nach 2 Wochen und 50% in den ersten 6 Monaten. Nach 6 Monaten beträgt die jährliche Rate an Nachblutungen 3 bis 5%. Danach sinkt es auf 3%/Jahr bei ungeclippten Aneurysmen und 5%/Jahr bei inkomplett geclippten Aneurysmen. Massive arterielle Blutdruckanstiege, wie sie häufig bei Patienten mit SAB zu beobachten sind, können eine Rezidivblutung begünstigen. So konnten Brown und Benzel zeigen, dass bei systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg das Risiko einer Nachblutung signifikant ansteigt.²⁵

Eine kontinuierliche Blutdrucküberwachung ist daher erforderlich. Die Rezidivblutung kann nur durch eine möglichst frühzeitige Ausschaltung des Aneurysmas wirksam verhindert werden.²⁶ Dies kann entweder mittels chirurgischer (Clipping) oder endovaskulärer Techniken (Coiling) erfolgen.

Hydrocephalus

Ein Hydrocephalus tritt akut nach der Initialblutung (innerhalb von 3 Tagen nach SAB), subakut (4 bis 13 Tagen nach SAB) oder als chronischer Hydrocephalus (nach 14 Tagen) auf. 15-25% der Patienten zeigen im Aufnahme-CT einen akuten Hydrocephalus, wobei lediglich 40% dieser Patienten symptomatisch sind. Ursachen des Liquorstaus können sowohl eine Abflussbehinderung (hydrocephalus occlusus) als auch eine Produktions- oder Resorptionstörung (hydrocephalus communicans) des Liquor cerebrospinalis sein.²⁷ Dies kann einen lebensbedrohlichen Anstieg des

intrakraniellen Drucks nach sich ziehen. Eine sichere Diagnose ist nur mittels CCT oder MRT möglich. Vielfach stellt die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) die Therapie der Wahl dar. Diese ermöglicht zudem die Überwachung des intrakraniellen Drucks und eine laborchemische und mikrobiologische Liquordiagnostik. Aufgrund des signifikanten Zusammenhangs von Blutmenge und Inzidenz eines sich entwickelnden Vasospasmus wird die EVD auch als therapeutisches Instrument zur Drainage blutigen Liquors aus dem Subarachnoidalraum und damit zur Prävention des Vasospasmus diskutiert.²⁸

Hirnfarkte

Zur Aufrechterhaltung der Integrität des Hirngewebes ist eine möglichst konstante Hirndurchblutung erforderlich, die physiologisch durch die Autoregulation der Hirngefäße gewährleistet wird. Unter pathologischen Bedingungen kommt es zu einer unzureichenden Sauerstoff- und Substratzufuhr mit einem Energiedefizit und der Gefahr einer Zellschädigung. Eine zerebrale Ischämie kann Folge einer Blutflussstörung einzelner Hirnarterien (fokale Ischämie) sein, aber auch durch systemische Störungen des Blutkreislaufes verursacht werden (globale Ischämie).

Als Ursache für die Entstehung kommen verschiedene pathophysiologische Prozesse in Frage. Zum einen kann ein Infarkt durch die Blutung selbst bedingt sein. Zum anderen führen sekundäre Komplikationen, wie der zerebrale Vasospasmus oder ein erhöhter intrakranieller Druck zu einer kritischen Reduktion der Hirndurchblutung und gehen mit einem Untergang von Hirngewebe einher.

Der zerebrale Vasospasmus

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach SAB ist das Auftreten eines zerebralen Vasospasmus, da er maßgeblich das Outcome der Patienten beeinflusst und erheblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.²⁹ Von den Patienten, die eine SAB initial überleben, versterben 10-15% an den Folgen eines Vasospasmus.^{6, 30}

Der Begriff „Vasospasmus“ bezeichnet allgemein eine Minimierung des Gefäßdurchmessers. Der SAB-induzierte Vasospasmus hat eine noch umfangreichere Bedeutung, da er Folge einer komplexen Einheit aus Vaskulopathien, gestörter Autoregulation und Hypovolämie darstellt. Die daraus resultierende Abnahme der

lokalen zerebralen Perfusion kann eine Ischämie verursachen und in einem Infarktgeschehen münden.^{31, 32}

Der Vasospasmus manifestiert sich typischerweise zwischen dem 3-5 Tag nach Initialblutung, erreicht seine maximale Ausprägung zwischen dem 5. und 8. Tag und bildet sich allmählich innerhalb von 14 Tagen zurück. Der Zeitpunkt des Auftretens und der Verlauf können jedoch erheblichen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die klinischen Symptome variieren stark und sind oft unspezifisch. Sie reichen von zunehmenden Kopfschmerzen, Desorientiertheit, Sprachstörungen, hirnorganischem Psychosyndrom bis hin zu Lethargie, Müdigkeit, fokalneurologischer Defizit und Bewusstlosigkeit.³³

Da der Vasospasmus in einigen Fällen trotz positiver Angiographie symptomlos verläuft, wird zwischen klinischen und angiographischen Vasospasmus differenziert. Etwa zwei Drittel der Patienten entwickeln einen angiographisch nachweisbaren Vasospasmus und nur etwa die Hälfte dieser Patienten weisen klinische Symptome einer zerebralen Ischämie auf.³⁴

Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Vasospasmus werden die Blutmenge, intraventrikuläres Blut, große Blutansammlungen in den basalen Zisternen und Fissuren und das Vorliegen einer postoperativen Hypovolämie und einer Hyperglykämie diskutiert.^{22, 33} Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei einem schlechten neurologischen Status bei Einlieferung und fortgeschrittenem Alter.

Weitere prädisponierende Faktoren sind Hyponatriämie, Hypertension, Hypotension, andauernde Bewusstlosigkeit nach Blutungsereignis, akuter Hydrocephalus, Drogen- und Nikotinabusus, Übergewicht und auch genetische Faktoren wie bestimmte Genpolymorphismen.³³

Pathogenese des Vasospasmus

Die genauen molekularen Mechanismen des zerebralen Vasospasmus sind trotz zahlreicher Untersuchungen noch weitgehend ungeklärt.

Als Ursache werden vasoaktive Substanzen wie Eicosanoide oder Endothelin sowie spasmogene Blutbestandteile wie Oxyhämoglobin und die Freisetzung freier Radikale diskutiert.^{29, 33, 35}

Oxyhämoglobin stimuliert die Freisetzung des potenten Vasokonstriktors Endothelin, erzeugt aktivierte Sauerstoff-Radikale und inhibiert die endogene Freisetzung des Vasodilatators NO. Die freien Radikale scheinen dabei eine entscheidende Rolle bei

der Fettperoxidation der Zellmembran zu spielen, welche einen Strukturschaden der Gefäßwand bewirken.

Neben Veränderungen im Nitratspiegel werden zudem eine erhöhte Aktivität der Proteinkinase C und die Freisetzung intrazellulärer Kalziumvorräte diskutiert.

Teil dieses komplexen Prozesses scheinen zudem inflammatorische Vorgänge und degenerative Veränderungen auf zellulärer Ebene der Gefäßwand zu sein.^{35, 36}

Dazu zählen Blutzellaggregation, Muskelzellproliferation, Degeneration des Endothels und die Infiltration von Makrophagen und Leukozyten.³⁷

Substanzen wie Serotonin, Thrombin, Eisen, Katecholamine, Vasopressin und Angiotensin, die an der Entstehung eines Vasospasmus möglicherweise beteiligt sind, werden in zahlreichen Studien noch erforscht.

Diagnose des Vasospasmus

Grundsätzlich kann die durch den Vasospasmus induzierte Lumeneinengung durch eine Angiographie erkannt werden. Sie stellt den derzeitigen Goldstandard dar. Daneben hat sich die transkranielle Dopplersonographie (TCD) als nicht-invasives Screeningverfahren etabliert. Die TCD ist ein Verfahren zur Messung der intrakraniellen Blutflussgeschwindigkeit beruhend auf dem sogenannten Dopplereffekt. Mithilfe der TCD können die Strömungsverhältnisse der basalen Hirnarterien dargestellt werden und Stenosen, wie sie durch den Vasospasmus entstehen, erkannt werden. So weist eine erhöhte Flussgeschwindigkeit auf eine Verringerung des Gefäßdurchmessers der untersuchten Arterie und somit das Vorliegen eines Vasospasmus hin.³⁸ In der klinischen Praxis wird bei einem Schwellenwert von über 120-140 cm/s ein Vasospasmus angenommen. Werte über 200 cm/s weisen auf eine schwere Form des Vasospasmus hin. Auch ein Anstieg um > 50 cm/s innerhalb von 24 Stunden lassen einen Gefäßspasmus vermuten.^{39, 40}

Bezüglich der Diagnostik gilt es den symptomatischen („delayed ischemic neurological deficit“, DIND) vom asymptomatischen Vasospasmus zu unterscheiden. Da nur der symptomatische Vasospasmus eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht, die Therapie selbst jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, ist die Differenzierung von erheblicher Bedeutung. Den höchsten Stellenwert hat in diesem Zusammenhang die klinisch-neurologische Untersuchung des Patienten. Die Vielfalt der Symptome kann mitunter jedoch die Diagnose erschweren, da die Symptome oft denen des Hydrocephalus, des zerebralen Ödems und der Hyponaträmie ähneln.

Häufig ist eine klinische Untersuchung jedoch gar nicht oder nur eingeschränkt möglich, da die Patienten bewusstseinsgetrübt oder analgosediert sind. In diesen Fällen wird entweder bei entsprechenden angiographischen oder dopplersonographischen Befunden, die auf einen schweren zerebralen Vasospasmus hinweisen von einem symptomatischen Vasospasmus ausgegangen.

Die Charakterisierung der Gefäßanatomie und die Erfassung anormaler Perfusionsmuster kann zusätzlich mittels CT-Angiographie und Perfusions-CT erfolgen.^{41, 42} Ein neueres Verfahren stellt die zerebrale Mikrodialyse dar. Laut einer Studie von Unterberg et al. scheint dieses Verfahren zur Messung der Energiestoffwechselfparameter und Marker einer Ischämie dem Verfahren der TCD und der Angiographie in der Spezifität und Sensitivität überlegen zu sein.⁴³

Weitere Komplikationen

Zu den intensivmedizinischen, neurologischen Komplikationen gehören die bakterielle Meningitis, zerebrale Krampfanfälle und die intrakranielle Hypertension. Epileptische Anfälle nach akuter Blutung sind selten, im weiteren Verlauf treten sie jedoch in bis zu 30 % der Patienten auf.⁴⁴

Neben den neurologischen intrakraniellen Komplikationen können allgemeine intensivmedizinische Komplikationen auftreten. Pulmonale Komplikationen zählen zu den häufigsten extrakraniellen Komplikationen bei Patienten mit SAB. Dazu zählen die Pneumonie und Lungenembolie, die Aspirationspneumonie und Oxygenierungsstörungen. Ein neurogenes Lungenödem tritt in etwa 20-25% der Fälle auf und ist Folge des erhöhten Hirndrucks und eines exzessiven Sympathikotonus. Zudem können kardiale Komplikationen auftreten. Subarachnoidalblutungen verursachen eine massive Sympathikusstimulation, die zur Hypertension und myokardialen Dysfunktion führen kann. So können bei zwei Drittel der SAB-Patienten abnorme EKG-Veränderungen nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich in 30% der Fälle um Arrhythmien⁴⁵, die in 5 % sogar lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien⁴⁶ darstellen. Daneben treten myokardiale Ischämien, Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen gehäuft auf. In der Akutphase der SAB sind Hypotension und Arrhythmien die am häufigsten zu beobachtenden Komplikationen. Der häufigste Grund kardialer Dysfunktionen ist neurogener Natur. Die Ursache liegt in der exzessiven Freisetzung von Katecholaminen, die durch Funktionsstörungen des

Hypothalamus bedingt sind. Die Ausschüttung von Katecholaminen kann zu einer Minderversorgung des Herzmuskels und zu oben genannten Komplikationen führen.

Auch Abnormalitäten im Elektrolythaushalt sind zu beobachten. Die häufigste Elektrolytstörung nach einer SAB ist eine Hyponatriämie (Plasma- Natrium < 135 mmol/L). Sie tritt bei etwa 16% der Patienten nach SAB auf. Ursächlich kann eine erhöhte Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) sein, die zu einer hypovolämischen Hyponatriämie führen kann.

Aber auch das nach SAB erhöhte atriale natriuretische Peptid wird als Auslöser einer Hyponatriämie diskutiert. Hierbei kommt es zu einem renalen Natriumverlust.

Es handelt sich hier aber nicht um eine Störung, die aus einer unzureichenden Sekretion mit Normovolämie und Hyperhydratation resultiert, sondern um ein zerebrales Salzverlustsyndrom mit Normovolämie.

In diesem Zusammenhang ist auch der Diabetes insipidus (Diabetes insipidus neurohormonalis) zu nennen. Durch eine zerebrale Blutung oder einen Hirninfarkt bedingt kommt es zu einem Mangel an ADH, der zu einer Störung im Wasserhaushalt aufgrund unzureichender Rückresorption von Wasser durch die Nieren führt. Folgen sind Polyurie, Nykturie und Polydypsie und eine Hypernatriämie. Symptome dieses Flüssigkeitsmangels sind Verwirrtheit und Muskelkrämpfe.

Weitere Elektrolytstörungen sind Hypernatriämie, Hypokaliämie und Hypokalzämie in Serum und Liquor.

Therapiemöglichkeiten bei SAB und Vasospasmus

Therapie bei SAB

Oberstes therapeutisches Ziel ist die Ausschaltung des Aneurysmas, um das Risiko einer Rezidivblutung zu minimieren und eine adäquate Vasospasmustherapie zu ermöglichen. Grundsätzlich stehen dabei zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen das chirurgische Clipping, bei dem ein Gefäßclip über dem Hals des Aneurysmas positioniert wird und dieses somit von der Zirkulation ausschließt. Angestrebt wird eine Operation innerhalb der ersten 72 Stunden nach Einsetzen der Initialsymptome. Daneben findet zunehmend das endovaskuläre Verfahren des Coilings Verwendung. Hier wird mittels Mikrokatheter eine Platinspirale in das Aneurysma eingebracht und ein Verschluss des Aneurysmas durch Embolisierung bewirkt.

Die ISAT Studie („International subarachnoid aneurysm trial“) konnte zeigen, dass Patienten, die für beide Verfahren geeignet sind, von der endovaskulären Therapie im Sinne eines besseren neurologischen Outcomes profitieren. Dies bestätigte sich auch in den Langzeitergebnissen der Studie. Zwar traten häufiger Nachblutungen unter Coiling auf, jedoch waren diese insgesamt sehr selten und der allgemeine Benefit der Patienten überwog.^{47, 48}

Therapie des Vasospasmus.

Triple-H-Therapie

Die Kombination von **Hypervolämie**, **Hypertension** und **Hämodilution** (Triple-H-Therapie) ist die wohl am weitesten verbreitete Therapie neben zahlreichen in der Literatur beschriebener Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit Subarachnoidalblutung. Sie wurde lange Zeit als Standardtherapie des zerebralen Vasospasmus gesehen, jedoch wird dieser Therapieansatz in den letzten Jahren zunehmend kritisch diskutiert, da zum einen keine kontrollierten Studien zum Nutzen dieser Therapie vorliegen, zum anderen die Nebenwirkungen doch beträchtlich sind. Die individuellen Protokolle variieren zwischen den einzelnen Kliniken stark, jedoch sind die Grundprinzipien ähnlich.

Um eine positive Flüssigkeitsbilanz zu erzielen, werden Kolloide und Kristalloide infundiert. Der systemische Blutdruck wird mittels positiv inotropen Substanzen und Vasopressoren auf supranormale Werte angehoben. Am umstrittensten ist die Hämodilution. Ein kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie konnte zeigen, dass Patienten mit höheren Hämoglobinwerten ein besseres Outcome hatten.⁴⁹

Ein systematisches Review identifizierte nur 4 prospektive Studien mit insgesamt 448 Patienten und schlussfolgerte, dass ein Nutzen von einer prophylaktischen Triple-H-Therapie nicht nachgewiesen ist. Zunehmend kristallisiert sich heraus, dass eine Normovolämie einer Hypervolämie zumindest gleichwertig, wenn nicht überlegen ist. Die Empfehlungen bezüglich der Hypertension gehen dahin, dass lediglich eine moderate Hypertonie angestrebt wird. Neuere Studien haben gezeigt, dass ein erhöhtes Herzzeitvolumen, ohne gleichzeitigen Anstieg des systemischen Blutdrucks mit einer verbesserten Hirndurchblutung einhergeht. Diese Studie stellt den Nutzen einer Hypertension in Frage, insbesondere, da der Einsatz von Vasopressoren erhebliche Komplikationen (verminderte Splanchnikus- und Nierenperfusion, erhöhte

Nachlast) mit sich bringt. Bezüglich der Hämodilution wird empfohlen einen Hämatokrit von 30 bis 35% nicht zu unterschreiten.

Die Triple-H-Therapie kann neurologische Veränderungen nicht bei allen Patienten zurückbilden und birgt, wie bereits erwähnt, erhebliche Komplikationen in sich. So kann sie zur kardialen Dekompensation, zur Verschlechterung eines Hirnödems und zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks führen. Somit ist zu erwarten, dass die Empfehlungen hinsichtlich der Triple-H-Therapie in den nächsten Jahren zunehmend zurückhaltender werden.

Pharmakologische Neuroprotektion

In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Nimodipin, ein spezifischer Antagonist des L-Typs des spannungsabhängigen Kalziumkanals, das Outcome nach SAB verbessert und als weitgehend akzeptierter Standard gilt.^{50, 51, 52}

Obwohl das Medikament auf die glatten Muskelzellen wirkt, konnte angiographisch kein Effekt von Nimodipin festgestellt werden. Der Wirkmechanismus scheint also nicht auf einer direkt vasodilatierender Wirkung zu beruhen, sondern scheint auf andere neuroprotektive Mechanismen zurückzuführen zu sein.

Die Cochrane Group hat kürzlich eine Meta-Analyse veröffentlicht, die bestätigt hat, dass Nimodipin zu einem verbesserten Outcome führt. Jedoch wiesen die Autoren darauf hin, dass die absolute Risikoreduktion nur 5,1% beträgt und die Number-needed-to-treat bei 20 liegt. Desweiteren wird lediglich die orale Gabe von Nimodipin, nicht jedoch parenterale Applikation empfohlen.

Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung. Als besonders hoffnungsvoll haben sich dabei Magnesium, die Statine und Erythropoetin erwiesen. Diese könnten in naher Zukunft bereits Einzug in die Standardtherapie finden.

Eine weitere Option zur Behandlung stellt die intra-und postoperative Hypothermie, die endovaskuläre Behandlung mittels intraarterieller Gabe von Vasodilatoren (z.B. Papavarin) oder mittels Angioplastie dar. Studien zur Anwendung dieser Therapien und deren Nutzen für das Outcome sind jedoch begrenzt. Die Komplikationsrate sind zum Teil sehr hoch, bei der transluminalen Ballonangioplastie liegt sie bei 5%.⁵³

Ein weiterer erfolversprechenden Ansatz scheinen laut einer randomisierten Studie auch ETA-Rezeptorantagonisten und slow-release pellets zu sein.^{54, 55}

Outcome

Trotz Verbesserungen in der medizinischen Versorgung beträgt die Gesamtmortalität nach SAB annähernd 50%, wobei mehr als 10% der Patienten bereits vor Krankenhauseinlieferung versterben.⁵⁶ Von den Überlebenden weist ein Drittel erhebliche neurologische Defizite auf und bleibt pflegebedürftig. Bei weiteren 46% kommt es zu persistierenden kognitiven Störungen, die den funktionellen Status und die Lebensqualität beeinträchtigen.^{26, 56}

30% weisen eine gute Erholung bzw. leichte Behinderung in der 6-Monats-Nachuntersuchung auf.⁵⁷ Die Prognose ist abhängig von mehreren Faktoren. Zu den Wichtigsten zählen der initiale Status nach Blutung (Glasgow Coma Score(GCS)), das Vorhandensein initialer Bewusstlosigkeit und sekundärer Komplikationen.

Ein gutes Outcome geht mit niedrigem Alter, Fehlen von Vorerkrankungen und einer geringen intrakraniellen Blutmenge einher. Eine weitere Rolle spielt die Lokalisation der Aneurysmen. Aneurysmen im hinteren Versorgungsgebiet und erhebliche Blutansammlungen in den Ventrikeln gehen mit einer schlechten Prognose einher.¹

Wird das Outcome nicht durch das initiale Blutungsereignis bestimmt, hängt die Mortalität und Morbidität im Wesentlichen von möglichen intensivmedizinisch-bedingten Komplikationen und sekundären Komplikationen wie Rezidivblutung, Hydrocephalus und einem Vasospasmus ab. Der zerebrale Vasospasmus tritt innerhalb der ersten Woche bei fast allen Patienten auf. In 30% der Fälle ist er klinisch relevant, das heißt durch eine Perfusionsstörung kommt es zu neurologischen Ausfällen. Bei diesem klinisch relevanten Anteil kommt es in 25-30% zu bleibenden Defiziten. Somit trägt der Vasospasmus bei etwa einem Viertel der SAB-Patienten maßgeblich zu einem ungünstigen Outcome bei.³³

Laborchemische Parameter

Allgemeines zu Neuronenspezifische Enolase und Protein S100

Die Ischämie marker NSE und Protein S100 zählen zu den biochemischen Indikatoren, die im Liquor und im Serum gemessen werden und den Untergang von Hirngewebe anzeigen können. Erhöhte Konzentrationen der beiden Marker korrelieren dabei mit einem schlechten klinischen Outcome der Patienten und der Schwere der Infarkte.⁵⁸⁻⁶¹

Die Enzyme liegen in hoher Konzentration intrazellulär vor und gelangen bei einer Zellmembranschädigung in den Extrazellularraum.

Protein S100

1965 beschrieb Moore erstmals das in gesättigter Ammoniumsulfatlösung lösliche Protein als Protein S100.⁶² Später wurde bekannt, dass es der Familie der kalziumbindenden, zytosolischen Proteine angehört und an Zelldifferenzierung, -wachstum, -membranaktivitäten sowie an der Regulation von Enzymaktivitäten und der Kalziumhomeostase beteiligt ist. Das Protein besteht aus 2 Untereinheiten, den Isomeren alpha und beta. Aus den Kombinationsmöglichkeiten resultieren Proteine mit verschiedenen Eigenschaften in den einzelnen Geweben.

S100A (α - β) ist vorzugsweise in den Gliazellen, Melanozyten, S100A0(α - α) in weißer Muskulatur, Herzgewebe und Nieren zu finden. S100 β - β , später umbenannt zu S100B, hat ein Molekulargewicht von 21 KD und liegt in hoher Konzentration in Gliazellen und Schwannzellen des zentralen und peripheren Nervensystems vor.^{61, 63}

Ausserhalb des Nervensystem findet man S100 Proteine auch in epidermalen Langerhanszellen, Fettgewebe⁶⁴, T-Lymphozyten⁶⁵ und in Chondrozyten sowie bei bestimmten Tumorformen wie Schwannomen⁶⁶, Gliomen, Melanomen^{67, 68} und hochdifferenzierten Neuroblastomen.⁶⁹

Protein S100B wird in den Nieren metabolisiert, über den Urin ausgeschieden und unterliegt keinem Einfluss der Hämolyse. Seine Halbwertszeit beträgt etwa 30 Minuten.⁷⁰

Zur Messung von S100 im Serum stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Neben Radioimmuno assay (RIA), Immunoradiometric assay (IRMA), Fluoroimmune assay (FIA), und Optic immunization wird ein Enzyme linked immunoabsorbant assay (ELISA) von verschiedenen Autoren favorisiert, weil er einfach, kostengünstig und hoch sensitiv ist.⁷¹

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Neuronenspezifische Enolase (γ -Untereinheit der Enolase) stellt eines der Enzyme der Glykolyse dar und katalysiert im Rahmen der anaeroben Glykolyse den Schritt von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat. Das dimere Enzym existiert in Form der drei Untereinheiten α , β , γ , wobei 5 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten mit unterschiedlichen immunologischen, biochemischen

und organspezifischen Eigenschaften entstehen. Im Gehirn sind 3 Formen, gebildet aus der α , γ Untereinheit nachweisbar. Die NSE, sowohl die homologe γ - γ als auch die heterologe γ - α - Untereinheit, ist bevorzugt in Neuronen, neuroendokrinen Zellen und im neuroendokrinen Tumorgewebe⁷²⁻⁷⁴ sowie bei Patienten mit Neuroblastomen und Lungenkarzinomen zu finden.^{75, 76} In den peripheren Nervenzellen ist die Konzentration von NSE etwa 10-100-fach niedriger als in den Neuronen des zentralen Nervensystems. Die Enolase existiert auch in der α - α -Untereinheit als nicht-neuronenspezifische Enolase in geringer Konzentration in nichtneuroendokrinen Zellen z. B. Gliazellen.

Fragestellung der Studie

In der vorliegenden Studie soll die Wertigkeit und klinische Relevanz der laborchemischen Marker Protein S100 und Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum und Liquor bei SAB-Patienten untersucht werden.

Dabei wird im Speziellen das Augenmerk auf den Zusammenhang der Marker zum Outcome der Patienten gelegt. Es soll geklärt werden, inwiefern sowohl die Serum- als auch die Liquorwerte von S100 oder NSE geeignet sind ein schlechtes Outcome der Patienten anzuzeigen und sekundäre Komplikationen wie zerebrale Infarkte, das Auftreten eines Vasospasmus oder eine intrakranielle Hypertension zu erkennen.

Material und Methoden

Patienten

Nach Überprüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg und schriftlichem Einverständnis der Patienten oder der nächsten Angehörigen der Patienten wurden 62 Patienten von Januar 2001 bis Dezember 2004 als Studienpatienten ausgewählt. Dabei wurden nur Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung eingeschlossen, die aufgrund eines Hydrocephalus oder einer intraventrikulären Blutung einer externen Ventrikeldrainage bedurften. Patienten mit traumatischer Subarachnoidalblutung und Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, wurden nicht eingeschlossen.

Klinische Therapie

Bei Verdacht auf eine SAB wird die Diagnose unmittelbar nach Einlieferung mittels CCT gesichert. Die Blutmenge wird durch die Klassifikation nach Fisher bestimmt und im Falle eines im CCT erkennbaren posthämorrhagischen Hydrocephalus oder einer intraventrikulären Blutung unmittelbar eine externe Ventrikeldrainage gelegt. Nach Diagnosesicherung wurde bei allen Patienten eine 4-Gefäßangiographie zum Nachweis intrakranieller Aneurysmen und deren Lage durchgeführt. Eine operative oder interventionelle Versorgung des Aneurysmas mittels Clippings/Coilings wurde innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nach Einlieferung angestrebt. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde nach Ausschaltung des Aneurysmas durch Volumenexpansion und/oder durch kontinuierliche Gabe von Norepinephrin auf Werte über 70 mmHg angehoben, um eine suffizient Hirndurchblutung zu gewährleisten. Zur Aufrechterhaltung einer Normovolämie der Patienten wurden isotone, kristalloide und kolloidale Lösungen verabreicht. Wenn klinische Symptome oder eine erhebliche Schlagvolumenvarianz auf eine Hypovolämie hinwiesen, wurde zusätzlich Flüssigkeit infundiert.

Eine auftretende Hyperthermie ($>38^{\circ}\text{C}$) wurde mit Paracetamol und/oder Metamizol behandelt. Der Blutzuckerspiegel wurde durch eine kontinuierliche oder intermittierende Gabe von Insulin auf Werte unter 150mg/dl gehalten.

Die orale Gabe von Nimodipin (6 x 60mg) wurde unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen und lediglich in Phasen einer ausgeprägten Hypotension, die der hochdosierten Gabe von Katecholaminen bedurfte, unterbrochen.

Um einen zerebrale Vasospasmus zu erkennen erfolgt eine tägliche dopplersonographische Untersuchung aller Patienten. Ein Vasospasmus wurde diagnostiziert bei Vigilanzminderung, neu aufgetretenen fokalneurologischen Defiziten, mittleren Blutflussgeschwindigkeiten über 120cm/s, oder einem Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeiten über 50cm/s an einem Tag. Im Falle des Auftretens eines Vasospasmus wurde eine Triple-H-Therapie eingeleitet, welche eine Hypervolämie, Hypertension und Hämodilution beinhaltet.

Demographische Daten

Neben Alter, Geschlecht und Lokalisation des Aneurysmas wurden der Schweregrad der SAB, die Blutungsmenge und der Zeitpunkt der Blutung erfasst. Der Schweregrad der Subarachnoidalblutung wurde nach Hunt & Hess und entsprechend der Klassifikation der „World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)“ eingeteilt. Details dieser Klassifikationen sind in den Tabellen 1 und 2 angeführt. Die Blutungsmenge wurde entsprechend der Fisher-Klassifikation erfasst (Tabelle 3). Der Zeitpunkt der Blutung wurde anhand der Anamnese ermittelt und der Zeitraum bis zur Einlieferung und bis zu den einzelnen Messzeitpunkten berechnet.

Tabelle 1: Schweregradeinteilung nach Hunt & Hess

Asymptomatisch, leichter Kopfschmerz, leichter Meningismus	1
Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie	2
Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Fokalneurologie	3
Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen	4
Koma, Einklemmungszeichen	5

Tabelle 2: WFNS-Klassifikation

GCS 15: gute Erholung	1
GCS 14-13: ohne motorische Defizite	2
GCS 14-13: mit Hemiparese oder Aphasie	3
GCS 12-8: mit oder ohne Hemiparese oder Aphasie	4
GCS >8: mit oder ohne Hemiparese oder Aphasie	5

Tabelle 3: Fisher-Klassifikation

kein Blut vorhanden	1
diffuse oder vertikale Schichten <1mm dick	2
lokalisierter Blutklumpen und/oder vertikale Schicht \geq 1mm	3
intrazerebraler oder intraventrikulärer Clot mit diffuser oder ohne SAB	4

Outcome und zerebrale Infarkte

Das Outcome der Patienten wurde bei Entlassung gemäß der „Glasgow Outcome Scale (GOS)“ erfasst. Tabelle 4 zeigt die Details der GOS- Klassifikation. Zusätzlich wurden die Patienten noch in zwei Gruppen entsprechend den GOS- Werten unterteilt. Patienten mit GOS 4 und 5 wurden als solche mit gutem Outcome und Patienten mit GOS 1-3 als solche mit schlechtem Outcome eingeteilt.

Die Diagnose zerebraler Infarkte wurde anhand von im Verlauf durchgeführten CCT Aufnahmen gestellt. Dabei wurden nur neu aufgetretene Infarkte gewertet. Das Standardvorgehen der Klinik sieht eine CCT Diagnostik unmittelbar nach Aufnahme zur Sicherung der Diagnose, am ersten postoperativen Tag (bzw. nach Coiling) und in regelmäßigen Abständen bei Patienten, deren Zustand eine suffiziente klinisch-neurologische Untersuchung nicht zulässt. Bei wachen Patienten, die einer klinischen Untersuchung zugänglich sind, wurde nur dann eine CCT Untersuchung durchgeführt, wenn sich eine neurologische Verschlechterung des klinischen Zustands zeigte.

Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale (GOS)

Geringe Behinderung: Rückkehr ins normale Leben mit leichten neurologischen Ausfällen	5
Mäßige Behinderung: der Patient ist im Alltag unabhängig mit Hilfsmitteln, kann öffentliche Verkehrsmittel benutzen, in einer beschützten Werkstatt arbeiten- ist aber deutlich eingeschränkt	4
Schwere Behinderung: Patient ist auf Hilfe Dritter angewiesen aufgrund körperlicher und/oder geistiger Behinderung	3
Apallisches Syndrom (Coma vigile, vegetatives Stadium), nicht ansprechbarer Patient, geöffnete Augen, vegetative Funktionen intakt	2
Tod	1

Vasospasmus

Die Diagnose des zerebralen Vasospasmus wurde mittels transkranieller Dopplersonographie gestellt. Das Standardvorgehen der Klinik sieht tägliche Doppleruntersuchungen bei Patienten mit stattgehabter SAB vor. Dabei werden jeweils die Blutflussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior jeder Hemisphäre untersucht. Ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit über einen kritischen Schwellenwert von 120 cm/s wurde als Kriterium für das Vorhandensein eines zerebralen Vasospasmus gewertet.

Intrakranieller Druck

Die Messung des intrakraniellen Druckes (ICP) gehört zu den intensivmedizinischen Routineverfahren bei der Betreuung von Patienten mit Subarachnoidalblutungen. Dabei wurde in der Regel der Druck mittels externer Ventrikeldrainage gemessen. In Ausnahmefällen wurde auch zusätzlich eine intraparenchymatöse Druckmessung

verwendet. Da der ICP zum Teil erheblichen tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, wurde für jeden Tag der höchste gemessene ICP Wert notiert.

NSE und S-100

NSE und S100 im Serum wurden unmittelbar nach Aufnahme und im weiteren Verlauf täglich bestimmt. NSE und S100 im Liquor wurden nach Anlage der externen Ventrikeldrainage und danach einmal täglich bestimmt. Die Bestimmung erfolgte dabei mittels Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

Datenauswertung und Statistische Analyse

Power Analyse

Um eine Fläche von 0,8 unter der ROC Kurve mit 80% Power und einer Typ 1 Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% zu ermitteln, wurde eine minimale Patientenzahl von 56 Patienten berechnet. Die Ausfallrate wurde mit 10% geschätzt. Somit wurden insgesamt 62 Patienten benötigt.

Datenerfassung:

Anhand der Anamnese wurde der mutmaßliche Zeitpunkt der Blutung bestimmt. Von diesem ausgehend wurden alle gemessenen Werte einem Zeitpunkt nach der Blutung zugeordnet. Dem Zeitpunkt 0 wurden alle Messungen zugeordnet, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Blutung bestimmt wurden. Zeitpunkt 1 entspricht allen Messungen zwischen 24 und 48 Stunden nach der Blutung, Zeitpunkt 2 allen Messungen zwischen 48 und 72 Stunden, usw. Insgesamt wurden die Werte bis zum 8. Tag nach Blutung erfasst.

Für die Auswertung der Daten wurden folgende Endpunkte definiert:

- Outcome: Entsprechend der Glasgow Outcome Scale bei Entlassung wurden Patienten mit gutem und schlechtem Outcome unterschieden.
- Zerebraler Infarkt: Entsprechend den Befunden der CCT wurden Patienten mit und ohne neu aufgetretenen Infarkt klassifiziert.

- Vasospasmus: Die maximale Flussbeschleunigung der Patienten während des Untersuchungszeitraums wurde ermittelt und die Patienten entsprechend als mit oder ohne Vasospasmus (Schwellenwert 120cm/s) klassifiziert.
- Intrakranieller Druck (ICP): Der ICP wurde als pathologisch erachtet, wenn er
- einen Schwellenwert von über 20mmHg überschritt.

Statistische Auswertung

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden alle Messwerte graphisch mittels QQ-Plots auf Normalverteilung überprüft. Da sich für die Messwerte von NSE im Serum, S100 im Serum, NSE im Liquor und S100 im Liquor erhebliche Abweichungen von der Normalverteilung zeigten, wurden diese Werte zur weiteren statistischen Analyse in ihren natürlichen Logarithmus überführt. Danach wiesen alle Messwerte eine gute Anpassung an die Normalverteilung auf. Für die weiteren statistischen Berechnungen wurden ausschließlich die transformierten Werte verwendet. Um die Darstellung jedoch anschaulich zu halten, wurden in den Abbildungen und im Ergebnisteil nichttransformierte Werte dargestellt.

Fehlende Werte wurden mit einem Maximum-Likelihood-Verfahren mit EM-Algorithmus (expectation maximization) geschätzt. Gruppenunterschiede wurden mittels eines allgemeinen linearen Modells für Messwiederholungen analysiert.

Um die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Parameter hinsichtlich der verschiedenen Endpunkte zu ermitteln, wurden für jeden Parameter der Maximalwert (Peak) und der Durchschnittswert (Mean) während des gesamten Untersuchungszeitraums ermittelt. Diese Werte wurden mittels Mann-Whitney U test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede getestet. Um die Trennschärfe der jeweiligen Parameter hinsichtlich der verschiedenen Endpunkte zu untersuchen wurden eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt. Bei einer ROC-Kurve werden die richtig positiven Werte (Sensitivität) gegen die falsch positiven Werte aufgetragen. Sie wird erstellt, indem man für jedes mögliche Testergebnis Sensitivität und Spezifität berechnet und Sensitivität und 1-Spezifität gegeneinander aufträgt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) gilt dabei als Maß für die Trennschärfe. Im besten Fall beträgt die AUC 1,0. Dies bedeutet, dass der Parameter genau an einem Schwellenwert exakt zwischen positiven und negativen Endpunkt unterscheiden kann. Im schlechtesten Fall beträgt die AUC 0,5. Dies entspricht einer Randomisierung. In der ROC-Analyse wird überprüft, ob sich die

ermittelte AUC signifikant von 0,5 unterscheidet. Tut sie dies nicht, besitzt der untersuchte Parameter keine Fähigkeit bezüglich des gewählten Endpunkts zu unterscheiden.

Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde gewählt, um die Nullhypothese zurückzuweisen.

Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS 15.0.

Ergebnisse

Demographische Daten

Von den 62 untersuchten Patienten wurden 7 aufgrund unzureichender Datenerfassung von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. In die endgültige Analyse wurden also 55 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 53,5 Jahren (18-83 Jahren). Davon waren 16 Patienten männlich (29%) und 39 weiblich (71%). Die Schweregrade der Subarachnoidalblutungen entsprechend der Klassifikationen nach Hunt & Hess und der WFNS-Klassifikation sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Blutmenge in der initialen CCT Untersuchung entsprechend der Fisher-Klassifikation sowie die Lokalisation der Aneurysmen sind ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt.

41 Patienten (75%) wurden mittels eines Clippings operativ versorgt. In 5 Fällen (9%) wurde interventionell-radiologisch mittels Coillings behandelt. Bei 9 Patienten (16%) wurde keine Intervention durchgeführt, da entweder kein Aneurysma nachweisbar war oder dieses einer Versorgung nicht zugänglich war. 16 der 55 behandelten Patienten (29%) verstarben während des Klinikaufenthalts. Insgesamt zeigten 34 Patienten ein schlechtes Outcome (62%), während 21 Patienten (38%) bei Entlassung ein gutes Outcome (GOS 4 & 5) aufwiesen. Die detaillierte GOS Verteilung bei Entlassung ist in Tabelle 5 dargestellt.

31 Patienten (56%) entwickelten im Verlauf der Erkrankung einen neu aufgetretenen Hirninfarkt. Die Diagnose eines Vasospasmus, im Sinne einer erhöhten Flussgeschwindigkeit, wurde bei 36 Patienten (66%) gestellt. Mindestens eine Episode eines erhöhten intrakraniellen Druckes wurde bei 34 Patienten (62%) beobachtet.

Tabelle 5: Demographische Daten, WFNS, H&H, GOS

Aneurysmalokalisation	Anzahl n	Prozent %
A. Communicans anterior	17	31
A. Cerebri media	15	27
A. Carotis	12	22
A. Communicans posterior	5	9
A. basilaris	2	4
Kein Aneurysmanachweis	4	7
WFNS-Klassifikation		
1	16	29
2	19	35
3	2	4
4	9	16
5	9	16
Hunt & Hess-Klassifikation		
1	6	11
2	23	42
3	12	22
4	10	18
5	4	7
Fisher-Klassifikation		
1	1	2
2	2	4
3	17	31
4	35	64
Glasgow Outcome Scale (GOS)		
1	16	29
2	5	9
3	13	24
4	12	22
5	9	16

NSE_{Serum} /S-100_{Liquor}

Outcome

In Abbildung 1 ist der Verlauf von NSE und S100 im Serum und im Liquor getrennt für Patienten mit gutem und schlechtem Outcome dargestellt.

Die Konzentrationen von S100_{Serum} ($P < 0,001$), NSE_{Liquor} ($P < 0,001$) und S100_{Liquor} ($P < 0,01$) lagen signifikant höher bei Patienten mit schlechtem Outcome. Keine Unterschiede zeigten sich für NSE_{Serum} ($P = 0,115$).

Die Mean- und Peakwerte der jeweiligen Marker für Patienten mit gutem und schlechtem Outcome sind in Tabelle 6 dargestellt.

Abbildung 2 zeigt die ROC-Kurven der jeweiligen Mean- und Peakwerte der untersuchten Marker. Mit Ausnahme der Meanwerte für NSE_{Serum} ($P = 0,154$) zeigten alle Parameter die Fähigkeit zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome zu unterscheiden.

Der Vergleich der ROC-Kurven zeigt, dass zwar die Fläche unter der Kurve (AUC= area under curve) von Mean NSE_{Serum} signifikant niedriger ist als die AUC von Mean NSE_{Liquor} ($p = 0,011$) und S100_{Serum} ($p = 0,005$), die AUC von S100_{Serum} und NSE_{Liquor} sich jedoch nicht signifikant unterscheiden. (mean: $p = 0,628$; peak: $p = 0,293$)

Die AUC der Mean- ($p = 0,853$) und Peakwerte von NSE_{Liquor} ($p = 0,628$) unterscheiden sich nicht signifikant von der AUC von S100_{Serum}.

Das bedeutet, dass NSE Proben, aber nicht S100 Proben aus dem Liquor eine höhere Genauigkeit besitzen als Proben, die aus dem Serum entnommen wurden. Keine der Liquorproben ist jedoch einer Bestimmung von S100 aus dem Serum überlegen.

Infarkte

Abbildung 3 zeigt den Verlauf von NSE und S100 im Serum und Liquor bei Patienten mit und ohne neu aufgetretenen zerebralen Infarkten. Die Konzentrationen von S100_{Serum} ($P < 0,001$), NSE_{Liquor} ($P < 0,01$) und S100_{Liquor} ($P < 0,05$) waren höher bei Patienten, die einen Hirninfarkt entwickelten. Keine Unterschiede zeigten sich für NSE_{Serum} ($P = 0,149$).

Die jeweiligen Mean- und Peakwerte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Abbildung 4 zeigt die ROC-Kurven der Mean- und Peakwerte der untersuchten Marker. Auch hier zeigten mit Ausnahme der Meanwerte für NSE_{Serum} ($P = 0,203$) alle

Parameter die Fähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Hirninfarkt zu unterscheiden.

Der Vergleich der ROC-Kurven zeigt, dass die AUC für NSE_{Serum} niedriger liegt als die AUC für NSE_{Liquor} (p= 0,040) und S100_{Serum} (p=0,019). Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die AUC für S100_{Liquor} und S100_{Serum} nicht signifikant (mean: p=0,126; peak: 0,094). Die AUC der Mean- (p= 0,8875) und Peakwerte (p=0,731) von NSE_{Liquor} unterschieden sich nicht von denen von S100_{Serum}. Das bedeutet, dass NSE Proben aber nicht S100 aus dem Liquor entnommen eine höhere Genauigkeit besitzen als aus dem Serum, sie jedoch nicht der Bestimmung von S100 aus dem Serum überlegen sind.

Vasospasmus

In Abbildung 5 ist der Verlauf der Biomarker getrennt für Patienten mit und ohne pathologischer Flussbeschleunigung (>120 cm/s) dargestellt. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich für S100_{Serum} (P=0,267), NSE_{Liquor} (P=0,130) und S100_{Liquor} (P=0,086). Paradoxerweise waren die NSE Konzentrationen im Serum bei Patienten, die eine Flussbeschleunigung entwickelten signifikant niedriger als bei denen ohne Flussbeschleunigung (P<0,05).

Die entsprechenden Mean- und Peakwerte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Die zugehörigen ROC- Kurven sind in Abbildung 6 dargestellt. Keiner der untersuchten Parameter konnte zwischen den beiden Patientengruppen unterscheiden.

Pathologischer ICP

Der Verlauf der Biomarker getrennt danach, ob die Patienten im Verlauf einen erhöhten intrakraniellen Druck (>20 mmHg) aufwiesen, ist in Abbildung 7 dargestellt. Während sich für die Konzentrationen im Serum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für NSE (P=0,859) und S100 (P=0,097) zeigten, waren die Liquorkonzentrationen sowohl für NSE (P<0,05) als auch für S100 (P<0,05) signifikant höher bei Patienten mit pathologischen ICP- Werten.

Die Mean- und Peakwerte sind in Tabelle 6 dargestellt und die entsprechenden ROC-Kurven in Abbildung 8. Hier zeigte sich wiederum, dass S100_{Serum} und beide Marker im Liquor zwischen Patienten mit und ohne pathologischen ICP unterscheiden können.

Der Vergleich der ROC-Kurven zeigt, dass die AUC der Meanwerte von NSE_{Liquor} höher sind als die AUC von NSE_{Serum} ($p=0,006$), während die AUC von $S100_{Serum}$ und $S100_{Liquor}$ sich nicht signifikant unterscheiden (mean: $p=0,732$; peak: $p=0,738$).

Die AUC der Mean- ($p=0,390$) und Peakwerte ($p=0,563$) von NSE_{Liquor} unterschieden sich nicht signifikant von der AUC von $S100_{Serum}$.

Das bedeutet, dass zwar NSE, aber nicht S100 aus dem Liquor eine höhere Trennschärfe besitzt als die jeweiligen Proben aus dem Serum. Dennoch sind sie der Bestimmung von S100 aus dem Serum nicht überlegen.

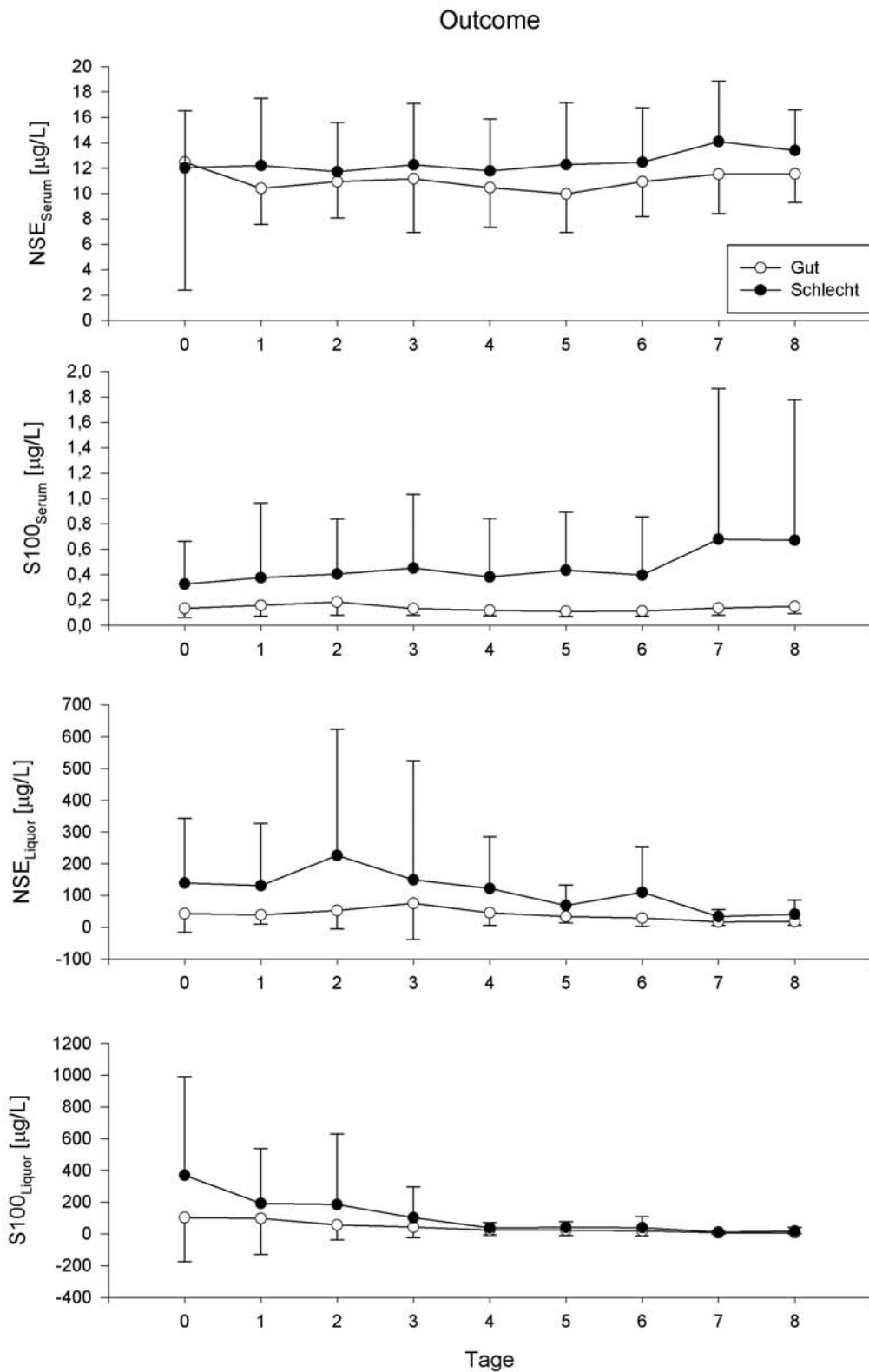
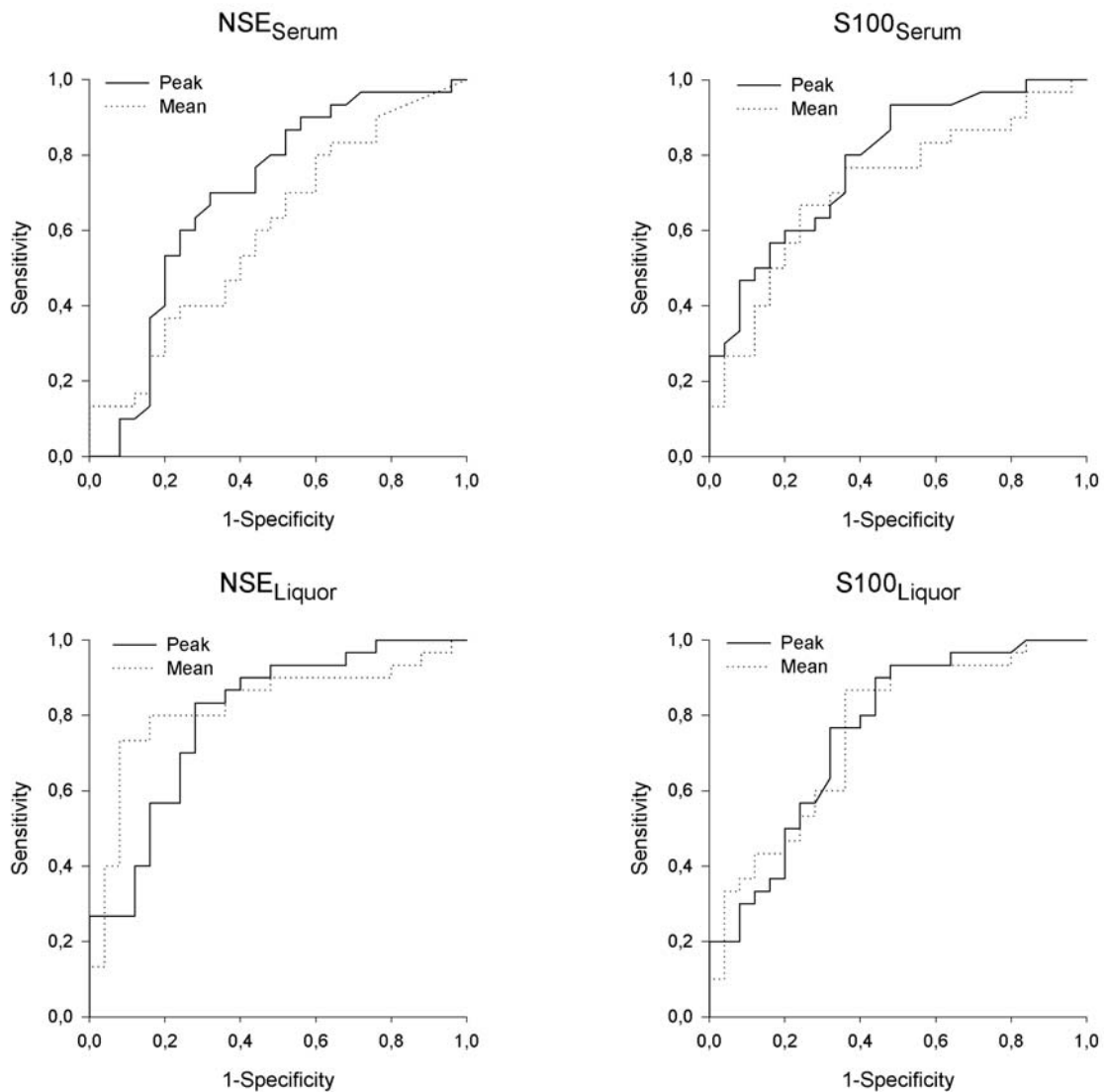


Abbildung 1: Verlauf der Konzentrationen von NSE und S100 im Serum und im Liquor bei Patienten mit gutem und schlechtem Outcome. Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichung dar. Signifikante Unterschiede sind im Text beschrieben.

Outcome



	AUC	SE	CI	p-value
Mean				
NSE _{Serum}	0,627	0,079	0,473-0,781	0,114
S100 _{Serum}	0,842	0,054	0,736-0,948	<0,001
NSE _{Liquor}	0,831	0,059	0,714-0,947	<0,001
S100 _{Liquor}	0,764	0,070	0,628-0,901	0,001
Peak				
NSE _{Serum}	0,731	0,075	0,584-0,878	0,004
S100 _{Serum}	0,861	0,048	0,766-0,955	<0,001
NSE _{Liquor}	0,820	0,061	0,699-0,940	<0,001
S100 _{Liquor}	0,767	0,070	0,629-0,904	0,001

Abbildung 2: ROC-Analyse der Mean- und Peakwerte der einzelnen Biomarker für Patienten mit guten und schlechten Outcome. AUC=Fläche unter der ROC-Kurve; SE=Standardfehler; CI=Confidence Intervall

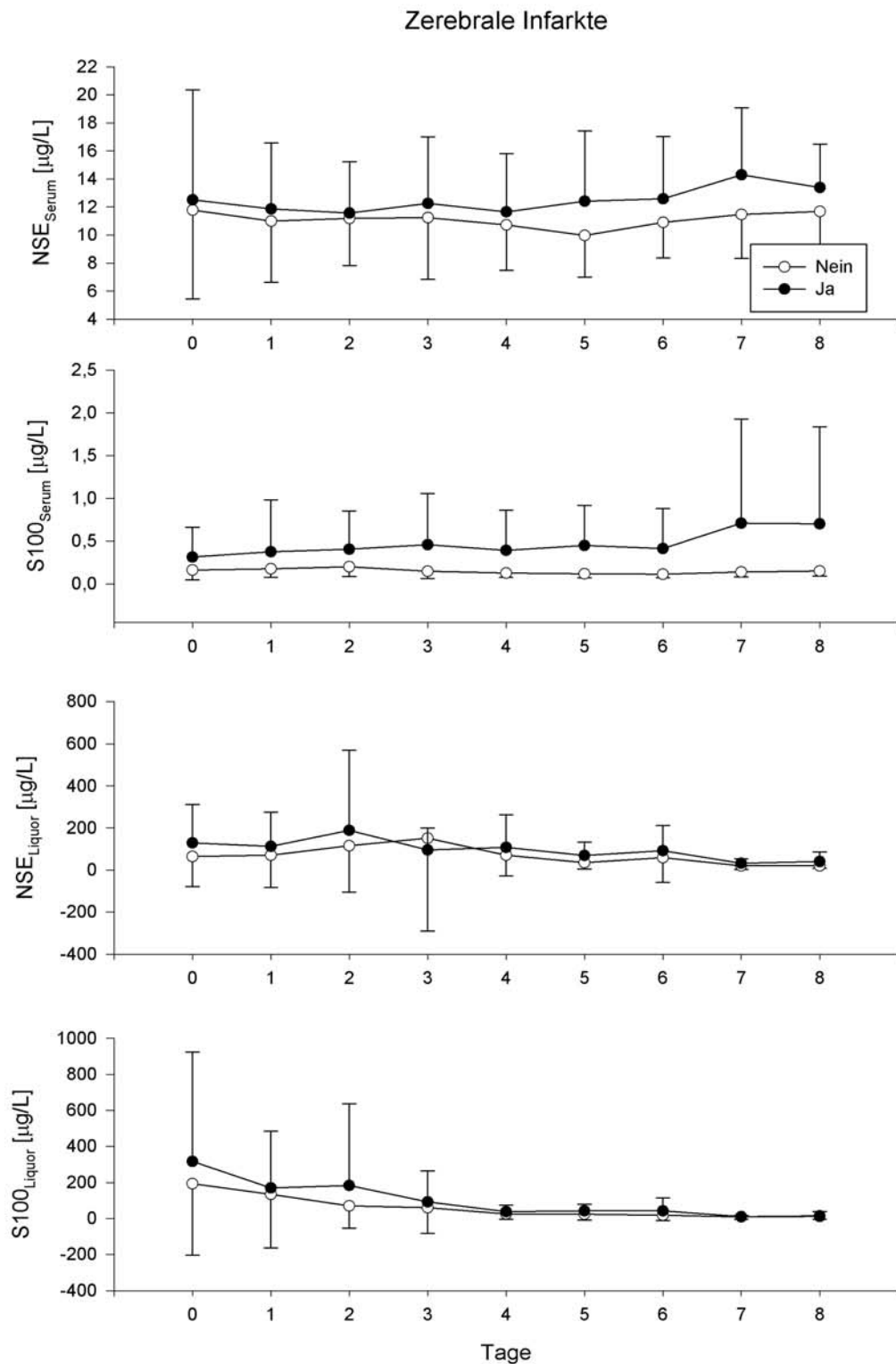
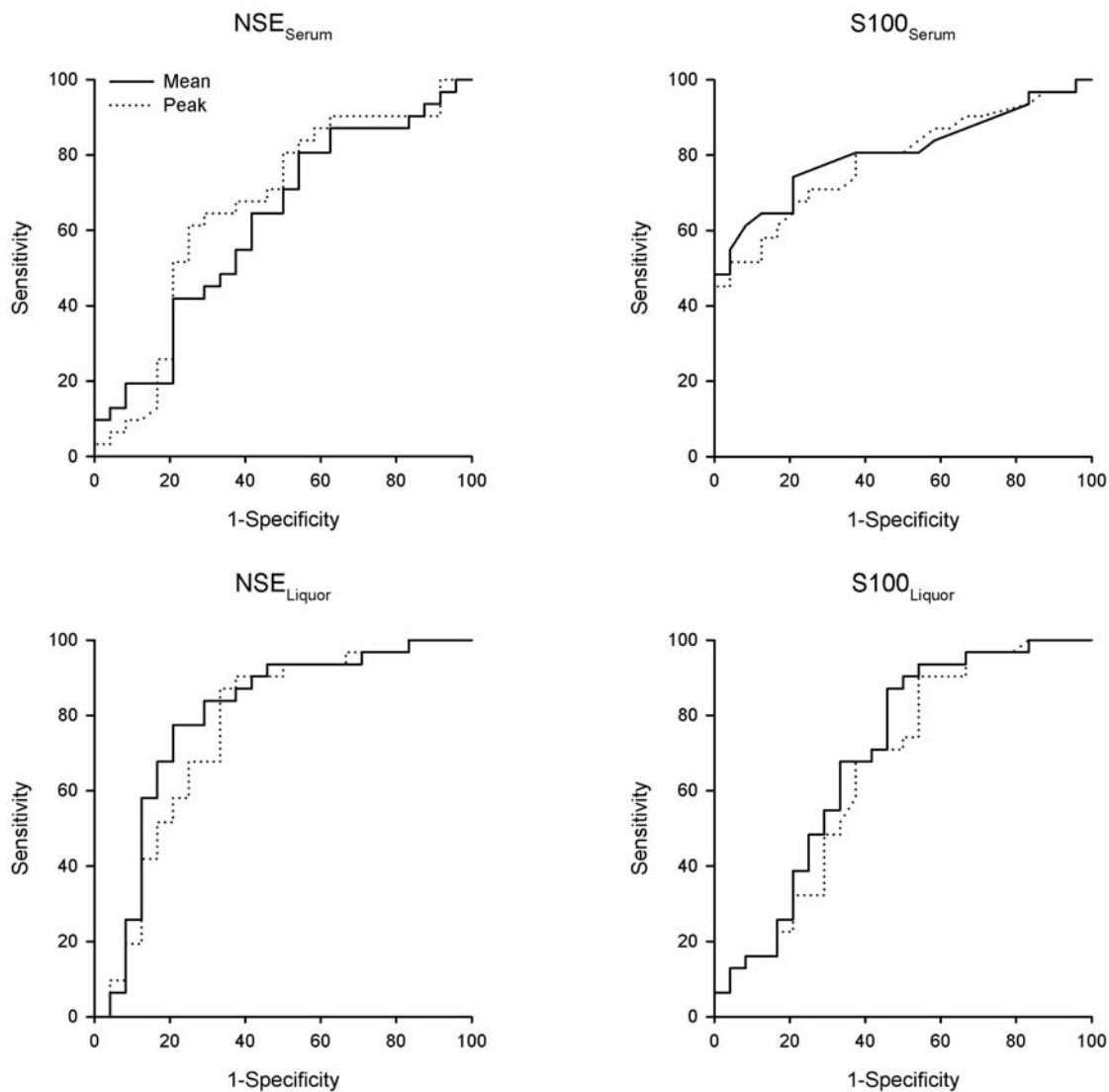


Abbildung 3: Verlauf der Konzentrationen von NSE und S100 im Serum und im Liquor bei Patienten mit und ohne neu aufgetretene zerebrale Infarkte. Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichung dar. Signifikante Unterschiede sind im Text beschrieben.

Zerebrale Infarkte



	AUC	SE	CI	p-value
Mean				
NSE _{Serum}	0,621	0,077	0,470-0,772	0,127
S100 _{Serum}	0,800	0,061	0,681-0,918	<0,001
NSE _{Liquor}	0,796	0,067	0,665-0,926	<0,001
S100 _{Liquor}	0,696	0,075	0,548-0,844	0,013
Peak				
NSE _{Serum}	0,675	0,077	0,524-0,825	0,027
S100 _{Serum}	0,815	0,056	0,705-0,924	<0,001
NSE _{Liquor}	0,767	0,069	0,633-0,902	0,001
S100 _{Liquor}	0,670	0,077	0,518-0,822	0,032

Abbildung 4: ROC-Analyse der Mean-und Peakwerte der einzelnen Biomarker für Patienten mit und ohne zerebralen Infarkt. AUC=Fläche unter der ROC- Kurve; SE=Standardfehler; CI= 95% Confidence Intervall.

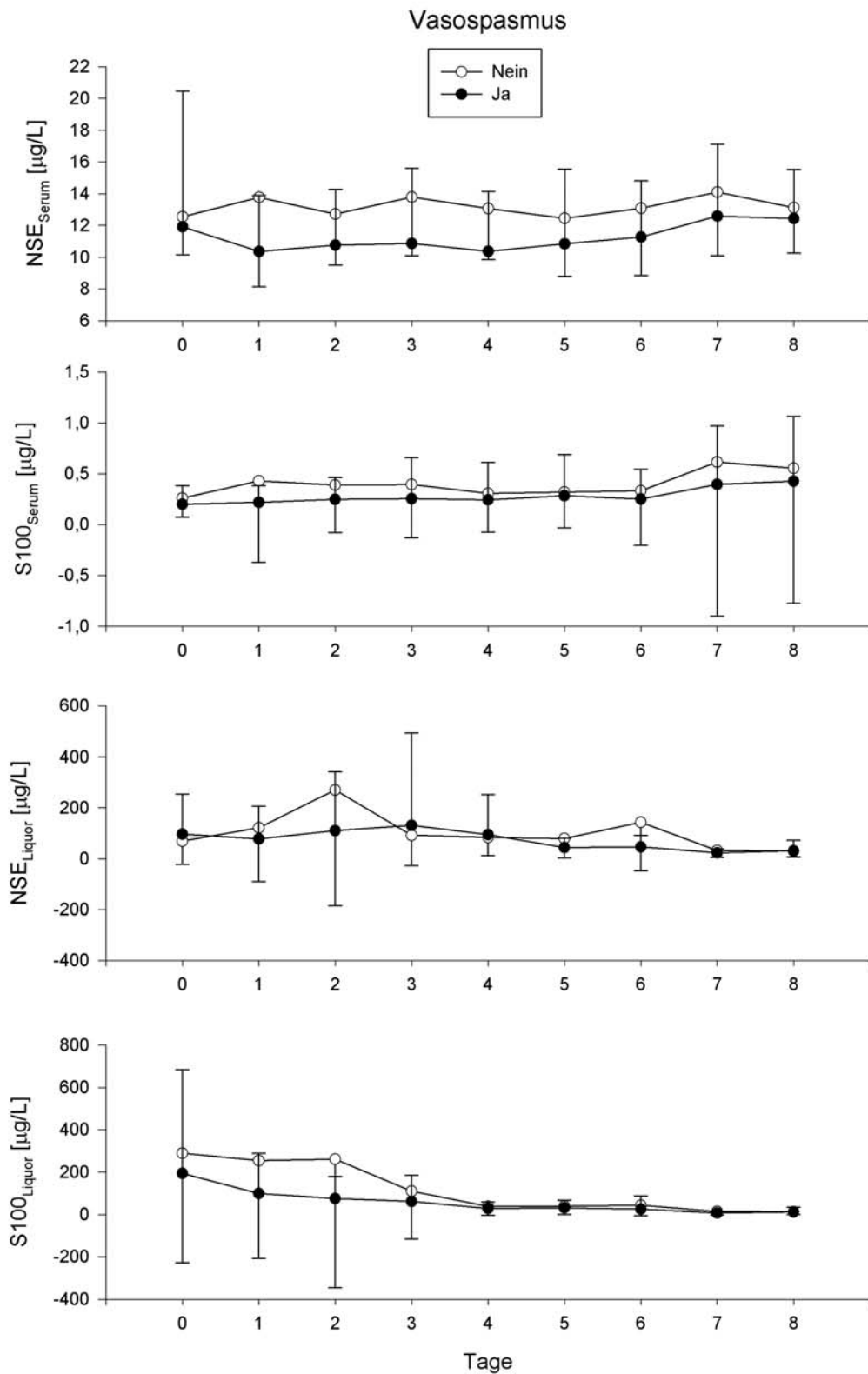
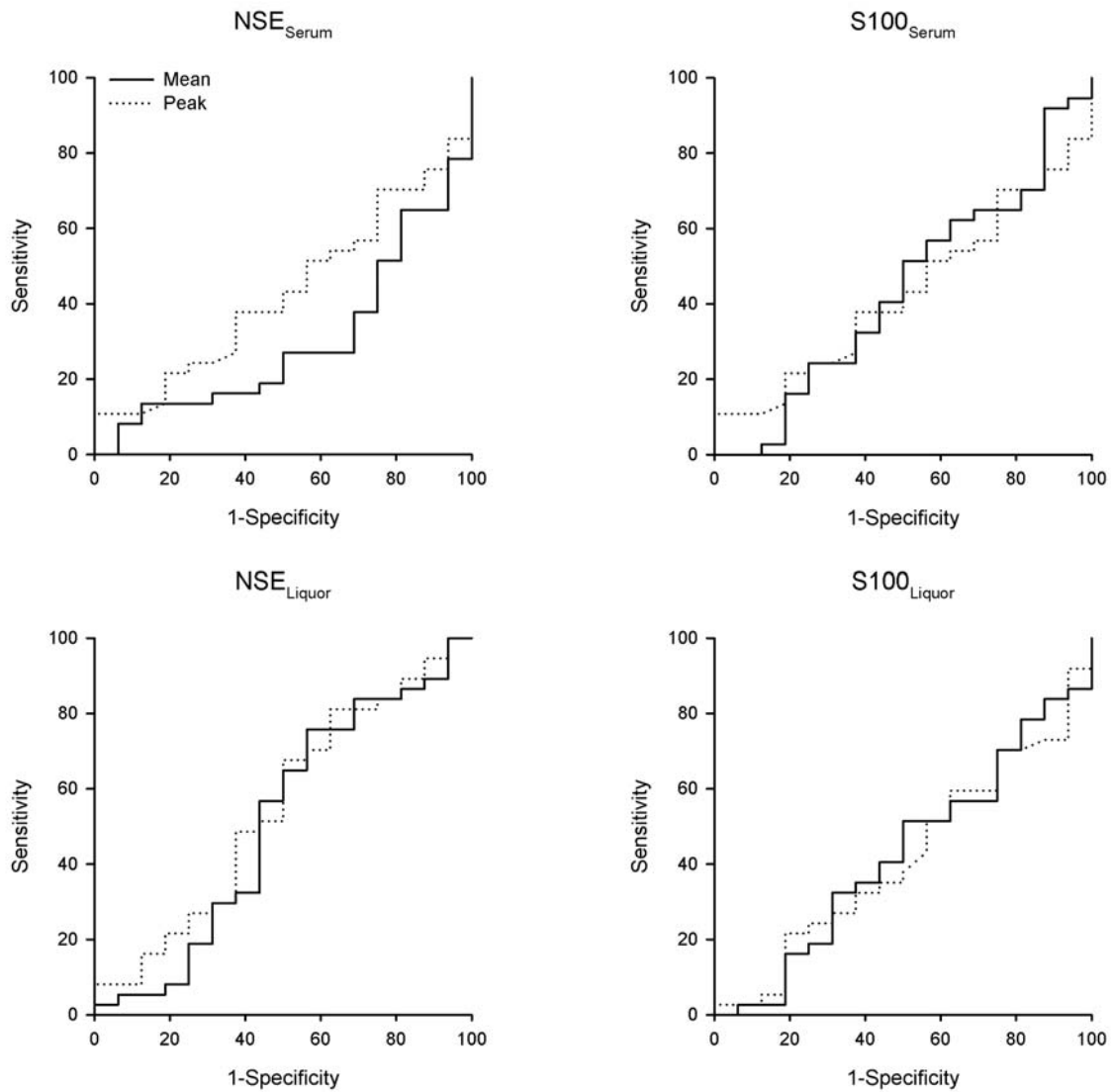


Abbildung 5: Verlauf der Konzentrationen von NSE und S100 im Serum und im Liquor bei Patienten mit und ohne Vasospasmus. Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichung dar. Signifikante Unterschiede sind im Text beschrieben.

Vasospasmus



	AUC	SE	CI	p-value
Mean				
NSE _{Serum}	0,320	0,076	0,172-0,468	0,036
S100 _{Serum}	0,472	0,089	0,299-0,646	0,746
NSE _{Liquor}	0,472	0,095	0,286-0,658	0,746
S100 _{Liquor}	0,400	0,084	0,237-0,564	0,245
Peak				
NSE _{Serum}	0,436	0,080	0,279-0,593	0,457
S100 _{Serum}	0,532	0,087	0,361-0,703	0,710
NSE _{Liquor}	0,549	0,096	0,360-0,738	0,568
S100 _{Liquor}	0,413	0,084	0,248-0,577	0,308

Abbildung 6: ROC-Analyse der Mean-und Peakwerte der einzelnen Biomarker für Patienten mit und ohne Vasospasmus. AUC=Fläche unter der ROC-Kurve; SE=Standardfehler; CI= 95% Confidence Intervall.

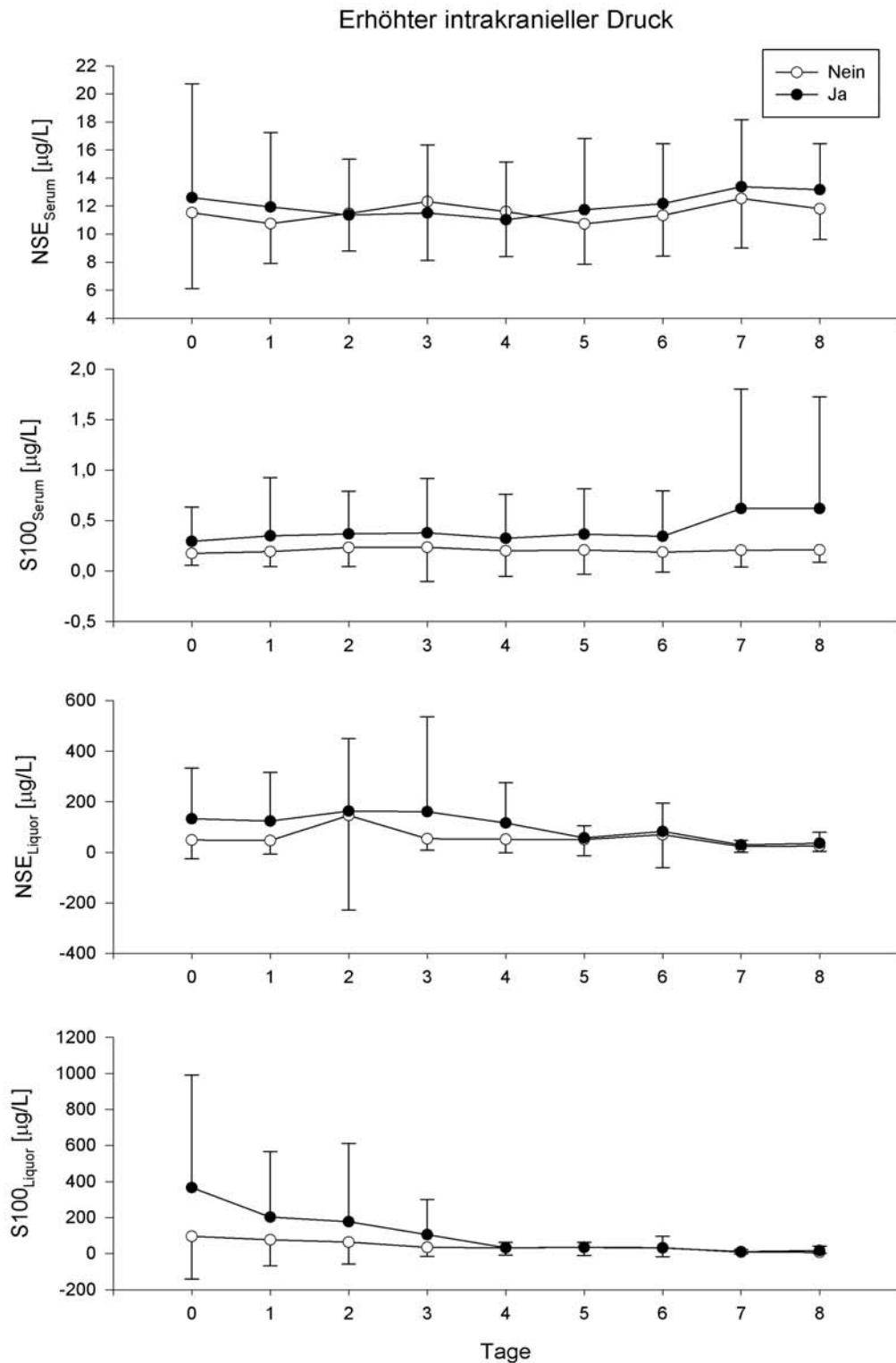
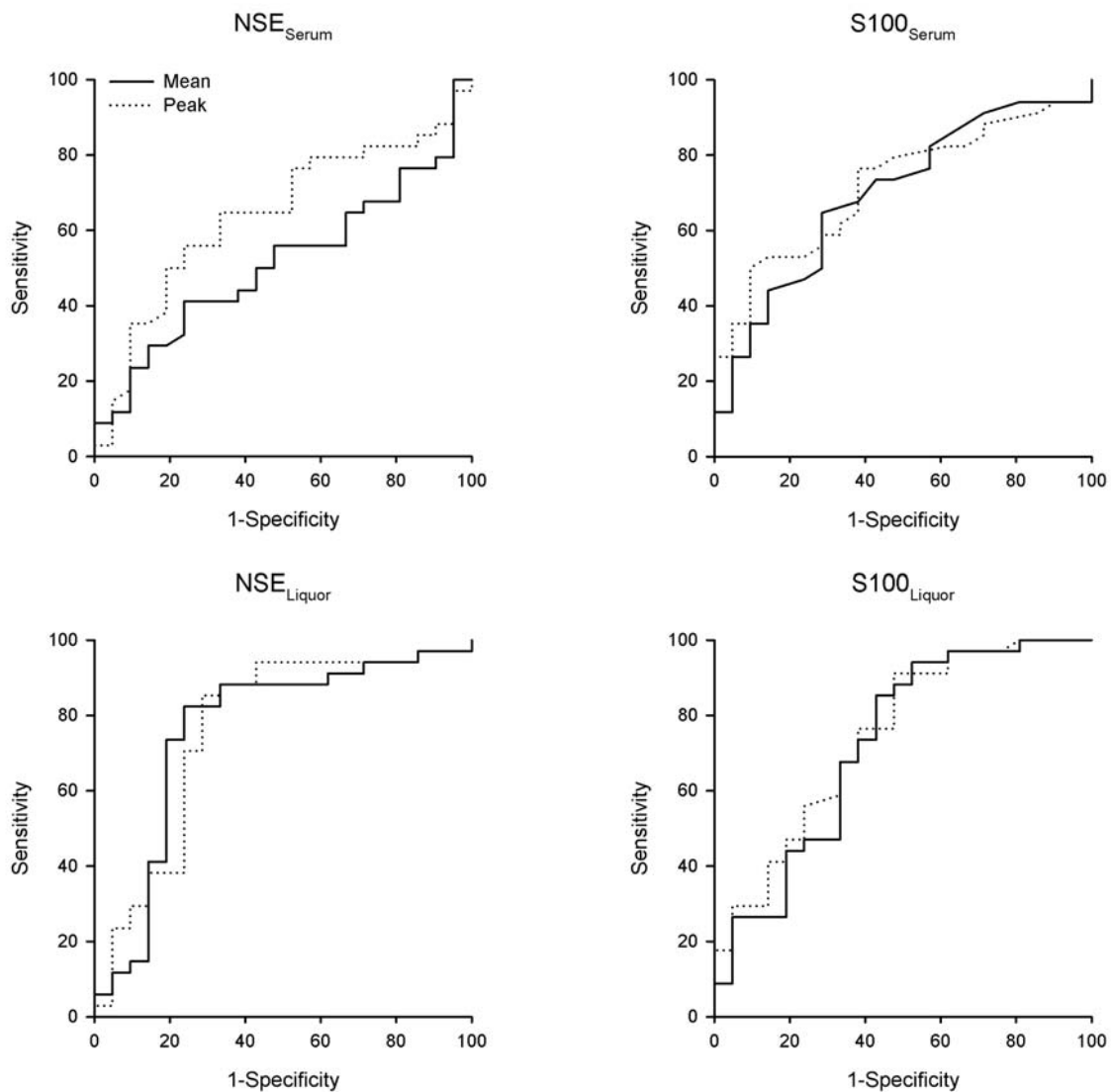


Abbildung 7: Verlauf der Konzentrationen von NSE und S100 im Serum und im Liquor bei Patienten mit und ohne intrakraniellen Druckanstieg. Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichung dar. Signifikante Unterschiede sind im Text beschrieben.

Erhöhter Intrakranieller Druck



	AUC	SE	CI	p-value
Mean				
NSE _{Serum}	0,514	0,078	0,361-0,668	0,862
S100 _{Serum}	0,686	0,073	0,543-0,829	0,021
NSE _{Liquor}	0,761	0,074	0,615-0,906	0,001
S100 _{Liquor}	0,723	0,075	0,576-0,869	0,006
Peak				
NSE _{Serum}	0,660	0,076	0,511-0,808	0,048
S100 _{Serum}	0,752	0,066	0,622-0,882	0,002
NSE _{Liquor}	0,786	0,070	0,649-0,923	<0,001
S100 _{Liquor}	0,758	0,069	0,624-0,893	0,001

Abbildung 8: ROC-Analyse der Mean- und Peakwerte der einzelnen Biomarker für Patienten mit und ohne intrakraniellen Druckanstieg. AUC=Fläche unter der ROC-Kurve; SE=Standardfehler; CI= 95% Confidence Intervall.

Tabelle 6: Mean-und Peakwerte von NSE und S100B

Outcome	Mean		Max	
	<i>gut</i>	<i>schlecht</i>	<i>gut</i>	<i>Schlecht</i>
NSE _{Serum}	10,2 (9,0-13,6)	11,4 (9,9-14,8)	12,6 (11,2-30,2)	16,9 (13,6-21,8)
S100 _{Serum}	0,13 (0,11-0,16)	0,25 (0,19-0,66)	0,21 (0,17-0,28)	0,48 (0,25-1,74)
NSE _{Liquor}	30,5 (23,3-42,9)	65,1 (47,8 -154,8)	54,1 (42,8-107,4)	180,6 (125,8-517,5)
S100 _{Liquor}	15,4 (10,1-45,3)	44,0 (23,6-108,7)	43,9 (16,3-136,3)	146,0 (62,7-320,5)
Infarkte	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>
NSE _{Serum}	11,4 (9,9-14,8)	10,3 (9,0-13,3)	16,8 (13,5-21,5)	13,4 (11,2-16,4)
S100 _{Serum}	0,25 (0,17-0,67)	0,14 (0,11-0,17)	0,48 (0,24-1,77)	0,21 (0,17-0,30)
NSE _{Liquor}	70,5 (47,1-135,8)	30,5 (23,1-46,2)	182,8 (106,8-332,0)	58,7 (39,8-160,5)
S100 _{Liquor}	44,0 (21,2-101,7)	17,0 (10,6-50,2)	137,0 (53,3-202,7)	58,15 (18,1-171,5)
Vasospasmus	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>
NSE _{Serum}	10,5 (9,03-13,3)	13,3 (10,1-15,3)	15,2 (11,4-18,7)	15,9 (12,9-26,4)
S100 _{Serum}	0,18 (0,12-0,33)	0,17 (0,12-0,44)	0,28 (0,20-0,76)	0,29 (0,19-0,60)
NSE _{Liquor}	47,8 (31,1-76,1)	45,9 (24,2-170,8)	135,6 (60,0-215,1)	134,2 (50,2-312,1)
S100 _{Liquor}	30,7 (13,4-52,5)	38,3 (18,9-102,8)	91,30 (27,9-168,0)	143,0 (51,5-196,3)
ICP Erhöhung	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>
NSE _{Serum}	11,0 (9,3-15,6)	10,8 (9,8-13,9)	16,4 (13,3-22,4)	14,6 (11,3-16,2)
S100 _{Serum}	0,23 (0,14-0,62)	0,14 (0,11-0,24)	0,44 (0,23-1,73)	0,21 (0,11-0,37)
NSE _{Liquor}	60,4 (45,9-116,9)	31,8 (23,2-44,5)	170,5 (105,9-372,5)	52,9 (41,3-161,7)
S100 _{Liquor}	39,5 (21,1-133,6)	16,7 (9,6-46,4)	144,5 (58,3-503,8)	43,9 (15,7-140,5)

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wertigkeit von Biomarkern bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung bezüglich Outcome und dem Auftreten sekundärer Komplikationen analysiert. Dabei haben wir die Wertigkeit von NSE und S100 bei aus dem Serum der Patienten gewonnenen Proben mit denen aus dem Liquor verglichen. Es zeigte sich, dass $S100_{\text{Serum}}$, NSE_{Liquor} und $S100_{\text{Liquor}}$ zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome unterscheiden können. Messungen im Liquor waren jedoch der Bestimmung von S100 im Serum nicht überlegen. Ähnliches zeigte sich für das Auftreten von zerebralen Infarkten und einem Anstieg des intrakraniellen Druckes. Auch hier waren Messungen aus dem Liquor der Bestimmung von S100 im Serum nicht überlegen. Keine klinische Relevanz zeigte sich für NSE_{Serum} hinsichtlich Outcome und dem Auftreten sekundärer Komplikationen. Keiner der untersuchten Parameter konnte einen Vasospasmus anzeigen.

$S100_{\text{Serum}}$ scheint somit ein geeigneter Marker zu sein, um Patienten hinsichtlich Outcome und dem Auftreten von zerebralen Infarkten und intrakraniellen Drucksteigerungen zu unterscheiden. Bestimmungen aus dem Liquor bringen keinen zusätzlichen Nutzen mit sich.

Wertigkeit der Marker bei anderen Schädigungen des Gehirns

Protein S100

In zahlreichen Studien über traumatische und nicht- traumatische neurologische Erkrankungen haben S100 und NSE ihre diagnostische und auch prognostische Wertigkeit bewiesen.⁶⁹ Bei Hydrocephalus, Herzstillstand, Schädel-Hirn-Trauma (SHT)^{77, 78, 79}, Hirninfarkt^{80, 81} und Infektionen des zentralen Nervensystems⁸² hat sich S100 als effektiver Marker gezeigt, um sowohl das Outcome als auch das Auftreten von sekundären Komplikationen vorherzusagen.^{71, 80, 81, 83}

So kann ein letaler Ausgang bei Patienten mit traumatischen Hirnschädigungen etwa durch sekundäre Anstiege von S100 angezeigt werden, wie eine Studie von Pelinka et al. bestätigt.⁸⁴ Ein statistischer Zusammenhang von sekundären S100-Anstiegen im Serum und dem Ausmaß der Hirnschädigung wurde auch von Raabe beobachtet.⁸⁵ Ebenso konnten Vos et al. bei polytraumatisierten Patienten einen Zusammenhang zwischen der S100 Konzentration im Serum und einem letalen Ausgang feststellen.⁸⁶

Patienten, die im Verlauf verstarben, zeigten initial höhere S100-Werte, als diejenigen, die überlebten. Der Grenzwert für einen letalen Ausgang liegt laut Angaben der Autoren bei 1,13 µg/L.⁸⁷ Die Durchschnittswerte lagen zwischen 1,1 µg/L und 4,9 µg/L bei Patienten mit schlechtem Outcome. Bei denen mit gutem Outcome bewegten sie sich im Bereich von 0,3 µg/L und 1,6 µg/L.⁸⁷ Zudem konnte ein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Grad der ZNS- Schädigung und der Konzentration des Markers im Liquor gezeigt werden.^{88, 89}

Davon abweichende Ergebnisse veröffentlichte Büttner. Bei fokaler ischämischer Hirnschädigung konnte kein Zusammenhang zwischen der S100_{Serum} Konzentration und dem Outcome der Patienten nachgewiesen werden. Dennoch wurden bei Patienten mit initial schweren neurologischen Defiziten höhere Initialwerte registriert als bei Patienten mit primär gutem neurologischen Zustand.⁹⁰ Auch Unden et al. konnten keinen prognostischen Wert von S100 bezüglich des Outcome erkennen. Die Autoren untersuchten S100 bei 79 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Hirninfarkt. Weder die Meanwerte noch die Peakwerte von S100 eigneten sich als prognostische Faktoren für ein schlechtes Outcome. Dennoch zeichnete sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten S100-Konzentrationen und sekundären Komplikationen wie Rezidivblutung, Hydrocephalus oder Hirnödemen ab. S100 lag sowohl am Tag der Komplikation als auch am darauffolgenden Tag signifikant höher als bei Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten. Am Tag vor dem Auftreten der Komplikation konnte jedoch kein signifikanter Unterschied erkannt werden. S100 zeigte somit zwar sekundäre neurologische Komplikationen an, eignete sich jedoch nicht als Prädiktor für ein schlechtes Outcome. Da 72% der Patienten neben dem Schädel-Hirn-Trauma auch extrakranielle Verletzungen aufwiesen, ist die Aussagekraft dieser Studie jedoch nach eigenen Angaben der Autoren eingeschränkt zu bewerten. Erhöhte S100 Werte könnten möglicherweise auch durch extrakranielle Ursachen bedingt sein.⁹¹

NSE

Auch für die Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Liquor und im Serum konnte ein Zusammenhang zum Grad der Zellschädigung im ZNS bestätigt werden.⁹²⁻⁹⁶

Bei fokalen und globalen ischämischen neurologischen Schädigungen und bei Schädel-Hirn-Trauma erwies sich NSE als geeigneter Marker, um eine Hirnschädigung zu erkennen.^{97, 98, 99} In tierexperimentellen Untersuchungen

konnten Hardermark und Persson einen engen Zusammenhang zwischen der Größe des Hirninfarktes und der NSE_{Liquor} Konzentration bei fokaler Ischämie zeigen.⁹²

In einer klinischen Studie konnten Cunningham et al. bei Patienten mit Hirninfarkt zwar keine Korrelation zwischen der Höhe der NSE-Werte und dem Outcome nachweisen, jedoch zeigte sich auch hier ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Infarktes und einem NSE_{Serum} Anstieg.⁹⁷

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Missler und Kollegen, die in einer Vergleichsstudie die beiden Marker, S100 und NSE, bei Patienten mit Hirninfarkt gegenüberstellten. Obwohl die Serumkonzentrationen beider Marker bei den Patienten mit Hirninfarkt deutlich über den Konzentrationen der gesunden Kontrollgruppe lagen, korrelierte lediglich S100 mit der Schwere des Hirninfarktes und dem klinischen Langzeit-Outcome. Ein schlechtes Outcome konnte nicht mit der Höhe der NSE-Werte in Zusammenhang gebracht werden.⁶¹

Diese Ergebnisse decken sich weitgehend auch mit denen von Pleines et al. bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Auch hier wurden Serum- und Liquorproben von NSE mit denen von S100 verglichen. Initial, also innerhalb der ersten posttraumatischen Tage, kam es zu einem deutlichen Anstieg beider Marker, der sich erst 14 Tage später wieder zurückbildete. Auch hier erwiesen sich nur S100_{Liquor} und S100_{Serum} als nützliche Prädiktoren für ein schlechtes Outcome. NSE spiegelte im Gegensatz dazu eher die inflammatorische Antwort wider.¹⁰⁰

NSE und S100 bei SAB

Allgemeines

Die Literatur bezüglich der prognostischen Wertigkeit von S100 und NSE bei Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung ist limitiert, doch gerade in den letzten Jahren sind eine Reihe an Publikationen zur klinischen Relevanz der beiden Marker, insbesondere von S100 erschienen.

Eine frühzeitige und valide Prognose des Outcome kann das Management von SAB Patienten deutlich erleichtern. Oft ist die klassische neurologische und neuroradiologische Untersuchung und das neurophysiologische Monitoring nicht ausreichend, um das Ausmaß des initialen Schadens, die Wahrscheinlichkeit sekundärer Komplikationen und die individuelle Prognose des Patienten abzuschätzen.¹⁰¹

Liese sich das Outcome der Patienten bereits frühzeitig abschätzen, so könnten sekundäre Komplikationen, wie etwa ein Vasospasmus oder ein Hirnödem aggressiver behandelt werden, wenn ein gutes Outcome für den Patienten zu erwarten ist.⁷¹ Dahingehend könnten biochemische Marker wie NSE und insbesondere S100 im Rahmen des Managements von SAB-Patienten und speziell in der Diagnostik sekundärer Komplikationen an Bedeutung erlangen.

Outcome und Infarkte

Protein S100: Outcome und Infarkte

Bereits 1985 konnte eine Studie von Takayasu et al. zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem neurologischen Status bei Einlieferung, dem Outcome der Patienten und der Konzentrationen von S100 im Liquor gibt. So wiesen Patienten, die verstarben stets höhere initiale Liquorkonzentrationen von S100 auf, als Patienten mit gutem Outcome. Zudem konnten die Autoren zeigen, dass persistierend hohe Werte während der ersten Woche nach Einlieferung mit einem schlechten Outcome einhergehen. Zwar zeigten auch Patienten mit gutem Outcome zum Teil hohe Initialwerte, jedoch sanken diese innerhalb einer Woche rasch auf Normalwerte ab.⁸⁹

Nur wenige Jahre später zeigten Hardemark et al., dass die Liquorkonzentration von S100 während der ersten Woche nach Einlieferung nicht nur mit dem klinischen Status der Patienten bei Einlieferung (d.h. Hunt & Hess -Grad), sondern auch mit dem Langzeit-Outcome nach bis zu zwei Jahren korreliert. Das Outcome wurde dabei neben einer klinischen Untersuchung (kognitive und sensomotorische Tests) auch durch apparative Verfahren, wie CT- und SPECT Untersuchungen bestimmt. Die Autoren konnten zeigen, dass die S100-Konzentrationen besser mit dem Langzeit-Outcome korrelierten als klinische Schweregradeinteilungen, wie die Hunt & Hess- oder Fisher-Klassifikation. Daneben zeigte auch diese Studie, dass Patienten, die direkt nach dem Blutungsereignis verstarben oder mit schwerer funktioneller Behinderung überlebten initial deutlich höhere S100_{Liquor} Werte als Patienten mit einem guten Outcome. Liquorproben, die später als eine Woche entnommen wurden, zeigten dagegen keine Korrelation mit dem Langzeit-Outcome.¹⁰²

Da Liquorwerte nicht bei allen Patienten problemlos zu gewinnen sind, wurde in den Folgejahren zunehmend die Wertigkeit von Serumwerten von S100 untersucht.

Wiesmann und Kollegen verglichen die Serumwerte von S100 bei 71 SAB Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe (n=120). Diese lagen 1, 3 und 7 Tage nach der Blutung in der SAB Gruppe stets höher als in der Kontrollgruppe. Die Autoren konnten zudem feststellen, dass sowohl die Schwere der neurologischen Defizite bei Einlieferung (Klassifikation nach Hunt & Hess), als auch das Outcome der Patienten nach 6 Monaten mit dem S100 Niveau 24 und 72 Stunden nach Blutung korrelierten. Die am 7. Tag gemessenen Werte korrelierten dagegen mit sekundären Verschlechterungen des neurologischen Status. Bemerkenswert an dieser Studie ist noch, dass die in der Kontrollgruppe gemessenen Werte weder mit dem Alter noch mit dem Geschlecht in Zusammenhang standen.⁸¹

Auch Stranjalis konnte bestätigen, dass S100 ein Indikator für den initialen Strukturschaden und das Outcome der Patienten sind. Untersucht wurden S100-Serumproben von 52 SAB Patienten. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der S100-Konzentration am Tag der Einlieferung sowohl mit dem initialen neurologischen Status entsprechend der WFNS Klassifikation, als auch mit dem Outcome der Patienten nach einem Jahr. Patienten, bei denen bei Einlieferung bereits S100 in einer Konzentration über 0,3 µg/L gemessen wurde, wiesen ein doppelt so hohes Risiko für einen fatalen Ausgang auf, als Patienten, die Werte unter 0,3 µg/L zeigten.¹⁰¹

Weiss et al. untersuchten die Hypothese, ob die über einen Zeitraum von 8 Tagen gemessenen Serumwerte von S100 einen unabhängigen Indikator für ein schlechtes Langzeit-Outcome darstellen. Neben initialen WFNS-, Fisher- Graden und Alter der Patienten korrelierten die täglichen Durchschnittswerte über 0,4 µg/L und die initialen Werte über 0,4 µg/L signifikant mit dem Langzeit-Outcome nach 6 Monaten. Jedoch fanden die Autoren keinen Zusammenhang zwischen den Serumwerten von S100 und dem Auftreten eines Vasospasmus. Die Autoren führten dies auf den kurzen Untersuchungszeitraum von 8 Tagen zurück und der Tatsache, dass ein Vasospasmus häufig erst nach einer Woche auftritt.¹⁰³

Um dies zu klären, führte dieselbe Arbeitsgruppe eine Folgestudie durch, in der sie den Untersuchungszeitraum von 8 auf 15 Tage ausweiteten. 109 SAB Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Blutung in das Krankenhaus eingeliefert und operativ mittels eines Clippings oder interventionell- radiologisch durch ein Coiling versorgt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein schlechtes Outcome nach 12 Monaten korrelierte mit hohen initialen WFNS- und Fisher- Graden, intrazerebralen

Blutungen, einer höheren Inzidenz an frühen ICP- und Troponinerhöhung, einem neurogenem Lungenödem und dem Auftreten eines Vasospasmus. Die Durchschnittswerte von S100 lagen signifikant höher bei Patienten mit schlechtem Outcome als bei denen mit gutem Outcome. Der Anteil der Patienten mit schlechtem Outcome lag über 95%, wenn die S100_{Serum} Konzentration im Durchschnitt über 0,4 µg/L lag. Die Initialwerte und die Durchschnittswerte während der ersten 8 Tage zeigten dagegen keinen Zusammenhang zu den untersuchten Parametern. Der Cut-off für ein schlechtes Outcome nach 12 Monaten liegt laut Autoren bei 0,23 µg/L mit einer Spezifität von 90% und einer Sensitivität von 91%. Bei einer Spezifität von 95% (Sensitivität: 84%) liegt der cut-off bei 0,28 µg/L, bei einer Spezifität von 99% (Sensitivität: 72%) bei 0,40 µg/L.¹⁰⁴

In der vorliegenden Studie konnten wir erneut bestätigen, dass S100_{Serum} mit dem Outcome der Patienten korreliert. Auch S100_{Liquor} tat dies, jedoch ergab sich durch die Bestimmung des Biomarkers im Liquor keine bessere Trennschärfe bezüglich des Outcomes der Patienten. Aufgrund der erheblichen Risiken, die mit Bestimmungen aus dem Liquor einhergehen, ist deshalb die Bestimmung von S100 im Serum vorzuziehen.

NSE: Outcome und Infarkte

Neben der Bestimmung von S100 ist auch die Neuronenspezifische Enolase bereits hinsichtlich ihrer Wertigkeit bei Patienten mit stattgehabter SAB untersucht worden.

In Studien von Hardemark und Persson über aneurysmatische Subarachnoidalblutungen zeigten die Autoren, dass NSE_{Liquor} mit dem klinischen Status und dem klinischen Verlauf korreliert.⁹²

Mabe et al. untersuchten bei 29 Patienten mit spontaner SAB die Serumwerte von NSE innerhalb der ersten 3 Wochen nach Blutung. Patienten mit höheren Schweregraden (H&H III und IV) zeigten dabei signifikant höhere NSE-Werte als Patienten mit niedrigeren Schweregraden (H&H- Grad I und II). Letztere wiesen mit Ausnahme eines kurzen postoperativen Anstiegs im Verlauf konstant niedrige NSE_{Serum} Werte auf. Darüber hinaus bestand ein Zusammenhang zwischen der Blutungsmenge im CCT (Fisher-Klassifikation) und der Serumkonzentration von NSE. Bei Patienten, die durch einen Vasospasmus bedingt, sich sekundär verschlechterten, zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der NSE-Konzentrationen. Dabei korrelierte der Zeitpunkt des NSE-Anstiegs mit dem Zeitpunkt der neurologischen Verschlechterung.

Insbesondere bei Patienten, die klinisch in einem vegetativen Status persistierten, blieben die Werte über einen Zeitraum von 3 Wochen nach SAB anhaltend hoch.¹⁰⁵

Auch Oertel et al. untersuchten die Beziehung zwischen NSE und dem Outcome der Patienten. Doch hier konnten die innerhalb der ersten 3 Tage nach Blutung gemessenen NSE-Werte nicht in Zusammenhang mit einem schlechten Outcome gebracht werden.⁹⁹

Wiesmann et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die prognostische Wertigkeit von NSE, insbesondere hinsichtlich seiner Spezifität eingeschränkt ist. NSE scheint keine so hohe Hirnspezifität zu besitzen wie bislang angenommen wurde. Hohe Konzentrationen von NSE finden sich auch bei Patienten mit extrakraniellen Tumoren, z.B. dem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Zudem unterliegt NSE, im Gegensatz zu S100 dem Einfluss der Hämolyse von Erythrozyten, die ebenfalls relevante Mengen an NSE beinhalten.⁸¹

Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in unserer Untersuchung. Die Durchschnittswerte von NSE_{Serum} wiesen keine Trennschärfe hinsichtlich des Outcome der Patienten auf. Bessere Ergebnisse lieferte zwar die Bestimmung von NSE_{Liquor}, jedoch wie oben bereits angeführt, ist die Bestimmung im Liquor mit erheblichen Gefahren assoziiert. Betrachtet man die Ergebnisse der ROC-Analysen für das Outcome, so zeigt sich, dass auch die Bestimmung von NSE_{Liquor}, der Bestimmung von S100_{Serum} nicht überlegen ist. Somit scheint aufgrund der geringen Risiken einer einfachen Blutentnahme, weder die Liquorbestimmung von NSE noch von S100 gerechtfertigt zu sein, um eine prognostische Aussage bezüglich des Outcome zu treffen.

Vasospasmus: S100 und NSE

S100: Vasospasmus

Ein besonderes Augenmerk bei der Behandlung von Patienten mit stattgehabter SAB liegt immer auf der frühzeitigen und korrekten Diagnose eines zerebralen Vasospasmus. Häufig ist die klinisch neurologische Untersuchung dieser Patienten nicht möglich, da die Patienten analgosediert sind. Hilfreich wäre es also, wenn S100 und NSE im Serum/Liquor einen bestehenden oder sich entwickelnden Vasospasmus anzeigen könnten.

Einige Studien konnten bereits zeigen, dass Serum- und Liquorkonzentrationen von S100 eine vielversprechende Rolle in der Vasospasmusdiagnostik bei SAB-Patienten haben könnten.^{99, 106-108}

Wiesmann et al. stellten fest, dass Vasospasmen durch einen Anstieg im Serum angezeigt werden.⁸¹ Auch Persson konnte bei einigen Patienten 4 Tage nach SAB einen Anstieg von S100 und NSE verzeichnen. Diese verspätet auftretenden Konzentrationserhöhungen führten die Autoren darauf zurück, dass beide Marker in der Lage sind, sekundäre Komplikationen, wie einen Vasospasmus anzuzeigen. Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch fraglich, da die lediglich 10 Patienten mit stattgehabter SAB untersucht wurden.⁶⁹

Interessante Ergebnisse wurden auch in einer Studie von Sanchez-Pena gezeigt. Bei 37 SAB Patienten wurde ein Vasospasmus durch eine Angiographie nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass 17 Patienten, die der Gruppe mit ischämischen Vasospasmus zugeteilt wurden, einen initialen Anstieg von S100 bereits vor Einsetzen klinischer Symptome zeigten. Zudem wurde aber zusätzlich ein deutlicherer Anstieg nach dem Beginn des Vasospasmus registriert.

Im Vergleich dazu war bei den verbleibenden 20 Patienten ohne ischämischen Vasospasmus zwar ein Vasospasmus vorhanden, aber keine Erhöhung von S100 ersichtlich.¹⁰⁴ Stranjalis et al. konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen S100-Anstieg und dem Auftreten eines frühen angiographischen Vasospasmus feststellen. Deren Aussage deckt sich auch mit Ergebnissen von Weiss. Auch in dessen Untersuchung bestand keine Beziehung zwischen S100 und dem Auftreten eines frühen Vasospasmus.¹⁰³

Dennoch fand Stranjalis eine Beziehung zwischen einem S100-Anstieg und neurologischen Verschlechterungen, die im späteren Verlauf auftraten. Diese waren durch Vasospasmusbedingte Infarkte, Hirnödeme oder einen Hydrocephalus bedingt. Niedrige Werte korrelierten dagegen mit neurologischen Verbesserungen.¹⁰¹

Zu völlig abweichenden Ergebnissen kamen Oertel et al. Die Autoren zeigten, dass die S100-Werte der ersten 3 Tage nach SAB bei Patienten die im späteren Verlauf einen Vasospasmus entwickelten wider Erwarten signifikant niedriger lagen. Bei Patienten ohne Vasospasmus kam es aber zu einem signifikanten Anstieg von S100. Alle anderen untersuchten Parameter inklusive NSE waren gar nicht signifikant. Ein Vasospasmus wurde diagnostiziert, wenn die Flussbeschleunigung bei >120 cm/s lag.

Wir kommen in unserer Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Wir konnten auch keinen Zusammenhang zwischen einem Vasospasmus und S100_{Liquor} und S100_{Serum} sowie NSE_{Liquor} bestätigen. Dennoch zeigte sich NSE_{Serum} in der Analyse als signifikant. Paradoxerweise aber lagen auch bei uns, ähnlich wie die Ergebnisse von Oertel für S100 zeigen, die NSE-Werte bei Patienten mit Flussbeschleunigung niedriger als bei denen ohne Flussbeschleunigung. Den Grund für ihr paradoxes Ergebnis versuchen die Autoren mit der Beziehung von Blutfluss und Metabolismus zu erklären. Die Ursache ist jedoch völlig unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.⁹⁹

In unserer Studie konnte auch keiner der Marker einen Vasospasmus anzeigen. Möglicherweise bedarf es jedoch eines anderen Studienaufbaus, um diese Frage zu klären. In der vorliegenden Untersuchung sind lediglich Werte bis zum 8. Tag nach Blutung erfasst worden. Häufig tritt jedoch ein Vasospasmus erst nach diesem Intervall auf. Eine längere Studiendauer, wie etwa in der Studie von Sanchez-Pena, könnte dahingehend vorteilhaft sein. Zudem ist der Vasospasmus in unserer Untersuchung nur dopplersonographisch bestimmt worden. Auch hier scheint die Aussagekraft der Studie von Sanchez-Pena höher zu sein. Die Autoren haben die S100-Konzentrationen mit dem Auftreten von neurologischen Defiziten korreliert und fanden einen guten Zusammenhang (siehe oben). Die Erklärung für unsere Ergebnisse scheint also am ehesten in dem Design der vorliegenden Studie zu liegen.

Beurteilung von S100 und NSE

Obwohl zahlreiche Studien für die Neuronenspezifischen Enolase und Protein S100 einen prädiktiven Wert für das Outcome belegen, stellt sich die Frage der klinischen Relevanz. Priorität erlangt dieser Aspekt vor allem bei Patienten mit einer leichten aber dennoch behandlungsbedürftigen Hirnschädigung. Die biochemischen Marker könnten frühzeitige Entscheidungen zur weiteren Behandlungsplanung erleichtern, um die langfristig bestmögliche Rehabilitation für den Patienten zu erreichen.

Trotz den Ergebnissen zahlreicher Studien, die bestätigen, dass S100 und auch NSE^{59, 92, 93, 97} im Liquor in Relation zur Zellschädigung im ZNS steht^{69, 102, 109}, scheint ihre klinische Wertigkeit begrenzt zu sein. Zum einen unterliegt die Probengewinnung gewissen Einflüssen. Das Legen einer Ventrikeldrainage ist in der Regel nur bei selektierten Patienten mit einem mehr oder weniger schlechten Status notwendig.¹¹⁰ Zudem ist die Entnahme von Liquorproben mittels EVD wegen der Infektionsgefahr risikobehaftet und kann zu Schädigungen des Nervengewebes führen.¹¹¹ Diese und

andere reaktive Prozesse auf die EVD könnten somit möglicherweise⁷¹ Auswirkungen auf die Messergebnisse haben.^{94, 112, 113}

In diesem Zusammenhang kamen jedoch Woertgen et al. zu dem Ergebnis, dass die Anlage einer externen Ventrikeldrainage wohl keinen nennenswerten Einfluss auf die Messergebnisse von NSE und S100 hat.¹¹⁴

Bei klinischen, wissenschaftlichen Studien ist es aus ethischen Gründen nicht möglich Liquorproben von gesunden Probanden zu entnehmen. Das bedeutet, dass ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe nur bedingt möglich ist. Diverse Studien beschränken sich dahingehend auf Untersuchungen am Tiermodell, die allerdings in ihrer Aussagekraft hinsichtlich der klinischen Behandlung limitiert sind.

Um im Rahmen des klinischen Monitorings sinnvoll zu sein, sollte der Marker im Serum messbar sein. In unserer Studie hat sich gezeigt, dass S100_{Serum} als auch S100_{Liquor} eine ähnlich hohe Aussagekraft besitzen. Da S100_{Liquor} also keinen nennenswerten Vorteil bringt, ist die Bestimmungsmethode aus dem Serum das Verfahren der Wahl. Anders verhält es sich bei der Neuronenspezifischen Enolase. NSE hat lediglich im Liquor gezeigt, dass es sich als prognostischer Faktor eignet. Da die Aussagekraft von NSE aus dem Liquor der von S100 aus dem Serum gleichwertig ist, bedeutet das, dass man in der Klinik auf die Bestimmung von S100 zurückgreifen wird.

Da S100_{Serum} auch bei extrakraniellen Verletzungen⁷¹ und bestimmten Tumorarten erhöht sein kann, müssen andere Freisetzungquellen allerdings sicher ausgeschlossen werden. Diese Tatsache ist unter Anderem bedeutsam bei polytraumatisierten Patienten. Daneben weisen auch Sportler erhöhte S100-Werte auf, die auf Verletzungen der Skelettmuskulatur zurückzuführen sind. Da die Halbwertszeit von S100 bei einer Muskelschädigung jedoch relativ gering ist und die Werte innerhalb von 20 Stunden wieder auf ein Normalniveau sinken, scheint dieser Faktor keine tragende Rolle zu spielen.

Erhöhungen von NSE_{Serum} können auch durch eine Hämolyse bedingt sein, da NSE auch in Erythrozyten vorhanden ist.¹¹¹ Bei zweifelhaften Befunden könnte jedoch eine Messung aus dem Liquor die Herkunft aus extrakraniellen Quellen ausschließen.

Zusätzlich unterliegen die Messungen von S100 tageszeitlichen Schwankungen, was auf die kurze Halbwertszeit von S100 zurückzuführen ist. Möglicherweise kann dem Problem durch eine Probenentnahme in kürzeren Intervallen entgegengewirkt werden.⁹¹

Ein weiterer Aspekt der beachtet werden muss, ist die Bestimmungsmethode der Marker. Durch die Vielfalt an Messmethoden kann es auch zu Abweichungen kommen. Daher wäre ein international standardisiertes Messverfahren ähnlich der international normalized ratio (INR) wünschenswert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass S100_{Serum} den wohl besten Marker für klinische Belange darstellt. Eine Dokumentation des Zeitpunkts und der Frequenz der Messungen und der Art der chirurgischen Intervention und ein Ausschluss von peripheren Verletzungen ist jedoch erforderlich um valide Aussagen treffen zu können.

NSE/S-100: cut-off level

Wichtig für die Klinik ist auch die Frage nach einem bestimmten Grenzwert, der zwischen einem guten und schlechten Outcome unterscheiden kann. Die Literatur liefert dahingehend eine Vielzahl unterschiedlicher Angaben für S100 und NSE.

Anderson gibt einen mittleren S100_{Serum} Wert von 0,01 µg/L und mit 97,5% einen Wert unterhalb von 0,13 µg/L bei einer Kontrollgruppe von 495 gesunden Probanden an.¹¹⁵

Nygaard nimmt bei Patienten ohne neurologische Krankengeschichte zu 95% einen S100-Wert von unter 0,12 µg/L an.¹¹⁶

Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma wird er zwischen 0,5-2,5 µg/L angegeben.⁹⁹ Woertgen et al. fanden bei diesen Patienten, dass Werte über 2 µg/L mit einem schlechten Langzeit-Outcome (11 Monate, GOS) assoziiert waren.¹¹⁷ Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die 1-6 Stunden nach SHT gemessenen S100 Werte ein guter Prädiktor für das Outcome sind. In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe wurde mittels Patientenbefragung das subjektive Outcome erfasst. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit hohen initialen S100-Werten ein schlechteres Outcome aufwiesen.¹¹⁸ Patienten mit Serumwerten unter 0,5 µg/L hatten dagegen ein besseres Outcome. Rothoerl et al. gaben bei Patienten mit SHT einen Grenzwert von 2 µg/L an, mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 82% für das Langzeit- Outcome.⁷⁸ Savola nimmt einen Wert von 0,12 µg/L an um zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit leichten Schädelverletzungen zu differenzieren.¹¹⁹ Aus Studien von Townend geht hervor, dass nur 1% der Patienten mit leichtem SHT und S100-Werten unter 0,32 µg/L µg/L eine ernsthafte Behinderung aufwiesen.¹²⁰ Bei globaler zerebraler Ischämie und beim Herzstillstand liegt bei Martens et al. der Grenzwert von S100 für ein schlechtes Outcome bei 0,7 µg/L.¹²¹

Laut Weiss liegt der Grenzwert nach stattgehabter SAB für ein ungünstiges Outcome bei $0,4 \mu\text{g/L}$ ¹⁰³ und bewegt sich somit nahe an dem von Raabe angegebenen Wert von $0,5 \mu\text{g/L}$ bei verschiedenen neurologischen Schäden.¹²² Zu einem ähnlichen Ergebnis für ein ungünstiges Outcome kamen auch Stranjalis et al. mit einem S100 Wert von $0,3 \mu\text{g/L}$.¹⁰¹ Oertel konnte zeigen, dass keiner der Patienten, der S100-Werte $> 1 \mu\text{g/L}$ aufwies ein günstiges Outcome zeigte. Sanchez-Pena et al. gehen von einem cut-off-level von $0,23 \mu\text{g/L}$ (Sensitivität von 91% und Spezifität von 90%) bei Patienten mit SAB aus.¹⁰⁴

Limitierende Faktoren der Studie

Zur Interpretation der Ergebnisse unserer Studie müssen verschiedene Faktoren kritisch betrachtet werden. So wurden lediglich Werte vom 1. bis zum 8. Tag nach Blutungsereignis untersucht. Da der Vasospasmus aber innerhalb eines Zeitraums von 4-14 Tage auftritt, ist möglicherweise der Vasospasmus bei einigen Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums gar nicht erfasst worden. Sinnvoller ist daher ein Studienmodell zu wählen, der den Zeitpunkt des Vasospasmus sicher einschließt. Zudem wurde das Outcome der Patienten lediglich bei Entlassung bewertet. Das bedeutet, es erfolgte keine klinische Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt. Eine erneute klinische Reevaluation wäre allerdings sinnvoll hinsichtlich Aussagen über das Langzeit-Outcome.

Ein weiterer Punkt ist, dass die Aussagekraft bezüglich der Erfassung kleinerer Unterschiede der einzelnen Parameter aufgrund der geringen Patientenzahl eingeschränkt ist hinsichtlich kleinerer Unterschiede zwischen den Biomarkern. Studien mit höheren Fallzahlen wären dahingehend notwendig. Des Weiteren wurde in unserer Studie ein Vasospasmus lediglich dopplersonographisch erfasst. Möglicherweise kann eine Erhöhung der Flussbeschleunigung aber auch durch eine Hyperämie verursacht worden sein. Um diesem Problem entgegenzuwirken wäre eine Angiographie sinnvoll, um den Vasospasmus sicher zu belegen.

Schlussbemerkung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass $S100_{\text{Serum}}$, NSE_{Liquor} und $S100_{\text{Liquor}}$ geeignete Marker für schlechtes Outcome und sekundäre Komplikationen wie zerebraler Infarkte und intrakranieller Drucksteigerungen darstellen. Die Bestimmung der Biomarkerkonzentrationen aus dem Liquor erwies jedoch keinen Vorteil gegenüber der Bestimmung von S100 aus dem Serum der Patienten. Hinsichtlich der Vasospasmusdiagnostik konnte keine klinische Relevanz der Marker bestätigt werden. Für klinische Zwecke scheint insbesondere S100 eine Rolle zu spielen, da es eine bessere Aussagekraft als NSE bezüglich des Outcome zulässt.

Zwar zeigte keiner der untersuchten Parameter eine perfekte Trennung zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome, jedoch lässt sich anhand der Marker eine gewisse Wahrscheinlichkeit für das Outcome abschätzen. Einen wesentlich höheren Stellenwert könnte jedoch insbesondere S100 bei der Untersuchung neuer Therapieansätze darstellen. Um zu zeigen, dass eine Therapie das Outcome der Patienten verbessert, sind oft extrem große Patientenzahlen notwendig, was mit extremem personellen und finanziellen Aufwand verbunden ist. Viele dieser neuen Therapieansätze haben sich jedoch dann als wirkungslos gezeigt. Durch die Verwendung von S100 als Surrogatparameter für das Outcome könnten somit kleinere Studien vorab durchgeführt werden und bei negativen Ergebnissen gegebenenfalls auf große Outcome- Studien verzichtet werden. Dies würde eine wesentlich schnellere Entwicklung neuer Therapiestrategien erlauben, da durch die Einsparung großer Outcome- Studien mehr finanzielle und personelle Ressourcen zur Weiterentwicklung zur Verfügung stehen. Zudem könnten vor der Durchführung großer Outcome- Studien neue Therapieansätze optimiert werden. So könnten beispielsweise bei pharmakologischen Ansätzen kleinere Dosisfindungsstudien zu optimalen Ausgangsbedingungen für große Studien führen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden Protein S100 und Neuronenspezifische Enolase (NSE) bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung auf Ihren prädiktiven Wert hinsichtlich Outcome und dem Auftreten sekundärer Komplikationen (Infarkte, Vasospasmus, erhöhter intrakranieller Druck) untersucht. Ziel der Studie war es, die Wertigkeit von Serum- und Liquorwerten beider Marker zu vergleichen.

55 Patienten mit spontaner SAB und der Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage wurde in die Studie eingeschlossen.

Neben allgemeinen demographischen Daten wurden die Aneurysmalokalisation, der klinische Status bei Einlieferung (Fisher, H&H, WFNS) und die Art der Aneurysmaversorgung (Coiling, Clipping) erfasst. Primärer Endpunkt war das Outcome der Patienten. Dieses wurde mittels Glasgow Outcome Scale (GOS) bei Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst. Anhand dieser Klassifikation wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: Patienten mit gutem Outcome (GOS 4&5) und Patienten mit schlechtem Outcome (GOS 1-3). Sekundäre Endpunkte waren neu aufgetretene zerebrale Infarkte, Auftreten eines Vasospasmus (zerebrale Blutflussgeschwindigkeit >120 cm/s) und Auftreten eines pathologischen intrakraniellen Drucks (>20mmHg).

Bei allen Patienten wurden simultan die Konzentrationen der beiden Biomarker NSE und S100 aus dem Serum und Liquor bestimmt. Die Bestimmung erfolgte täglich vom Zeitpunkt der Einlieferung bis zum 8. Tag nach Blutung.

Zur Auswertung wurden die Durchschnittswerte und die Maximalwerte der einzelnen Biomarker während des gesamten Untersuchungszeitraums bestimmt. Um zu untersuchen, welche der Marker zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome (bzw. der sekundären Endpunkte) unterscheiden kann, wurden Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen durchgeführt.

33 der 55 Patienten (60%) wiesen ein schlechtes Outcome auf. $S100_{\text{Serum}}$ ($P<0,001$), $S100_{\text{Liquor}}$ ($P<0,01$) und NSE_{Liquor} ($P<0,001$), nicht jedoch NSE_{Serum} ($P=0,115$) konnten zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome unterscheiden.

Bei den 31 Patienten, die einen Hirninfarkt entwickelten (56%), lagen $S100_{\text{Serum}}$ ($P<0,001$), $S100_{\text{Liquor}}$ ($P<0,05$) und NSE_{Liquor} ($P<0,01$) höher als bei Patienten, die

keinen Infarkt entwickelten. NSE im Serum konnte nicht zwischen Patienten mit und ohne zerebralen Infarkt ($P=0,149$) unterscheiden.

Hinsichtlich des Auftretens eines zerebralen Vasospasmus konnte keiner der untersuchten Parameter Patienten mit und ohne Vasospasmus unterscheiden. Paradoxe Weise waren die NSE Konzentrationen im Serum bei Patienten, die einen Vasospasmus entwickelten signifikant niedriger als bei denen ohne Flussbeschleunigung ($P<0,05$).

Intrakranielle Drucksteigerungen ($n=34$; 62%) konnten wiederum durch die Bestimmung von S100 ($p<0,05$) im Serum und von NSE ($P<0,05$) und S100 ($P<0,05$) im Liquor erkannt werden. Kein prädiktiver Wert konnte dagegen für NSE im Serum ($P=0,859$) nachgewiesen werden.

Der Vergleich der ROC-Kurven ergab, dass für die Endpunkte Outcome, Infarkte und erhöhter ICP die Bestimmung von NSE aus dem Liquor eine bessere Trennschärfe aufwies, als NSE aus dem Serum. Für S100 konnten keine Unterschiede zwischen Liquor- und Serumproben gefunden werden. Auch wies NSE_{Liquor} keine höhere Trennschärfe auf als $S100_{Serum}$.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass $S100_{Serum}$, $S100_{Liquor}$ und NSE_{Liquor} zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome unterscheiden kann. Zudem werden zerebrale Infarkte und intrakranielle Druckanstiege durch die Marker erkannt. Die Wertigkeit von Liquorproben ist der von $S100_{Serum}$ jedoch nicht überlegen.

Literaturverzeichnis

1. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Jul 1994;25(7):1342-1347.
2. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. Apr 1996;27(4):625-629.
3. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S. Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*. Jan 2002;33(1):195-199.
4. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. Mar 1997;28(3):491-499.
5. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. May 1998;50(5):1413-1418.
6. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. Feb 2001;124(Pt 2):249-278.
7. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. Jan 2 1997;336(1):28-40.
8. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *Bmj*. Jul 29 1995;311(7000):288-289.
9. Schievink WI, Wijdicks EF. Pretruncal subarachnoid hemorrhage: an anatomically correct description of the perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Dec 1997;28(12):2572.
10. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, et al. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg*. Sep 1995;83(3):426-429.
11. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, et al. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. Jul 1992;3(1):88-95.
12. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke*. Apr 1994;25(4):889-903.

13. Ohkuma H, Tabata H, Suzuki S, et al. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Aomori, Japan. *Stroke*. Jan 2003;34(1):96-100.
14. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. Mar 1996;27(3):544-549.
15. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. Sep 22 1999;53(5):982-988.
16. Drake CG. Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke*. May-Jun 1981;12(3):273-283.
17. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. Jan 6 2000;342(1):29-36.
18. Okawara SH. Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg*. May 1973;38(5):575-580.
19. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*. Sep 1988;45(9):1019-1020.
20. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. Jan 1968;28(1):14-20.
21. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. Jun 1988;68(6):985-986.
22. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. Jan 1980;6(1):1-9.
23. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. Jul 1990;73(1):18-36.
24. Le Roux PD, Winn HR. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage management of the poor grade patient. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:7-26.
25. Brown MF, Benzel EC. Morbidity and mortality associated with rapid control of systemic hypertension in patients with intracranial hemorrhages. *J Neurosurg Anesthesiol*. Mar 1990;2(1):53-55.

26. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. Dec 10 2002;59(11):1750-1758.
27. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, et al. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. Apr 2003;52(4):763-769; discussion 769-771.
28. Klimo P, Jr., Thompson CJ, Drake J, et al. Assessing the validity of the endoscopic shunt insertion trial: did surgical experience affect the results? *J Neurosurg*. Nov 2004;101(2 Suppl):130-133.
29. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):68-76.
30. Dumont AS, Chow M, Kassell NF. Vasospasm. *J Neurosurg*. Jun 2002;96(6):985-986; discussion 986-987.
31. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke*. Mar 2004;35(3):638-643.
32. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, et al. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Jun 2003;98(6):1227-1234.
33. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.
34. Sakowitz OW, Unterberg AW. Detecting and treating microvascular ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. Apr 2006;12(2):103-111.
35. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. Apr 2003;9(2):113-119.
36. Mocco J, Zacharia BE, Komotar RJ, et al. A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E9.
37. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. Oct 2007;20(5):400-407.
38. Lindegaard KF. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage--a review. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:59-71.

39. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, et al. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Feb 1993;78(2):183-187.
40. Grosset DG, Straiton J, du Trevou M, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. May 1992;23(5):674-679.
41. Lad SP, Guzman R, Kelly ME, et al. Cerebral perfusion imaging in vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E7.
42. Takagi R, Hayashi H, Kobayashi H, et al. Three-dimensional CT angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. Oct 1998;40(10):631-635.
43. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, et al. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. May 2001;94(5):740-749.
44. Hasan D, Schonck RS, Avezaat CJ, et al. Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. Mar 1993;33(3):286-291.
45. Sakr YL, Lim N, Amaral AC, et al. Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol*. Sep 2004;96(3):369-373.
46. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*. Jun 1995;23(6):1007-1017.
47. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. Oct 26 2002;360(9342):1267-1274.
48. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. Sep 3-9 2005;366(9488):809-817.

49. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, et al. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. Oct 2006;59(4):775-779; discussion 779-780.
50. Meyer FB. Calcium antagonists and vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. Apr 1990;1(2):367-376.
51. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*. Mar 11 1989;298(6674):636-642.
52. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. Apr 1998;50(4):876-883.
53. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, et al. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. May 1998;42(5):979-986; discussion 986-977.
54. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, et al. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke*. Apr 2002;33(4):1011-1015.
55. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*. Jul 2005;103(1):9-17.
56. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. Mar 1997;28(3):660-664.
57. Sarrafzadeh AS, Kaisers U, Boemke W. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Significance and complications]. *Anaesthetist*. Sep 2007;56(9):957-966; quiz 967.
58. Cunningham RT, Watt M, Winder J, et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest*. Apr 1996;26(4):298-303.
59. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg*. Nov 1989;71(5 Pt 1):727-731.

60. Persson L, Hardemark H, Edner G, et al. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;93(3-4):116-122.
61. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. Oct 1997;28(10):1956-1960.
62. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. Jun 9 1965;19(6):739-744.
63. Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem*. Nov 1984;43(5):1494-1496.
64. Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem*. Feb 25 1983;258(4):2705-2709.
65. Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, et al. S-100 protein positive human T-lymphocyte. *Am J Clin Pathol*. Jan 1985;83(1):69-72.
66. Weiss SW, Langloss JM, Enzinger FM. Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab Invest*. Sep 1983;49(3):299-308.
67. Kindblom LG, Lodding P, Rosengren L, et al. S-100 protein in melanocytic tumors. An immunohistochemical investigation of benign and malignant melanocytic tumors and metastases of malignant melanoma and a characterization of the antigen in comparison to human brain. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]*. Jul 1984;92(4):219-230.
68. Springall DR, Gu J, Cocchia D, et al. The value of S-100 immunostaining as a diagnostic tool in human malignant melanomas. A comparative study using S-100 and neuron-specific enolase antibodies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1983;400(3):331-343.
69. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. Sep-Oct 1987;18(5):911-918.
70. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):159-169.

71. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, et al. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*. 2007;6(2):121-138.
72. Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, et al. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*. Jul 1979;33(1):319-329.
73. Kato K, Ishiguro Y, Suzuki F, et al. Distribution of nervous system-specific forms of enolase in peripheral tissues. *Brain Res*. Apr 15 1982;237(2):441-448.
74. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, et al. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *Lancet*. Apr 11 1981;1(8224):808-811.
75. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, et al. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax*. Feb 1985;40(2):85-90.
76. Ishiguro Y, Kato K, Shimizu A, et al. High levels of immunoreactive nervous system-specific enolase in sera of patients with neuroblastoma. *Clin Chim Acta*. May 20 1982;121(2):173-180.
77. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, et al. S-100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. Oct 1998;45(4):765-767.
78. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:97-100.
79. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj*. Dec 2000;14(12):1047-1055.
80. Raabe A, Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev*. Sep 2000;23(3):136-138.
81. Wiesmann M, Missler U, Hagenstrom H, et al. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(12):1155-1160.
82. Warner DS, Laskowitz DT. Changing outcome from aneurysmal subarachnoid hemorrhage: another step closer. *Anesthesiology*. Apr 2006;104(4):629-630.
83. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*. Sep 1997;34 (Pt 5):546-550.

84. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma*. Nov 2004;21(11):1553-1561.
85. Raabe A, Menon DK, Gupta S, et al. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 1998;65(6):930-932.
86. Pelinka LE, Toegel E, Mauritz W, et al. Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock*. Mar 2003;19(3):195-200.
87. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. Apr 27 2004;62(8):1303-1310.
88. Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, et al. Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 1982;45(12):1130-1135.
89. Takayasu M, Shibuya M, Kanamori M, et al. S-100 protein and calmodulin levels in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Sep 1985;63(3):417-420.
90. Buttner T, Weyers S, Postert T, et al. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. Oct 1997;28(10):1961-1965.
91. Uden J, Astrand R, Waterloo K, et al. Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care. *Neurocrit Care*. 2007;6(2):94-99.
92. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG, et al. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke*. Sep 1988;19(9):1140-1144.
93. Hay E, Royds JA, Davies-Jones GA, et al. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 1984;47(7):724-729.
94. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics*. Feb 2002;109(2):E31.
95. Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 1981;44(12):1129-1135.

96. Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 1983;46(11):1031-1036.
97. Cunningham RT, Young IS, Winder J, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest*. Oct 1991;21(5):497-500.
98. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. Mar 1994;25(3):558-565.
99. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, et al. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*. Oct 2006;13(8):834-840.
100. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, et al. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. May 2001;18(5):491-498.
101. Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, et al. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar 2007;149(3):231-237; discussion 237-238.
102. Hardemark HG, Almqvist O, Johansson T, et al. S-100 protein in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: relation to functional outcome, late CT and SPECT changes, and signs of higher cortical dysfunction. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;99(3-4):135-144.
103. Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. Apr 2006;104(4):658-666.
104. Sanchez-Pena P, Pereira AR, Sourour NA, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med*. Aug 2008;36(8):2267-2273.
105. Mabe H, Suzuki S, Mase M, et al. Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. Sep 1991;36(3):170-174.
106. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*. Sep 2007;38(9):2491-2495.

107. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. Oct 2006;37(10):2508-2513.
108. Piazza O, Cotena S, Esposito G, et al. S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest. *Minerva Chir*. Dec 2005;60(6):477-480.
109. Rosengren LE, Ahlsen G, Belfrage M, et al. A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of children. *J Neurosci Methods*. Sep 1992;44(2-3):113-119.
110. Kay A, Petzold A, Kerr M, et al. Temporal alterations in cerebrospinal fluid amyloid beta-protein and apolipoprotein E after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Dec 2003;34(12):e240-243.
111. Vos PE, van Gils M, Beems T, et al. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol*. Jun 2006;13(6):632-638.
112. Shore PM, Thomas NJ, Clark RS, et al. Continuous versus intermittent cerebrospinal fluid drainage after severe traumatic brain injury in children: effect on biochemical markers. *J Neurotrauma*. Sep 2004;21(9):1113-1122.
113. Kruse A, Cesarini KG, Bach FW, et al. Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991;110(3-4):106-109.
114. Woertgen C, Albert R, Kohler M, et al. Ventricular tapping seems to have no influence on S-100B and NSE serum concentrations. *Neurosurg Rev*. Jul 2004;27(3):178-180.
115. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, et al. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. Jun 2001;48(6):1255-1258; discussion 1258-1260.
116. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem*. Mar 1997;43(3):541-543.

117. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, et al. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. Dec 1999;47(6):1126-1130.
118. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj*. Sep 2002;16(9):807-816.
119. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, et al. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*. Jun 2004;56(6):1229-1234; discussion 1234.
120. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, et al. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 2002;73(5):542-546.
121. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. Nov 1998;29(11):2363-2366.
122. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res*. Jun 2004;26(4):440-445.

Danksagung

In erster Linie möchte ich Herrn Professor Dr. med. Chris Woertgen danken für die Überlassung dieses Themas und seine Betreuung. Insbesondere für die Überlassung der Unterlagen, die zum Entstehen dieser Arbeit nötig waren, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Auch die netten Telefonate, die mich wieder an meine wissenschaftlichen Zielsetzungen erinnerten, bleiben mir in Erinnerung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Stefan bedanken für seine tatkräftige Unterstützung sowie ständige seelische Anteilnahme. Seine Geduld und sein aufmunternder Zuspruch haben mir immer geholfen meinem Ziel noch einen Schritt näher zu kommen.

Auch Dr. Ruth Albert möchte ich für Ihre Bemühungen danken.

Besonderen Dank gilt auch meiner Familie, die es mir ermöglicht haben mein Studium mit Erfolg zu beenden und mich moralisch in jeder Hinsicht unterstützt haben und nie die Hoffnung auf einen erfolgreichen Abschluss dieser Promotion aufgaben.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG ZUR DOKTORARBEIT

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Humanmedizin der Universität Regensburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Diagnostische Wertigkeit von Protein S100 und Neuronenspezifischer Enolase bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung

in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Chris Woertgen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in, -und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. an keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation, eingereicht.

Regensburg, den 10.Dezember 2008

Maud Ilschner

Lebenslauf

Name	Ilschner	
Vorname	Maud	
Geburtsdatum	14.09.1979	
Geburtsort	Lauchhammer	
Wohnort	Bäckergasse 41 93059 Regensburg Telefon 0941/6905717 Mobil 0176/60021802	
Eltern	Ute Ilschner, Zahnärztin Lutz Ilschner, Ingenieur	
Geschwister	Manuel Ilschner (* 1986)	
Schulausbildung	1986-1990	Grundschule Lauchhammer und Passau
	1990-1997	Gisela Gymnasium Niedernburg Passau
	1997-1999	Maristengymnasium Fürstenzell
	06/1999	Allgemeine Hochschulreife
Studium	2001-2006	Studium der Zahnmedizin, Universität Regensburg
	08/2003	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	2002	Zahnärztliche Vorprüfung
	2006	Staatsexamen, Universität Regensburg, Approbation als Zahnärztin
Beruflicher Werdegang	1999-2001	Ausbildung als Zahntechnikerin City-Dentaltechnik GmbH Fürstenzell
	08/2006-06/2008	Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in Praxis Dr. Katrin Kreinecker in Schierling
	07/2008	Angestellte Zahnärztin in Zahnarztpraxis Dr. Fritz Anetsberger, Klaus Mißlinger, Dr. Claudia Reicheneder in Landshut