

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus

**Ischämie- und Neuroprotektion in der Akutphase der
experimentellen Subarachnoidalblutung**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christoph Rinne

aus Schwanewede

Würzburg, im Juli 2020

Referent: **apl. Prof. Dr. med. Thomas Westermaier**

Korreferent: **Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke**

Berichterstattung: **Univ.-Prof. Dr. med. Martina Prelog**

Dekan: **Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: **16. Juli 2020**

Der Promovend ist Arzt.

Für mich.

Endlich fertig.

Hat Spaß gemacht.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
A.	Arteria (Arterie)
ADH	Anti-Diuretisches Hormon
Ae.	Arteriae (Arterien)
ANP	Anti-natriuretisches Peptid
BGA	Blutgasanalyse
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BNP	Brain Natriuretic Peptide
Caspase	Cysteine-dependent ASpartate-specific ProteASE
CBF	Cerebral Blood Flow (zerebraler Blutfluss)
cCT	cranielle Computer-Tomographie
CD62	Cluster of differentiation 62 (Selektine)
CPP	Cerebral Perfusion Pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
CSD	Cortical Spreading Depolarizations
CSWS	Cerebral Salt Wasting Syndrom (zerebrales Salzverlustsyndrom)
CO ₂	Kohlendioxid
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DCI	Delayed Cerebral Ischemia (verzögerte Hirnischämie)
Deu	Deutschland
DIND	Delayed ischemic neurological deficit (verzögert-ischämisch neurologisches Defizit)
DAS	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early Brain Injury (Früher Hirnschaden)
EUROTHERM-Studie	<i>ISRCTN34555414</i>
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
HES	Hydroxyethylstärke
Hz	Hertz (Einheit)
ICP	Intracranial Pressure (intrakranieller Druck)
IE	Internationale Einheit
IE/kg	Internationale Einheit/Kilogramm
ISAT	<i>ISRCTN49866681</i>
kg	Kilogramm
Laser	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LCBF	Local cerebral blood flow (lokal-zerebraler Blutfluss)
LDF	LASER-Doppler Flowmetry (LASER-Doppler Flowmetrie)
M.	Musculus (Muskel)
MABP	Mean Arterial Blood Pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)

MCAO filament model	Middle Cerebral Artery Occlusion filament model (Okklusionsmodel der Arteria cerebri media)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mm.	Musculi (Muskeln)
mm	Millimeter
mm HG	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA-Projekt	www.who.int/cardiovascular_diseases/media/en/a1_40.pdf
MTH	Milde, therapeutische Hypothermie
MW	Mittelwert
N.	Nervus (Nerv)
NaCl	Natrium-Chlorid
nm	Nanometer
Nn.	Nervi (Nerven)
NO	Stickstoffmonoxid
NSC	Neurogenic Stress Cardiomyopathy (neurogene Stress-Kardiomyopathie)
OHCA	Out of Hospital Cardiac Arrest
PaCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBS	Phosphate-buffered Saline (Phosphat gepufferte Salzlösung)
PC	Personal Computer (Einzelplatzrechner)
PCOM-Aneurysmen	Posterior Communicating Artery-Aneurysm (Aneurysma der Arteria communicans posterior)
p-CT	Perfusions-Computer-Tomographie
pH	Potentia hydrogenii (Wasserstoffionenkonzentration einer Lösung)
PHASES- Score	www.neuromind.cc/vascular/phases-score/
PiCCO	Pulse-Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzeitvolumen)
RCVS	Reversibles Cerebrales Vasokonstriktionssyndrom
ROS	Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies)
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation (Wiederbelebung)
SAB	Subarachnoidalblutung
SAH	Subarachnoid Hemorrhage (Subarachnoidalblutung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TCD	Transcranial Doppler (transkranielle Doppler-Sonographie)
TTM	Targeted Temperature Management
USB	Universal Serial Bus
V.	Vena (Vene)
V.a.	Vor allem
VA-Ableitung	Ventrikuloatriale Ableitung
Vol.-%	Volumen-Prozent
VP-Ableitung	Ventrikuloperitoneale Ableitung

WHO
WFNS
ZVK

World Health Organization
World Federation of Neurological Surgeons
Zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Die Bedeutung der Frühphase der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	1
I.2	Ätiologie der Subarachnoidalblutung	7
I.3	Epidemiologie der Subarachnoidalblutung	9
I.4	Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung	12
I.5	Klinik der Subarachnoidalblutung	13
I.6	Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung	14
I.7	Diagnostik der Subarachnoidalblutung	16
I.8	Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	18
I.9	Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	22
I.9.1	„Early brain injury“	22
I.9.2	„Delayed cerebral ischemia“	26
I.10	Fragestellung dieses Versuchsvorhabens	29
II	Material & Methoden	30
II.1	Projektrahmen	30
II.2	Versuchstiere	30
II.3	Versuchsablauf	31
II.3.1	Narkoseinduktion und -aufrechterhaltung	31
II.3.2	Instrumentierung der Operationssensorik	32
II.3.3	Induktion der Subarachnoidalblutung	36
II.3.4	Operationsende und Narkoseausleitung	40
II.3.5	Intraoperative Arbeitsschritte der Hypothermie- Versuchsgruppe und der dazugehörigen Kontrollgruppe	40
II.3.6	Intraoperative Arbeitsschritte der Hydroxyethylstärke-Versuchsgruppe und der dazugehörigen Kontrollgruppe	41
II.3.7	Datenerfassung	42
II.4	Protokolle der Versuchsgruppen	43
II.4.1	Versuchsreihe 1: Hypothermie vs. Kontrolle	43
II.4.2	Versuchsreihe 2: Hydroxyethylstärke vs. Kontrolle	43
II.5	Postoperative Kontrolle 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung	44
II.5.1	Gewichtsverlauf	44
II.5.2	Neurologische Funktion	44
II.6	Quantifizierung des ischämischen Schadens	46

II.6.1	Makroskopische Quantifizierung der subarachnoidalen Blutmenge-----	47 -
II.7	Histomorphologische Bestimmung des neuronalen Zellschadens -----	48 -
II.7.1	Morphometrie unter Hämatoxylin-Eosin-Färbung -----	48 -
II.7.2	Immunhistochemische Einfärbung -----	49 -
II.8	Statistische Datenauswertung -----	51 -
III	Ergebnisse-----	52 -
III.1	Vorbemerkungen zu den Versuchsreihen-----	52 -
III.2	Einfluss der milden Hypothermie auf die Entstehung und Ausprägung des frühen Hirnschadens nach Subarachnoidalblutung -----	53 -
III.2.1	Pathophysiologische Veränderungen vom Zeitpunkt 30 Minuten vor bis 180 Minuten nach Auslösen der Subarachnoidalblutung-----	53 -
III.2.2	Klinische Untersuchungen 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung-----	57 -
III.2.3	Histologische Aufarbeitung durch (Fluoreszenz-)mikroskopische Schadensbewertung der Hippocampus-Region CA-1 -----	60 -
III.3	Einfluss der intravenösen Applikation von Hydroxyethylstärke auf die Entstehung und Ausprägung des frühen Hirnschadens nach Subarachnoidalblutung-----	62 -
III.3.1	Pathophysiologische Veränderungen vom Zeitpunkt 30 Minuten vor bis 180 Minuten nach Auslösen der Subarachnoidalblutung-----	62 -
III.3.2	Klinische Untersuchungen 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung-----	66 -
III.3.3	Histologische Aufarbeitung durch (Fluoreszenz-)mikroskopische Schadensbewertung der Hippocampus-Region CA-1 -----	69 -
IV	Diskussion-----	71 -
IV.1	Experimentelles Modell und Studienziel -----	71 -
IV.2	Therapie durch milde therapeutische Hypothermie von 34°C-----	75 -
IV.2.1	Hypothermie-Versuchsgruppe-----	78 -
IV.3	Therapie durch Hydroxyethylstärke-Applikation -----	84 -
IV.3.1	Hydroxyethylstärke-Versuchsgruppe -----	87 -
IV.4	Histologische Gesamtauswertung-----	93 -
IV.5	Grenzen dieser Studie-----	95 -
IV.5.1	Hypothermie -----	96 -
IV.5.2	Hydroxyethylstärkehaltige Präparate-----	96 -
IV.6	Stärken dieser Studie-----	98 -
V	Zusammenfassung dieses Versuchsvorhabens-----	100 -
	Literaturverzeichnis-----	102 -

Abbildungsverzeichnis----- - 120 -

Tabellenverzeichnis ----- - 121 -

I Einleitung

I.1 Die Bedeutung der Frühphase der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Trotz jahrelanger, intensiver Forschung ist es bisher nicht gelungen, die Morbidität und Mortalität der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) signifikant zu senken [169]. Der Fokus dieser Bemühungen lag in den letzten Jahrzehnten vor allem auf der frühen Erkennung und Behandlung des verzögert, typischerweise zwischen Tag 4 und 14 auftretenden, symptomatischen Vasospasmus' und somit einer zerebralen Ischämie, die mit einer höheren Rate an klinischen Komplikationen, reduzierter Alltagsaktivität, schlechterer kognitiver Leistungsfähigkeit und einer insgesamt höheren Mortalität einhergeht sowie mit einem insgesamt schlechteren neurologischen Outcome assoziiert ist [79]. Zusätzlich zu diesem Derangement der Gefäßlumina im Sinne einer Spastik kommen inflammatorische Prozesse [206] [251], metabolische Entgleisungen im Hirnstoffwechsel [128] sowie Faktoren, die einerseits die Sauerstoffversorgung kompromittieren, wie beispielsweise eine Thrombozytenaktivierung mit konsekutiver Mikrothrombosierung [81] der Hirngefäße oder andererseits den Sauerstoffverbrauch erhöhen, wie z.B. wellenförmige, elektrische Entladungen der Hirnoberfläche (CSD). Die Gesamtheit dieser möglichen Ereignisse wird unter dem Oberbegriff „delayed ischemic neurological deficits“ (DIND) zusammengefasst und beinhaltet potentiell strukturelle Schäden des Hirngewebes [46].

In der CONSCIOUS-1-Studie (Clazosentan to Overcome Neurological iSChemia and Infarct OccUring after Subarachnoid hemorrhage) wurde untersucht, ob der Endothelin-A-Antagonist Clazosentan die Entwicklung eines verzögerten Vasospasmus verhindern und die neurologische Erholung nach einer SAB verbessern kann. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass trotz suffizienter Vasospasmus-Kontrolle keine Verbesserung des neurologischen Outcome erreicht werden konnte [197] [194]. Die aktuelle Forschung hat sich vom Bereich der verzögert auftretenden, zerebralen Folgen des Vasospasmus wegbewegt, hin zur Hypothese eines multifaktoriellen, frühen Hirnschadens (EBI) [179] und der Therapie der Frühphase in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis [39].

Es gibt Grund zu der Annahme, dass mit einer optimalen Therapie, möglichst zeitnah nach dem Ereignis, nicht nur die Akut-, sondern auch die Langzeitfolgen der Subarachnoidalblutung besser therapiert werden könnten.

Aktuell gibt es keinen spezifischen Behandlungsalgorithmus für die Frühphase der SAB in der Notfallmedizin. Die notärztliche Sofortdiagnostik sowie die Akutmaßnahmen entsprechen denen der Einsatzmeldung „nichttraumatische Bewusstseinsstörung“ [95]. Prinzipiell gilt nach Erhebung der Basisdiagnostik und Sicherung der Vitalparameter ein schnellstmöglicher Transport als Goldstandard, da präklinisch keine ursächliche Therapie erfolgen kann. Gerade bei erhärtetem Verdacht auf eine subarachnoidale Blutung würde aber prinzipiell die Möglichkeit bestehen, vor Eintreffen in die Klinik das kurative Fenster auszudehnen, da die folgende ischämische Kaskade einen gewissen zeitlichen Verlauf zeigt und ein primärer Gewebeschaden in Form einer intrazerebralen Einblutung im Gegensatz zum Schädel-Hirn-Trauma (SHT) beispielsweise nicht vorliegt. Die zum größten Teil präklinisch ablaufenden Veränderungen der Hirnphysiologie, die direkt im Anschluss an die Ruptur des Hirnbasisaneurysmas und zusätzlich zum mechanischen Trauma der Blutung selbst stattfinden, subsummiert man unter dem Begriff des EBI. Die Eckpfeiler dieser Kaskade, die Grote und Hassler bereits 1988 grundsätzlich beschrieben haben [91], sind ein gesteigerter Hirndruck und dadurch eine verminderte Hirndurchblutung mit frühem Perfusionsdefizit bei partieller bis totaler Hirnischämie sowie weitere komplexe Veränderungen, die ihrerseits Folgeerscheinungen bedingen können. Dazu zählen beispielsweise ein akutes Hirnödem [190], ein Versagen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) mit beeinträchtigter Homöostase und Ionenverschiebungen, eine gestörte, intrakranielle Blutdruck-Autoregulation, ein Hydrocephalus, vaskuläre Konstriktionen mit Basallaminadestruktion sowie oxidativem Stress, Inflammationsreaktionen [197] und der Untergang von Nervenzellen im Sinne einer neuronalen Apoptose [65]. Friedrich et. al konnten 2012 zeigen, dass die ersten Alterationen von Gefäßzellen und Neuronen nach einer experimentellen SAB nicht allmählich binnen der ersten 24 Stunden, sondern bereits innerhalb der ersten zehn Minuten nach Blutung beginnen. Nekrosen sind nach 60 Minuten sicher nachzuweisen [77].

Die gesamten pathophysiologischen Zusammenhänge während und nach einer Subarachnoidalblutung scheinen extrem weitreichend und sind bislang nur unzureichend verstanden, was einer kausalen Therapie derzeit im Wege steht. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass auf dem Feld des sekundären Hirnschadens viele Mechanismen nachvollziehbar erscheinen, deren Therapien aber letztlich nicht die erhofften Erfolge in den neurologischen Langzeitergebnissen gebracht haben [39].

Die vorgelegte Studie ist Teil eines größeren Rahmenprojektes, das vor dem Hintergrund des bestehenden Wissens über die pathophysiologischen Vorgänge in der Frühphase der SAB diverse etablierte, einfach anzuwendende und in der Fläche verfügbare Therapieformen auf ihre neuroprotektiven Eigenschaften in der Frühphase nach einer Subarachnoidalblutung hin testet, ohne die anschließende klinische Diagnostik zu kompromittieren oder den Transport in eine geeignete Zielklinik zu verzögern. Es wurden einerseits die Effekte einer milden iatrogen-induzierten Hypothermie von 34°C sowie andererseits die Auswirkungen nach intravenöser Applikation eines Hydroxyethylstärke-haltigen Präparates (Hyper-HES) mit 4 ml/kg Körpergewicht Gesamtdosis nach experimenteller Subarachnoidalblutung bei Ratten in Bezug auf Hämodynamik, Hirndruck und kraniale Perfusion, funktionelles neurologisches Defizit und histologischen Zellschaden hin untersucht.

Der neuroprotektive Effekt der Hypothermie unter ischämischen, zerebralen Bedingungen ist unbestritten. So wird die Hypothermie routinemäßig beispielsweise in der Herz- und Gefäßchirurgie, bei Behandlungen komplexer Aneurysmen der Hirngefäße (A. carotis interna und A. basilaris) sowie kardiopulmonaler Wiederbelebungen [17] [137] mit einem wieder hergestellten Spontankreislauf (ROSC) eingesetzt. In der aktuell gültigen Fassung der Reanimationsleitlinie von 2015 des Deutschen Rates für Wiederbelebung (www.grc-org.de) wird eine Temperaturkontrolle von 32°-36°C für mindestens 24 Stunden empfohlen. Hier wird außerdem der Begriff des „targeted temperature management“ (TTM) dem Begriff der therapeutischen Hypothermie der Vorzug gegeben [64]. Grundlage sind mehrere Therapieempfehlungen der Advanced Life Support Task Force des International Liaison Committee on Resuscitation [203].

Während der letzten Dekaden wurden die neuroprotektiven Eigenschaften einer milden therapeutischen Hypothermie (MTH) in mehreren experimentellen Studien zum traumatischen und ischämischen Hirnschaden untersucht [27] [30] [26] [149]. Die MTH hat in nahezu allen experimentellen Versuchsreihen ein außergewöhnliches Potential in Bezug auf den Schutz vor Gewebsuntergang gezeigt [141] [103] [220] [186]. Bisläng konnten diese Effekte jedoch nicht reproduzierbar in klinische Studien zum Thema der traumatischen Hirnschäden umgesetzt werden [4]; aktuell laufen Versuche zum Einsatz bei embolischen Ereignissen [87]. Der Grund für die fehlende Wirksamkeit in den vorliegenden Studien, insbesondere beim SHT, könnte sein, dass zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme, der Diagnosefindung und damit dem Therapiebeginn der Großteil des irreversiblen Schadens bereits etabliert ist. Es ist denkbar, dass die Therapieversuche per MTH in diesen Studien schlicht zu spät gestartet worden sind, bzw. aus Gründen der klinischen Symptomatik gar nicht früher gestartet werden konnten. Experimentelle Studien zum neuroprotektiven Potenzial der MTH nach SAB sind rar; auch weil sich die subarachnoidale Blutung klar von ischämischen und traumatischen Hirnschädigungen unterscheidet, nicht zuletzt in ihrer ganz eigenen Pathophysiologie. Während beim apoplektischen Insult (soweit keine Thrombolyse/Thrombektomie erfolgen kann) oder beim SHT normalerweise zum initialen Zeitpunkt des Ereignisses der Gesamtschaden bereits zum großen Teil gesetzt ist, zeigt sich bei Patienten nach einer SAB zunächst eine initiale, globale Ischämie, gefolgt von einem lange andauernden zerebralen Niederfluss-Intervall, das vor allem auf frühe vasospastische Effekte zurückgeführt wird. Dieser Umstand birgt die Gefahr einer prolongierten Energiedepletion und macht damit den Zeitpunkt der initialen Therapie kritisch. Eine hypotherme Therapie, die früh genug appliziert werden kann, könnte diesem Energiedefizit entgegenwirken und somit neuroprotektiv sein. In einer kleinen klinischen Versuchsreihe konnten Kuramatsu et al. demonstrieren, dass Patienten nach Subarachnoidalblutungen von einer MTH profitieren können, wenn diese früh genug gestartet wird [120].

Unsere Hypothese stellt nun den frühen Zeitpunkt der Kühlung in den Fokus mit der Hypothese, dass die Kühlung idealerweise bereits erfolgt sein müsste, bevor der Patient die Folgen des Niederfluss-Intervals und damit des verzögerten Hirnschadens bewältigen muss.

Zur Therapie mit Hyper-HES werden mehrere potentielle Wirkmechanismen diskutiert. Der Fokus liegt auf den folgenden drei grundlegenden Prinzipien:

- 1) Osmotisch wirksame Substanzen extrahieren Wasser aus dem Hirnparenchym und sorgen somit für eine quantitative Größenreduktion durch Erhöhung der Osmolarität des extrazellulären Kompartiments.
- 2) Osmotisch wirksame Substanzen sorgen für eine Verschiebung von freiem Wasser in das Gefäßsystem, wobei die intravasale Volumenzunahme im Verlauf zum Anstieg des Blutdruckes sowie der kardialen Auswurfleistung führt, die ihrerseits den zerebralen Blutdruck steigern. Das Ziel ist, eine gegebenenfalls noch funktionierende vasokonstriktive Autoregulation auszulösen, die sich in einem Abfall des zerebralen Blutvolumens und damit des intrakraniellen Druckes günstig auswirken kann.
- 3) Hydroxyethylstärkehaltige Präparate könnten günstig in die Vasoregulation der zerebralen Mikrozirkulation eingreifen, indem die Viskosität des Blutes sowie die Endothelschwellung herabgesetzt werden und eine gewisse Dehydratation der Erythrozyten erreicht werden kann. Diese Effekte verbessern den zerebralen Blutfluss und sorgen in Verbindung mit einer Vasokonstriktion für eine verbesserte Hirnperfusion, die das Sauerstoffangebot wieder in normwertige Bereiche steigern könnte [55] [94].

Eine Studie von Niermann et al. beschreibt zudem, dass die Verwendung von hypertoner Natriumchlorid-Lösung in einem Okklusionsmodell der A. cerebri media das im Serum enthaltene Antidiuretische Hormon (ADH) reduzieren könnte, das wiederum durch seine Wirkung auf die Permeabilität und die Elektrolytkanäle Einfluss auf den Wasserhaushalt der Neurogliazellen nimmt [151]. Des Weiteren wird diskutiert, ob der Einsatz von hypertoner Natriumchlorid-Lösung die inflammatorische Antwort durch Hemmung der Leukozytenaktivierung sowie der Endothel-vermittelten Adhäsion zu vermindern mag [173] [207]. Eine sehr frühe und aggressive Therapie der zerebralen und endothelialen Schwellung könnte sich unserer Hypothese nach daher doppelt positiv auswirken: zunächst in der Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks (wie ebenfalls in der aktuellen S3-Leitlinie zur Polytrauma-Versorgung [54] und der S2e-Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma bei Erwachsenen [53] bei Verdacht auf transtentorielle Herniation empfohlen), der einen unabhängigen, negativen Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome darstellt [139] [40] und in der Behandlung ödematöser Gefäßveränderungen, die möglicherweise direkter Auslöser einer Ischämie sein könnten und diese langfristig unterhalten.

I.2 Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine Einblutung in den Subarachnoidalraum zwischen die beiden Hirnhäute Pia mater und Arachnoidea mater. Generell muss zwischen der wesentlich häufigeren, traumatischen Genese und sogenannten nicht-traumatischen („spontanen“) Subarachnoidalblutungen unterschieden werden. Bei Ersteren handelt es sich um eine Begleiterscheinung eines Schädel-Hirn-Traumas, also ein Krankheitsbild mit völlig anderer pathophysiologischer Entität. In dieser Studie werden daher nur Mechanismen der spontanen SAB experimentell modelliert und untersucht.

In etwa 85% der nicht traumatischen Ereignisse ist die Ursache ein rupturiertes Aneurysma (Gefäßaussackung) einer basalen hirnversorgenden Arterie. Bei nur ungefähr 4 % der Fälle wird eine spontane SAB durch eine vaskuläre Malformation, eine arterielle Dissektion, einen oberflächlichen Tumor oder eine entzündliche Gefäßerkrankung ausgelöst. In den restlichen Fällen kann keine kausale Ursache für die Blutung gefunden werden, wobei ohne klaren Blutungsfokus die Blutmenge meist deutlich geringer und die Prognose in der Regel wesentlich günstiger zu sein scheint, bei insgesamt weniger schweren neurologischen Defiziten und einem geringeren Nachblutungsrisiko [224].

Aneurysmen lassen sich nach ihrer Pathogenese in drei verschiedene Arten unterscheiden:

1. Aneurysma verum
2. Aneurysma spurium
3. Aneurysma dissecans

Im Bereich der Hirnbasisarterien treten echte Aneurysmen (verum) mit etwa 98% am häufigsten auf [122]. Weiterhin kann nach Lokalisation und Form subklassifiziert sowie nach gestielter oder sackförmiger Aneurysmabasis unterschieden werden.

Klassische Prädilektionsstellen für Aneurysmen sind arterielle Abgänge und Gefäßgabelungen. Diese Lokalisationen mit maximalem hämodynamischen Stress in Verbindung mit dem systolischen Spitzendruck führen bei veränderter Strömungsmechanik zu einer starken Beanspruchung der Gefäßwand.

Die Folgen einer solchen Dauerbelastung in Verbindung mit vor allem einer Schwäche der Tunica media (mittlere Schicht der arteriellen Gefäßwand) können aneurysmatische Aussackungen der Gefäßwand sein [176].

Die häufigsten Lokalisationen einer SAB sind [89]:

- 85-95% im Karotisstromgebiet
 - A. communicans anterior
 - Intrakranieller Verlauf der A. carotis interna, v.a. am Abgang der A. communicans posterior, der A. choroidea anterior und am Carotis-Terminus
 - A. cerebri media, v.a. im Bereich der Mediabifurkation
- 5-15% im vertebro-basilären Stromgebiet

Die Größe der Aneurysmen variiert erheblich von wenigen Millimetern bis hin zu Zentimetern. Im Vergleich von extra- zu intrakraniellen Hirngefäßen zeigt die Histologie der intrakraniellen Arterien generell einen dünnwandigeren Aufbau sowie im Fall der Tunica media muskelärmere und weniger elastische Eigenschaften [241]. Zudem befinden sich im Subarachnoidalraum generell weniger Binde- und Stützgewebe zur mechanischen Stabilisierung der Gefäße. Das Blutverteilungsmuster der SAB ist abhängig von der Art und Lage des Aneurysmas, der Menge des ausgetretenen Blutes und der Erweiterungsmöglichkeit des Subarachnoidalraumes. Meist finden sich Ansammlungen innerhalb der basalen Zisternen, in der Silvi'schen Fissur, dem Interhemisphärenspalt und in schweren Fällen im Ventrikelsystem sowie im Hirnparenchym selbst [89].

I.3 Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Nach kardiovaskulären Ereignissen und malignen Tumorprozessen stehen zerebrovaskuläre Erkrankungen, laut der Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes von 2015 (www.gbe-bund.de), weiterhin in der Spitzengruppe der Todesursachenstatistik in Deutschland mit 56.982 Todesfällen [86]. Etwa 5% dieser apoplektischen Ereignisse werden in westlichen Ländern durch eine SAB verursacht [226]. Gemäß der gängigen Studienlage erleiden in Industrienationen etwa 10/100.000 Einwohnern und Jahr eine spontane Subarachnoidalblutung. Für das Jahr 2015 waren im Bundesgebiet konkret 12,1/100.000 oder absolut 9.886 Fälle zu verzeichnen [85]. In einer älteren Studie für den süddeutschen Raum betrifft es ca. 6/100.000 Bewohnern [118]. Weltweit schwankt die Inzidenz stark zwischen 2/100.000 Einwohnern und Jahr in China und 22/100.000 Einwohnern und Jahr in Finnland [100]. Autopsieergebnisse und Zufallsbefunde bei neuroradiologischen Untersuchungen zeigen, dass 1-5% der Gesamtpopulation symptomlose, intrakranielle Aneurysmaträger zu sein scheinen [227] [23]. Der Altersgipfel blutender Aneurysmen liegt etwa zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr, wobei 20% der Betroffenen 15 - 45 Jahre alt sind [20]. Abbildung 1 zeigt exemplarisch die Altersverteilung der Patienten mit nachgewiesener Subarachnoidalblutung in Würzburg für das Jahr 2017.

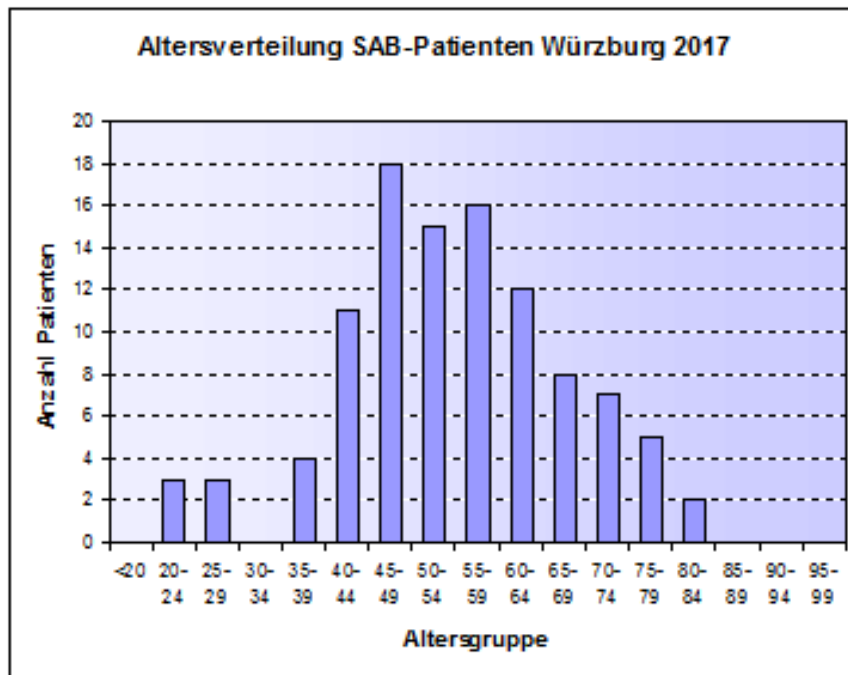


Abbildung 1 (2018): Altersverteilung der SAB-Patienten im Raum Würzburg 2017

So sind, im Gegensatz zu ischämischen Schlaganfällen, häufiger junge und aktive Patienten im berufsfähigen Alter betroffen. Dies sorgt in Verbindung mit der Schwere der Erkrankung in der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen für etwa ein Drittel der verlorenen Lebensjahre allein durch eine stattgehabte SAB. Global betrachtet ist die aneurysmatische SAB eine der führenden Ursachen für frühzeitigen Tod, (schwere) Behinderung im Alltag [1] und verfrühtes Ausscheiden aus dem Erwerbsleben.

Eine vereinfachte Mortalitätsstatistik zur SAB [89]:

15% versterben präklinisch

15% versterben in den ersten 24 Stunden nach klinischer Aufnahme

15% versterben während des 2. und 14. Tages in der Klinik

15% versterben während der 2. und 8. Woche nach SAB

15% versterben zwischen 2 und 24 Monaten nach SAB

25% überleben die Initial- und Therapiephase langfristig

Die Letalität der SAB steigt von 13% bei initial wachen, bis hin zu 75% bei initial komatösen Patienten [111] und liegt nach 30 Tagen etwa bei 35% [69].

Diese Kategorisierung nach initialem Bewusstseinszustand ist im weiteren Krankheits- und Behandlungsverlauf der wichtigste prognostische Faktor für die neurologische Wiederherstellung [89]. Das Blutungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer SAB zu versterben, erhöhen sich insgesamt mit zunehmendem Alter [125]. Die Inzidenz unterscheidet sich laut gängiger Lehrmeinung leicht zwischen Männern und Frauen, zu Ungunsten der weiblichen Subgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern beginnt um das 55. Lebensjahr und steigt mit zunehmendem Lebensalter. Die Auswertung der aktuellen Ergebnisse des MONICA-Projektes (Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CARDiovascular Disease) der WHO (World Health Organization) konnte diese generelle Annahme allerdings nicht in allen untersuchten Populationen bestätigen [100].

I.4 Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung

Nikotin- und Alkoholabusus sowie arterielle Hypertonie gelten als gesicherte Risikofaktoren und sind der Prävention theoretisch sehr gut zugänglich [70] [213]. Dies wird ebenfalls durch eine aktuelle Veröffentlichung von Etminan et al. aus 2019 suggeriert, die die, global gesehen deutliche, aber regional stark unterschiedlich sinkende Inzidenz der aneurysmatischen SAB von 1980 bis 2010 mit der Reduktion des systolischen Blutdrucks sowie des Nikotinabusus` korrelieren [66]. Weitere Erkrankungen, die ein erhöhtes Allgemeinrisiko für eine Aneurysmaruptur bergen können, sind das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV [212], das Marfan-Syndrom [212], die fibromuskuläre Dysplasie und die autosomal polyzystische Nierenerkrankung [183] [28]. Ebenfalls scheinen eine Hypercholesterinämie sowie eine angiographisch gesicherte Familienanamnese für aneurysmatische Erkrankungen bei mehr als zwei Verwandten die Wahrscheinlichkeit einer SAB zu erhöhen. Das Rupturrisiko des Aneurysmas geht vor allem von seiner Größe und dessen Dynamik, der Lokalisation [158] und seiner immanenten Morphologie aus [174]. Es ist ebenfalls erhöht, wenn multiple Aneurysmen bestehen [204] oder bereits eine Aneurysmaruptur überlebt wurde [101]. Der 5-Jahres-Risiko-Score PHASES zielt auf eine Abschätzung des kumulativen Risikos bei gesichertem, nicht rupturierten Aneurysma ab [90]. Derzeit steht eine weitere studientechnische Validierung dieses Scores noch aus.

I.5 Klinik der Subarachnoidalblutung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung manifestiert sich klinisch fast immer mit schlagartig auftretenden, heftigsten Kopfschmerzen („*Vernichtungskopfschmerz*“), deren räumliche Zuordnung sich nicht mit der Blutungslokalisation decken muss und ist oft vergesellschaftet mit Bewusstseinsstörungen, Erbrechen/Übelkeit, Synkopen, Photophobie, Hypertension, Herzrhythmusstörungen, fokale neurologische Defizite bis hin zu Hirnnervenausfällen und/oder Meningismuszeichen, die durch eine Reizung der Hirnhäute bei direktem Blutkontakt ausgelöst werden können. Differentialdiagnostisch ist bei reiner Kopfschmerzsymptomatik ohne Begleiterscheinungen an eine Migräne-Attacke oder das reversible, zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) zu denken, die zumeist selbstlimitierend sind und benigne verlaufen [60]. In ungefähr 10% der Fälle kommt es im Rahmen einer SAB zu einer akuten Visus-Verschlechterung durch eine Glaskörpereinblutung (Terson-Syndrom) [136].

Es gibt Hinweise, dass Patienten, die eine SAB erlitten haben, im Verlauf ein höheres Risiko haben, auch an extrazerebralen Organsystemen zu erkranken [230]. Dies betrifft neben Anämien, Elektrolytentgleisungen und metabolischen Veränderungen vor allem das kardiopulmonale System mit neurogenem Lungenödem, Pneumonien, (paroxysmalem) Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen oder der neurogenen Stresskardiomyopathie (NSC), bei der es vermutlich durch den gesteigerten Hirndruck zu einer Sympathikusaktivierung kommt, die ihrerseits für eine Hyperkontraktilität des Myokards durch einen Katecholamin-Exzess sorgt [144] und schon im Akutgeschehen der SAB für subendokardiale Ischämien bis selten hin zu einer akuten Herzinsuffizienz führen kann. Vor allem die kardialen Co-Morbiditäten gehen mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und einem insgesamt schlechteren Gesamtergebnis einher [80].

I.6 Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung

Die gebräuchlichste Klassifikation der Subarachnoidalblutung ist die 1968 von W.E. Hunt und R.M. Hess publizierte Einteilung des Schweregrades nach klinischen Parametern, vor allem des Bewusstseins zum Zeitpunkt der Blutung [99]. Diese Klassifikation erweist sich als sehr präzise zur prognostischen Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufes und des neurologischen Endergebnisses. Patienten mit einer geringeren initialen Einstufung nach Hunt & Hess zeigen eine geringere Reduktion der zerebralen Durchblutung und haben in der Regel ein besseres neurologisches Resultat [189].

Analog findet die Schweregradeinteilung der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Verwendung, die sich an der initial für das Schädel-Hirn-Trauma bei Erwachsenen eingeführten Glasgow Coma Scale (GCS) orientiert [210]. Tabelle 1 zeigt die Einteilung nach Hunt & Hess in Bezug auf WFNS und GCS mit entsprechender neurologischer Symptomatik und dem eventuellen motorischen Defizit.

Hunt & Hess	Symptome	WFNS	GCS	Motorisches Defizit
I	Leichter Kopfschmerz, ggf. leichter Meningismus, kein neurologisches Defizit	1	15	Keines
II	Kopfschmerzen, Meningismus, ggf. Hirnnervenstörung, sonst kein neurologisches Defizit	2	14-13	Keines
III	Somnolenz oder Konfusion, leichte fokale Ausfälle, neurologisches Defizit	3	14-13	Vorhanden
IV	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, evtl. Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen	4	12 bis 7	Keines oder vorhanden
V	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen, Strecksynergismen	5	6 bis 3	Keines oder vorhanden

Tabelle 1 (2019): Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt & Hess in Bezug auf WFNS und GCS in Anlehnung an Teasdale et al. 1988 [210]

I.7 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Der Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik bei Verdacht auf eine subarachnoidale Blutung ist die kraniale Computertomographie (cCT). Diese Methode ist in der Lage, in sehr kurzer Zeit sowohl die Lokalisation (nach Art der Blutverteilung), als auch das Ausmaß der Blutung und eventuell bereits eingetretene Komplikationen, wie z.B. einen okklusiven Hydrozephalus, intrazerebrale oder intraventrikuläre Hämatoome sicher darzustellen. Die Qualität der Diagnostik sinkt allerdings mit zeitlichem Abstand zum Ereignis. Liegt die Sensitivität innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Ruptur bei über 98%, sinkt sie auf etwa 75% nach 72 Stunden und auf nur noch 50% nach einer Woche [48]. Bei primär negativem cCT-Befund, aber bestehendem klinischen Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung, wird zusätzlich eine Lumbalpunktion des Liquorraumes angestrebt, wobei klarer und unauffälliger Liquor eine SAB in den vergangenen 14 Tagen nahezu ausschließt [62]. In den letzten Jahren wurden ebenfalls Magnetresonanztomographie-Untersuchungen evaluiert, um die in der cCT nicht erkennbaren subarachnoidalen Blutungen zu diagnostizieren. Diese Verfahren sind jedoch noch nicht Teil der standardmäßigen Aufarbeitung bei bestehendem Verdacht auf eine SAB.

Im Falle einer nachgewiesenen, akuten Subarachnoidalblutung folgt in der Regel eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der intrakraniellen Gefäße zur Diagnosesicherung sowie zur Bestimmung der genauen Lokalisation der Blutungsquelle und der Konfiguration des Aneurysmas [34]. Neben der neuroradiologischen Untersuchung ist schon beim Verdacht auf eine SAB eine transkranielle Doppersonographie (TCD) indiziert. Diese Untersuchung dient einerseits dem Nachweis bereits vorhandener Gefäßverengungen, andererseits bildet der initiale Befund den Basiswert einer etwaigen Verlaufskontrolle [170].

Neuere Verfahren zur Therapiekontrolle und frühen Erfassung von Ischämien umfassen beispielsweise Microdialyseverfahren [181], die Bestimmung des „brain tissue oxygen partial pressure“ und die Erhebung des regionalen zerebralen Blutflusses, wobei die enge klinisch-neurologische Verlaufsbeobachtung sowie die TCD und gegebenenfalls Perfusions-Computertomographien (P-CT) die sensitivsten Parameter für einsetzende Vasospasmen darstellen [235].

Zusätzlich zu den erwähnten klinischen Einteilungen, kennt die Neuroradiologie die Klassifikation nach Fisher, erstbeschrieben im Jahr 1980 [72]. Diese richtet sich hauptsächlich nach dem Ausmaß der im cCT sichtbaren Blutung, bzw. deren Verteilung:

- Grad I keine Blutung im cCT sichtbar
- Grad II Subarachnoidalblutung von weniger als 1 mm Breite
- Grad III Subarachnoidalblutung von mehr als 1 mm Breite, ohne Ventrikeleinbruch
- Grad IV Subarachnoidalblutung jeder Breite mit Ventrikeleinbruch oder Ausdehnung ins Gehirnparenchym

Ein präventives Screening von Angehörigen eines SAB-Patienten wird aktuell nicht empfohlen. Liegen allerdings Hinweise auf eine familiäre Aneurysmenhäufung (mehr als zwei erstgradige Angehörige mit SAB bzw. Aneurysma, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung oder monozygote Zwillingen) vor, kann eine Magnetresonanztomographie oder eine computertomographisch gesteuerte Angiographie zur Abklärung sinnvoll sein [171]. Bei etwa einem Drittel aller Aneurysmapatienten lassen sich zudem multiple Aneurysmen diagnostizieren [148].

I.8 Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Es geht in diesem Kapitel um eine allgemeine Übersicht der bereits gesicherten Therapieempfehlungen, die sich hauptsächlich auf den Bereich des sekundären Hirnschadens beziehen. Durch klinische Studien und Tierexperimente konnten in der Vergangenheit Optionen entwickelt werden, die sich vor allem zweier Komplikationen annehmen; zum einen der Verhinderung einer Rezidivblutung und zum anderen der Vermeidung von vasospastischen Effekten auf das Hirngewebe. Die größte Gefahr für Überlebende einer SAB besteht in der Nach- oder Zweitblutung. Diese ist in den ersten drei Tagen nach dem initialen Ereignis am höchsten, mit ungefähr einem Drittel aller Re-Rupturen in den ersten drei Stunden und etwa die Hälfte innerhalb der ersten sechs Stunden nach der initialen SAB [209]. Die Ausschaltung sollte demnach so zeitnah wie möglich erfolgen, da die Mortalität ansonsten deutlich erhöht ist und eine definitive Therapie der möglichen sekundären Folgen erst nach Ausschaltung der Blutungsquelle begonnen werden kann [43]. Für die Ausschaltung eines Aneurysmas stehen prinzipiell zwei Vorgehensweisen zur Verfügung, die vor allem abhängig von der Lokalisation und somit der endovaskulären und chirurgischen Erreichbarkeit interdisziplinär abgewogen und eingesetzt werden:

- *neuroradiologisch-interventionell* durch kathetergestütztes Austamponieren („Coiling“) des Aneurysmasacks mittels Platinspiralen
- *neurochirurgisch* in mikrochirurgischer Technik mittels Abklemmen des Aneurysmahalses durch einen Titanclip

Ein gewisses Restrisiko für eine erneute Ruptur scheint bei aggressiver Therapie und unter optimaler medizinischer Versorgung zu verbleiben [146]. Direkt im Anschluss an einen kontrolliert-erfolgreichen Verschluss wird in der S1-Leitlinie zur Behandlung der Subarachnoidalblutung eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen empfohlen [171]. Antifibrinolytische Therapien führen zu keiner Verbesserung im Gesamtverlauf [178] und verhindern Nachblutungen nur unzuverlässig [9].

Die weiteren Basismaßnahmen beziehen sich zunächst auf Bettruhe, das Vermeiden von abrupten und starken Pressakten sowie normwertige Glukose- und Natriumwerte im Serum [171]. Im Vordergrund steht zudem eine aktive Fieberprävention, da sich gezeigt hat, dass Hyperthermie im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung zu einem schlechteren Ergebnis führt [71] [250] [7]. Zur Früherkennung möglicher Gefäßkonstriktionen und einer für die Prognose ebenso relevanten Hypovolämie werden in der ersten Zeit täglich transkraniale Dopplersonographien, eine genaue Flüssigkeitsbilanzierung sowie weiteres intensivmedizinisches Monitoring benötigt. Neuere Literatur deutet darauf hin, dass Patienten mit einer schweren SAB von diesem erweiterten hämodynamischen Monitoring im Sinne einer Pulskontur-Herzeitvolumen-Überwachung (z.B. per PiCCO) profitieren [245]. Dies erscheint durch die im Verlauf der Erkrankung auftretenden Elektrolytstörungen und kardiopulmonalen Affektionen erklärbar und einleuchtend. Die Hypovolämien gründen sich in den allermeisten Fällen auf eine bestehende Hyponatriämie, die in 10-30% der Gesamtpatienten laborchemisch im Serum nachweisbar ist [43] und langsam unter Kontrollen bis zur Normwertigkeit substituiert werden sollte. Ein erniedrigtes Serumnatrium bedeutet ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für verzögerte zerebrale Ischämien [240]. An dieser Stelle sei kurz auf die Krankheitsentität des zerebralen Salzverlustsyndroms (CSWS) hingewiesen, bei dem es nach einer zerebralen Schädigung (z.B. durch eine SAB, ein SHT, iatrogen oder apoplektisch) zur Hyponatriämie und Dehydratation kommen kann. Typischerweise finden sich bei Betroffenen deutlich erhöhte Spiegel der natriuretischen Peptide (ANP, BNP). Diskutiert wird außerdem ein vegetativer Einfluss auf die Nieren, was in der Summe zu einer Natriuresis und konsekutiv durch parazelluläre Transporte („solvent drag“) zum Wasserverlust führen kann [140].

Der klinische Standard zur Behebung einer kompromittierten Hirnperfusion ist die hämodynamische Augmentation bestehend aus Euvolämie, ggf. durch Hämodilution oder Erythrozytenkonzentratgabe [49] [43].

Das vormals verbreitete Konzept der „triple-H“-Therapie (Hypervolämie, Hypertonie und Hämodilution) ist weitgehend verlassen, auch weil es keine kontrolliert-randomisierte Studie gibt, die einen beweisbaren Nutzen dieses Verfahrens im Bereich der Prophylaxe oder der Therapie des DIND gezeigt hätte [177] [49]. Eine Arbeit von Togashi et al. impliziert im Gegenteil ein schlechteres neurologisches Outcome bei Patienten mit prophylaktisch augmentiertem, mittleren arteriellen Blutdruck (MABP) durch Volumengabe [219]. Die generellen Risiken liegen im Bereich zerebraler oder pulmonaler Ödembildung, eines (erneuten) intrakraniellen Druckanstiegs oder möglicher Rezidivblutungen.

Diskutiert wird außerdem, den kardialen Auswurf selektiv anzuheben, um den zerebralen Blutfluss zu unterstützen, aber eine Erhöhung des MABP möglichst zu umgehen [108]. Das Thema der Blutdruckeinstellung nach aneurysmatischer SAB ist somit ein anhaltender Diskurs in der Fachwelt. Einerseits muss versucht werden, eine bestmögliche Perfusion der kompromittierten Hirndurchblutung zu sichern, andererseits darf durch einen zu hohen Blutdruck keine Nachblutung riskiert werden. Aktuell gilt daher ein recht unspezifischer Wert von 60 - 90 mm Hg MABP sowie eine systolische Druckeinstellung unter 160 mm Hg vor der Versorgung des Aneurysmas als Empfehlung [43]. Die Verabreichung von Nimodipin (60 mg alle 4 Stunden) ab Diagnosesicherung kann bei der Risikoreduktion von verzögerten ischämischen, neurologischen Defiziten hilfreich sein [58]. Dies ist wohl weniger auf direkte Effekte in der Hämodynamik zurückzuführen, als vielmehr auf eine Verminderung der zerebralen Azidose nach SAB [15]. Diese Annahme wird unterstützt durch eine Arbeit von Thomas et al. aus dem Jahr 2008, die unter Nimodipin keinen Einfluss auf die Mortalität sehen, wohl aber einen Schutz vor Zellverlusten propagieren [216]. Einen neuen Ansatz zur verbesserten Hirnperfusion bietet die permissive Hyperkapnie, bei der die bekannten vasodilatatorischen Effekte von Kohlendioxid (CO₂) ausgenutzt werden sollen [237].

Die Liquordrainage als Behandlung eines akuten Hydrozephalus, der bei 15-20% aller Erkrankten nachweisbar ist [93], erfolgt mittels externer Ventrikeldrainage (EVD). Bei persistierender Symptomatik ist eine permanente Liquorableitung erforderlich, die entweder ventrikuloarteriell (VA-Ableitung) oder ventrikuloperitoneal (VP-Ableitung) angelegt werden kann.

Insgesamt muss man konstatieren, dass der lange verfolgte Ansatz zur Bekämpfung des angiographisch diagnostizierten Vasospasmus in Bezug auf das neurologische Endergebnis nicht zufriedenstellend erfolgreich gewesen ist [242]. Es sollte vielmehr das frühe Perfusionsdefizit als wahrscheinlich grundlegende Ursache in den Behandlungsfokus der Therapie rücken.

I.9 Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Die pathophysiologischen Vorgänge bei der Subarachnoidalblutung sollen in dieser Arbeit nach dem Prinzip der sofort einsetzenden Prozesse der „early brain injury“ (EBI) und der daran anschließenden, verzögerten Abläufe der „delayed cerebral ischemia“ (DCI) dargestellt werden [65]. Allgemein gelten die Dauer der Blutung und die ausgetretene Blutmenge als bestimmende Größen für den klinischen Verlauf. Aus diesen Größen ergibt sich in der Regel der initiale Grad nach Hunt & Hess als, wie schon erwähnt, prognostisch wichtigstem Faktor [22] [182].

I.9.1 „Early brain injury“

Zeitlich werden hier Abläufe skaliert, die sofort nach dem Blutungsereignis bis etwa 24 Stunden danach ihren Anfang nehmen. Dazu zählen der plötzliche Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) [228] mit konsekutivem Abfall des kraniellen Perfusionsdrucks (CPP) [153] und des zerebralen Blutflusses (CBF) mit der Folge einer globalen-zerebralen Ischämie. Diese dauert in der Regel einige Minuten, erholt sich bei fallendem ICP rasch, wird jedoch begleitet von einer sofort einsetzenden akuten Vasokonstriktion der hirnersorgenden Gefäße mit gestörter Autoregulation [12] [29], die mehrere Stunden anhalten kann und, je nach Ausprägung, eine relevante Minderversorgung des Gehirns bedingen kann. In diesem Rahmen können akute, fokalneurologische Defizite, eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke [113], frühapoptotische Vorgänge sowie das Entstehen eines zytotoxischen Hirnödems beobachtet werden.

I.9.1.1 Frühes Perfusionsdefizit

Das austretende Blut in den subarachnoidalen Raum sorgt je nach Intensität des Hämatoms für eine plötzliche intrakranielle Drucksteigerung (physiologischer Normwert 0-20 mm Hg) innerhalb der geschlossenen Kalotte und stellt eine akut lebensbedrohliche Erkrankung durch eine Minderperfusion des Hirnparenchyms mit folgender Ischämie dar [31]. Bei Anstiegen des ICP bis auf ein Niveau des arteriellen Mitteldrucks ist in der Regel ein primär letaler Ausgang die Folge, da der hirneigene Perfusionsdruck und damit der zerebrale Blutfluss vollständig zum Erliegen kommt [221] [234].

Es gilt folgende Formel zum Verständnis des zerebralen Perfusionsdrucks [106]:

$$\begin{aligned} & \text{zerebraler Perfusionsdruck (CPP)} \\ & = \text{mittlere arterieller Blutdruck (MABP)} - \text{intrakranieller Druck (ICP)} \end{aligned}$$

Die Korrelation zwischen Anstieg des intrakraniellen Drucks und der Menge an ausgetretenem Blut ist klinisch sowie tierexperimentell belegt. Die Monroe-Kellie-Hypothese besagt, dass im als geschlossen anzusehenden Raum der Schädelkalotte die Summe der drei Hauptkomponenten Hirngewebe, Blut und Liquor cerebrospinalis zur Aufrechterhaltung eines konstanten Drucks immer gleich sein muss. Kommt es zu plötzlichen Verschiebungen in der Gleichung, wie z.B. bei einer Subarachnoidalblutung durch zusätzliche Blutmengen, bestehen nur minimale Ausgleichs- bzw. Evasionsmöglichkeiten. Die Folge ist eine zerebrale Ischämie auf dem Boden eines kompromittierten Hirnperfusionsdrucks [234]. Im physiologischen Zustand ist das Gehirn durch eine funktionierende Autoregulation in der Lage, alltägliche Schwankungen des systolischen Blutdrucks zwischen 50 – 150 mm Hg auszugleichen und so eine konstante Perfusion zu gewährleisten. Im Rahmen einer SAB wird diese Autoregulation regelhaft beeinträchtigt [109] [164] [175] und verschiebt sich in Richtung eines hyperkontraktilen Zustands, was meist einen zusätzlichen Abfall des CBF zur Folge hat und damit die bereits bestehende zerebrale Ischämie augmentieren kann [159]. Der ICP und damit der CPP erholen sich sehr schnell, teilweise innerhalb von Minuten von ihren maximalen Ausschlägen. Der CBF zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe auf Tage hinaus deutlich kompromittiert [133]. Diese Diskrepanz in der Erholungszeit zwischen CPP und CBF lässt darauf schließen, dass ein Prozess im Sinne einer akuten Vasokonstriktion in der frühen Phase nach einer SAB ablaufen muss, der nach Überwindung der initialen ICP-Spitze die Kompromittierung des CBF aufrechterhält [232]. Nach heutigem Stand des Wissens scheint somit eine Phase der globalen Ischämie durch Verringerung des CPP von einigen Minuten Länge in eine über Stunden bis Tage andauernde Phase des früh einsetzenden Perfusionsdefizits, verursacht durch eine akute Vasokonstriktion, überzugehen [236].

Mit Hilfe eines Polarisationsmikroskops wurden tierexperimentell [75] sowie in der Frühphase der operativen SAB-Versorgung Spasmen an kleinen intrakraniellen Gefäßen dokumentiert [222], so dass eine Übertragung der Erkenntnisse vom Tiermodell in den klinischen Alltag sinnvoll erscheint.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass betroffene Patienten unter optimalen Bedingungen in der Regel nicht früher als 15 Minuten nach der initialen Aneurysmaruptur von einem (Not-)Arzt beurteilt werden. Die folgende langsame Erholung des CBF, als wesentliche Determinante für den initialen neurologischen Status des Patienten, stellt den aussagekräftigsten Messparameter für das spätere neurologische Resultat dar [52] [125]. Diese Kausalität ist im Tiermodell ebenfalls sehr gut belegt [13] [78] und spiegelt sich in einem hohen Grad nach Hunt & Hess.

1.9.1.2 Akut fokal neurologisches Defizit

Die Ursachen für ein akut, fokal neurologisches Defizit nach einer SAB sind vielfältig. Denkbar sind vor allem initiale Ischämien durch die akuten vasokonstriktiven oder thrombotische Prozesse, begleitende Krampfanfälle, direkte Einblutungen ins Hirnparenchym aus dem Aneurysma, ein erhöhter Hirndruck durch die Blutungsmenge selbst sowie die Lage und Größe des Aneurysmas (z.B. PCOM-Aneurysmen mit Druck auf den Nervus oculomotorius und Störungen der Pupillomotorik). Häufige Symptome sind Bewusstseinsveränderungen, periphere Paresen oder Hirnnervenausfälle, die je nach Lokalisation und Schweregrad der Blutung unterschiedlich ausgeprägt sein können. Mildere (Prodromal-)Zeichen können beispielsweise ein plötzlich einsetzender, passagerer Kopfschmerz sein [130].

1.9.1.3 Zytotoxisches und vasogenes Hirnödem

Die Entwicklung eines Hirnödems gehört neben der Rezidivblutung und vasospastischen Effekten zu den Hauptgründen der extrem hohen Mortalität und Morbidität einer Subarachnoidalblutung. Das Auftreten korreliert gut mit einem frühen Perfusionsdefizit und scheint in seiner Ausprägung vom Ausmaß der globalen-zerebralen Ischämie und der akuten Vasokonstriktion abzuhängen [238] [248].

Definiert ist ein Ödem des Hirnparenchyms als Ansammlung von Gewebswasser, das zu einer Erhöhung des Hirnvolumens führt [8]. Der resultierende ICP-Anstieg sorgt für eine zusätzliche Depression des zerebralen Blutflusses und eine prolongierte Ischämiezeit. Unterschieden werden Hirnödeme zum einen nach ihrem Auftreten, d.h. generalisiert oder (peri-)fokal, zum anderen nach ihrer zytotoxischen oder vasogenen Pathogenese [116].

Das zytotoxische Hirnödem bildet sich bereits Minuten nach experimenteller SAB [25] und ist gekennzeichnet durch eine intrazelluläre Flüssigkeitsansammlung aufgrund von Hypoxie-bedingten Energiedefiziten durch Minderperfusion mit Beeinträchtigung der Ionenaustauscher (v.a. der Natrium-Kalium-ATPase) und dem Zusammenbruch der Ionenregulation, beispielsweise durch unregelmäßige neuro-elektrische Entladungen oder direkt zytotoxische Wirkung von Hämoglobin und seiner Abbauprodukte.

Das vasogene Hirnödem beruht hauptsächlich auf dem durch die Ischämie bedingten Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Diese Permeabilitätsstörung, v.a. des Endothels, sorgt folgend für einen unregelmäßigen Flüssigkeitsübertritt in den extravasalen Raum.

Beide Formen können in der Frühphase der SAB auftreten [18]; das vasogene Hirnödem in der Regel mit einem späteren Beginn als das zytotoxische.

1.9.1.4 Hydrocephalus occlusus

Bedingt durch einen subarachnoidalen Resorptionsblock oder einen Verschluss der abführenden Liquorwege (z.B. durch Einblutung in die Hirnventrikel) entwickelt etwa ein Fünftel aller Patienten in der Akutphase der SAB einen behandlungsbedürftigen Hydrocephalus occlusus [93] [88]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass dieser im endovaskulären Perfusionsmodell an der Ratte sogar in etwa 40 % der Fälle innerhalb von 24 Stunden auftritt und als Indikator für einen deutlich schlechteren Verlauf zu werten ist [155] [121]. Zusätzlich spielt der Hydrocephalus occlusus als obstruktiver Prozess im Liquorabflusssystem, zumindest bei ausgedehnten Blutungen, eine weitere, entscheidende Rolle im Hirndruckverlauf, der die Perfusion vor allem periventriculär kompromittieren kann [223].

1.9.2 „Delayed cerebral ischemia“

Mit einer Verzögerung von einigen Tagen kann nach einer SAB eine klinisch-neurologische Verschlechterung auftreten. Diese Gefahr besteht vor allem zwischen Tag 3 und Tag 20 nach der Aneurysmaruptur, mit einer maximalen Frequenz zwischen Tag 4 und 10 [89]. Die Gründe dafür sind bislang nicht vollständig geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Nachgewiesen sind Modulationen im Bereich des Endothels, der sympathischen Gefäßinnervation, der Einfluss direkter, vasoaktiver Mediatorsubstanzen und inflammatorische Prozesse. Als kompromittierende Faktoren sind beispielsweise ein sekundär auftretender Vasospasmus mit reduzierter Perfusionskapazität sowie elektrische Entladungen („spreading depolarizations“) und andere Prozesse denkbar, die mit einem erhöhten Energiebedarf einhergehen, der bei reduzierter Hirnperfusion nicht gedeckt werden kann. Nachdem ein schlechter initialer Status nach der SAB (hoher Grad nach Hunt & Hess) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer verzögerten Ischämie verbunden ist [89], erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass bereits in der Frühphase der SAB entscheidende Weichen für die Entwicklung eines solchen verzögerten neurologischen Defizits gestellt werden [82]. Eine pathophysiologische Verbindung zwischen EBI und DCI ist jedoch noch nicht eindeutig bekannt, könnte aber z.B. metabolischer oder inflammatorischer Genese sein.

1.9.2.1 „Spreading depolarization“

Der Ausdruck „spreading depolarization“ beschreibt ein Phänomen, das lange als Folge einer lange anhaltenden Vasokonstriktion verstanden wurde und bei Patienten mit traumatischen und atraumatischen Hirnverletzungen regelhaft beobachtet wird. Das Auftreten, vor allem aber die Gesamtdauer dieser Entladungen sind ein prägnantes Kriterium für ein schlechteres klinisches Outcome [59]. Es handelt sich um spontan auftretende Entladungen von Nerven- und Gliazellen, die sich wellenartig über weite Teile des Kortex bis über die ganze Hemisphäre ausbreiten können. Die folgenden Verschiebungen der Ionengradienten von Intra- und Extrazellulärraum bedingen vor allem einen unregelmäßigen Flüssigkeitsaustausch und können somit ein Hirnödem unterhalten und augmentieren.

Neueren Untersuchungen zufolge ist dieses Phänomen aber eher als eigenständiger Mechanismus in der Entwicklung einer verzögerten zerebralen Ischämie zu sehen, da es anscheinend keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Vasospasmen und dem Auftreten von „spreading depolarizations“ gibt. Es wird vermutet, dass längere Entladungszeiten einen größeren kortikalen Schaden verursachen können [92]. Eine mögliche Begründung könnte sein, dass nach derartigen Entladungen ein enormer Energiebedarf besteht, um die Ionenhämostase sowie die Zellmembranpotenziale wiederherzustellen, der bei reduzierter Durchblutung und Perfusionskapazität nicht gedeckt werden kann.

1.9.2.2 Inflammatorische Vorgänge

Aus dem klinischen Alltag und aus experimentellen Versuchen ist bekannt, dass Hämoglobin außerhalb des Gefäßlumens ein hohes zytotoxisches Potenzial besitzt [73]. Eine Reaktion auf diesen Reiz ist die leukozytäre Elimination in Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexen [32]. Diese Folge stellt sich auch nach einer Hirnblutung ein und ist ein erschöpfbarer Prozess, der einen dauerhaften (pro-)inflammatorischen Zustand im Gewebe herstellen kann [61]. Innerhalb kurzer Zeit kommt es zur Expression von hochspezifischen Zell-Zell-Adhäsionsmolekülen an der luminalen Seite des Endothels [199]. Der folgende Ablauf der Diapedese, also des Durchtritts von Leukozyten nach extravasal, ist eine gut verstandene und ubiquitär ablaufende Kaskade. Die Besonderheit im Subarachnoidalraum ist, dass es im Gegensatz zu anderen Körperregionen keinen Lymphabfluss aus diesem Gebiet gibt und die normale Liquorresorption in den meisten Fällen durch das Hämatom gestört ist. Es kommt nun zum Zellzerfall und der Anhäufung von Degranulationsresten, was wiederum zur Freisetzung von beispielsweise Endothelin-1 und anderen Zytokinen führt, die ihrerseits zytotoxisch und inflammatorisch wirken können [208]. Ein weiterer Effekt von extravasalem Hämoglobin nach SAB ist das Anstoßen der Arachidonsäurekaskade durch hochreaktive, freie Radikale (ROS). Unter physiologischen Umständen entstehen sie als Abbau-, Zwischen- oder Nebenprodukte in der Zellatmungskette und werden durch zelleigene Enzyme eliminiert.

Fallen vermehrt Radikale an und ist die körpereigene Reserve zur Elimination erschöpft, wirken diese Radikale extrem zytotoxisch, vor allem an besonders empfindlichen Strukturen wie Endothelzellen, Neuronen und glatter Gefäßmuskulatur. Daraus resultiert einerseits eine Freisetzung von vasoaktiven Substanzen aus der Zellmembran und andererseits wird die Zellmembranintegrität direkt verletzt.

1.9.2.3 Metabolische Entgleisungen

Die komplexen metabolischen Veränderungen nach einer SAB sind ein weites Feld aktueller wissenschaftlicher Bemühungen. Grundsätzlich vollzieht sich wahrscheinlich ein Wechsel in der Energiegewinnung der betroffenen Neuronen, bei der der physiologisch aerob-oxidative Hauptweg dauerhaft eingeschränkt wird. Als Korrelate zeigen sich hyperglykämische Phasen, die mit einem schlechten Outcome in Verbindung gebracht werden [154]. Aktuell werden z.B. Lactat- und Pyruvatkonzentrationen als messbare Parameter eines solchen derangierten Metabolismus untersucht. Weitere Forschungen konzentrieren sich auf molekulare Prozesse als Angriffsort einer Therapie [201]. In Mikrodialyseversuchen konnten nach experimenteller SAB erhöhte Laktat- und Pyruvat Spiegel festgestellt werden, was für einen reduzierten Einschluss von Pyruvat als Energiesubstrat in den Citrat-Zyklus spricht und eine kompensatorisch anaerobe Verwertung wahrscheinlich werden lässt [234]. Weitere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe in diese Richtung zeigten eine reduzierte Aktivität des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes [128]. Ob diese Störung des aeroben Stoffwechsels primär auf die SAB zurückzuführen oder als Folge der in der Akutphase auftretenden Durchblutungsstörung zu werten ist, kann nach aktuellem Stand des Wissens nicht beantwortet werden.

I.10 Fragestellung dieses Versuchsvorhabens

In früheren Versuchen der Arbeitsgruppe wurden die Folgen einer Subarachnoidalblutung auf die Hirndurchblutung, die neurologische Erholung sowie den morphologischen Schaden im Gehirn dargestellt und quantifiziert. Der Fokus lag dabei auf der Frühphase der Erkrankung und den Vorgängen des akuten Hirnschadens. Die Erkenntnisse über die pathophysiologischen Vorgänge in dieser Phase legen eine neuroprotektive Wirksamkeit verschiedener Methoden und Pharmaka nahe, die in einem umfassenden Projekt untersucht werden sollen. Diese Arbeit stellt ein Teilprojekt dieses Vorhabens dar.

Die Hinweise auf eine Schädigung des aeroben Metabolismus in der Frühphase der SAB legen nahe, dass Methoden, die frühzeitig den metabolischen Bedarf reduzieren, den Schaden nach einer SAB reduzieren können. In dieser Arbeit wurde deshalb zum einen die Wirkung einer milden therapeutischen Hypothermie (MTH) untersucht.

Des Weiteren tritt frühzeitig nach einer SAB, möglicherweise auch als Folge eines derangierten aeroben Stoffwechsels, ein generalisiertes Hirnödem sowie eine Endothelzellschwellung auf, die durch eine frühzeitige aggressive Therapie mit Hyper-HES möglicherweise adressiert werden können. Diese Hypothese wurde im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls untersucht.

II Material & Methoden

II.1 Projektrahmen

Die nachfolgend beschriebenen Tierversuche wurden im Rahmen des von der Regierung von Unterfranken genehmigten Tierversuchsantrags AZ 55.2-25.31.01-16/10 in der Arbeitsgruppe Vaskuläre Neurochirurgie an der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt.

Verwendet wurde das in der Arbeitsgruppe etablierte und standardisierte, experimentelle endoluminale Fadenmodell der Subarachnoidalblutung bei narkotisierten Ratten.

II.2 Versuchstiere

Dieses Fadenmodell nach Bederson [12] zur Induktion einer Subarachnoidalblutung bei Ratten ist in modifizierter Form in unserer Arbeitsgruppe lange etabliert. Bei den behandelten Versuchstieren handelt es sich um 31 männliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland) mit einem Körpergewicht bei Versuchsbeginn zwischen 305 – 400 g in der Kontrollgruppe, 255 – 505 g in der Versuchsgruppe Hydroxyethylstärke und 245 – 567 g in der Versuchsgruppe Hypothermie. Alle Versuchstiere wurden im Tierstall der Neurologischen und Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg in Macrolon-Käfigen Typ IV bei konstanter Temperatur $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ sowie konstanter Raumluftfeuchtigkeit von 58% gehalten. Über eine Zeitschaltuhr wurde ein zwölfstündiger Tag-Nacht-Rhythmus eingehalten. Futter (Ssniff Spezialdiäten, Soest, Deutschland mit 18.000 IE/kg Vitamin A, 1280 IE/kg Vitamin D3 und 120 mg/kg Vitamin E) und Wasser standen ad libitum zur Verfügung. Die Verbringung in den tierexperimentellen Operationssaal sowie die Nachbetreuung über 24 Stunden bis zur Tötung erfolgte unter gleichen Umweltvoraussetzungen mit dem Unterschied, dass ab dem Entnahmezeitpunkt aus dem Gruppenkäfig Macrolon-Einzelkäfige Typ II verwendet wurden.

II.3 Versuchsablauf

II.3.1 Narkoseinduktion und -aufrechterhaltung

Die Narkoseinduktion erfolgte per inhalationem mit 4 Vol.-% Isofluran CP 1ml/ml (CP Pharma, Burgdorf, Deutschland) mit Hilfe eines Isofluran Dräger Vapor 19.3 (Drägerwerk Lübeck AG, Lübeck, Deutschland) jeweils nach einem standardisierten Verfahren durch Einsetzen des Versuchstieres in einen Glaszylinder bis zur sicheren Hypnose.

Nach Erlöschen der Schutzreflexe und Prüfung der Narkosetiefe durch Ausfall des Zwischenzehenreflexes erfolgte die Sicherung des Atemwegs per endotrachealer Intubation unter Sicht mit Hilfe eines OP-Mikroskops (Zeiss Contraves, Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland). Als Endotrachealtubus diente ein modifizierter Venenverweilkatheter der Größe 16G (Vasofix Braunüle, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Dieser wurde auf eine Schaftlänge von 22 mm gekürzt, um eine Ein-Lungen-Ventilation bestmöglich zu vermeiden und nach dem initialen Zuschnitt nochmals frontal entgratet, um etwaige Intubationsschäden zu umgehen. Der weibliche Luer-Lock-Adapterkonus des Venenverweilkatheters wurde mit Hilfe von Silikonband und einem Y-Verbindungsstück luftdicht mit dem Beatmungsgerät verbunden. Es folgte die Verifizierung der seitengleichen Belüftung per Auskultation der Lungen. Die anschließende druck-kontrollierte Beatmung und Aufrechterhaltung der inhalativen Narkose während der Perioperativphase wurde durch einen Kleintierrespirator (Animal Respirator 4600, Rhema Labortechnik, Hofheim im Taunus, Deutschland) mit einer Initialatemfrequenz von 100/min und einer 2,5 Vol.-% Isofluransättigung bei 40% Sauerstoff und 60% Raumluft sichergestellt. Dieser Aufbau sorgte für eine ausreichende Hypnosetiefe und eine nicht kompromittierte zerebrale Autoregulation während der chirurgischen Manipulationen. Die Narkosetiefe wurde fortlaufend durch Ausfall des Zwischenzehen- sowie des Korneal- und Lidschlussreflexes vor Beginn, während des operativen Eingriffs und in der Nachbetreuungsphase gewährleistet. Zum perioperativen Schutz vor kornealer Reizung oder Austrocknung wurden die Augen wiederholt mit Augenschutzcreme (Corneregel, Dr Mann Bausch und Lomb GmbH, Deutschland) behandelt sowie die oralen Schleimhäute regelmäßig benetzt.

II.3.2 Instrumentierung der Operationssensorik

II.3.2.1 Blutdrucküberwachung

Anschließend diente die Katheterisierung der Schwanzarterie (*A. caudalis mediana*) zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks. Erster Präparationsschritt war die mediane Inzision der Cutis direkt oberhalb der Arterie. Nach Freilegung und Mobilisierung der Arterie unter mikroskopischer Sicht (Zeiss Contraves, Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) erfolgte ein temporäres Clipping proximal und distal des Präparationsgebietes mit anschließender Inzision der Arterie. Über die Inzision wurde ein Polyethylenkatheter mit einem Lumendurchmesser von 0,58 mm (A. Hartenstein, Laborbedarf GmbH, Würzburg, Deutschland) in die Arterie nach proximal eingeführt und per Fadenligatur fixiert. Anschließend wurde der proximal dazu liegende Clip entfernt, um einen physiologischen Blutfluss zu gewährleisten. Das distale Inzisionsende wurde per Fadenligatur dauerhaft verschlossen. Abbildung 2 zeigt diesen perioperativen Zustand. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung des mittleren arteriellen Blutdrucks über einen Überwachungsmonitor (Hellige Servomed SML 108, Hellige GmbH, Freiburg im Breisgau, Deutschland).



Abbildung 2 (2015): Darstellung der katheterisierten Schwanzarterie bei Ratten

II.3.2.2 Blutgasanalysen zur Überwachung der physiologischen Parameter

Zusätzlich diente der intraarterielle Katheter zur regelmäßigen Abnahme von arteriellen Blutproben zur arteriellen Blutgasanalyse (BGA) und somit zur Optimierung der Narkoseführung und damit der Vergleichbarkeit der Versuchstierergebnisse. Gemessene Parameter waren hier der arterielle pH-Wert, sowie der peripher-arterielle Sauerstoff- (PaO_2) und Kohlendioxidanteil (PaCO_2). Eine erste Bestimmung der Blutgase erfolgte unmittelbar nach Anlage des Katheters mit Hilfe eines BGA-Geräts (Blutgasanalysegerät RAPIDPoint 400/405 AutomaticQC Cartridge, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland). Zielwerte waren ein arterieller pH-Wert von 7,36 – 7,44 sowie ein PaO_2 von 80 – 120 mm Hg und ein PaCO_2 von 36 – 44 mm Hg.

Direkt vor Auslösen der Subarachnoidalblutung wurde eine erneute Blutprobe entnommen, um abweichende Parameter vor dem Blutungsereignis standardisieren zu können.

Nach Induktion der SAB erfolgten die BGA in den Abständen 60 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten mit bedarfsweiser Modifikation der Beatmungsparameter.

II.3.2.3 Temperaturkontrolle

Die Instrumentierung der Neurosensorik begann mit der Ermittlung der Hirntemperatur über eine speziell angefertigte Temperatursonde (Thermocoax, Stapelfeld, Deutschland), die an der Schädelbasis unterhalb des M. temporalis per transkutaner Miniinzision und vorsichtigem Vorschieben platziert wurde. Die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur richtete sich nach der Versuchsgruppe (Normothermie = $37,0^\circ\text{C}$, Hypothermie = 34°C , Hydroxyethylstärke = $37,0^\circ\text{C}$) und wurde über eine feedback-gesteuerte Wärmelampe (Exo Terra PT-2052, Hagen GmbH & Co. KG, Holm, Deutschland) erreicht.

II.3.2.4 Bestückung mit CBF/ICP-Sonden

Die Präparationen der zwei Laser-Doppler-Flowmetrie-(LDF)-Sonden (Sonde P5b, Moor Instruments, Axminster, Großbritannien) sowie einer Hirndrucksonde (Typ Camino, Integra Life Sciences, Plainsboro, USA) erfolgten unter mikrochirurgischer Sicht durch ein Operationsmikroskop (Zeiss Contraves, Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) über Bohrlochtrepationen.

Zur Anlage wurden die Tiere aus der vormaligen Rückenlage in Bauchlage gedreht. Per medianem Haut- und Weichteilschnitt erfolgte die Präparation der Schädelkalotte. Die Bohrlochanlagen der LDF-Sonden erfolgten standardisiert zwei Millimeter posterior und fünf Millimeter lateral des Bregma im Os parietale, um eine eventuelle Perforation der venösen Sinusoiden zu vermeiden und sicher das Versorgungsgebiet der A. cerebri media abbilden zu können. Die Dura mater wurde bei dieser Präparation geschont, um eine Verfälschung der Hirndruckmessung durch direkte Verletzung der Hirnoberfläche oder Liquorverlust zu verhindern.

Das separate Bohrloch der Hirndruckmessung wurde ebenfalls standardisiert rechts frontal 0,5 mm anterior und drei Millimeter lateral des Bregma angelegt. Die Dura mater wurde hier punktuell eröffnet und die Kortexoberfläche bipolar koaguliert, um eine intraparenchymale Lage der Sonde zu erreichen.

Alle drei Bohrlochtrepantationen hatten einen Durchmesser von 1,5 mm und wurden mit einer Dental-Bohrmaschine (KaVo EWL 3-36V Typ 900, KaVo Elektrotechnisches Werk, Leutkirch im Allgäu, Deutschland) in Verbindung mit einem 1 mm Diamant-Fräskopf angelegt. Abbildung 3 veranschaulicht die fertig angelegten Trepanationsstellen.

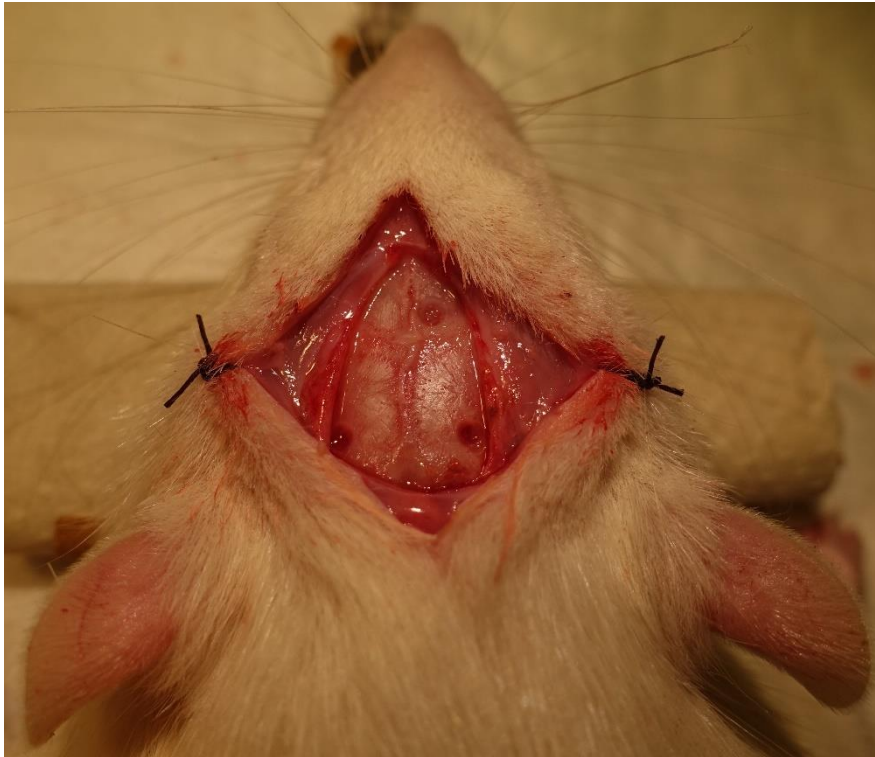


Abbildung 3 (2015): Darstellung der Bohrlochtrepanationsstellen für die LDF-Sonden sowie für die Hirndruckmesssonde bei Ratten

Nach Anlage aller drei Bohrlöcher wurden die Tiere wieder in Rückenlage gebracht, um eine stereotaktische Fixierung der Kopf-Halsregion mittels stumpfer, atraumatischer Ohrfixierungen (non-perforating earbars) unter Schonung der Trommelfelle zu ermöglichen.

In die symmetrisch angelegten, hinteren Bohrlöcher wurden unter Zuhilfenahme jeweils eines Mikromanipulators bilateral die beiden LDF-Sonden platziert, justiert und fixiert. Über einen Laser-Doppler-Monitor (MBF3D Laser-Doppler Flowmeter, Moor Instruments, Axminster, Großbritannien) konnte nun der lokale zerebrale Blutfluss (LCBF) bilateral im Zeitraum von dreißig Minuten vor bis drei Stunden nach Auslösen der SAB im Versorgungsgebiet der A. cerebri media kontinuierlich in Echtzeit gemessen und aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungsrate betrug 2 Hz. Per definitionem galt der über der rechten Hemisphäre abgeleitete LDF-Wert (LDF-1) als ipsilateral, da über dieser Hemisphäre die Gefäßperforation ausgelöst wurde.

Die Anlage der Hirndrucksonde erfolgte analog zu den LDF-Sonden per Mikromanipulator im rechts-anterioeren Bohrloch durch Einbringen der Sonde in das Hirngewebe und anschließender Nullwert-Tarierung. Die Werte wurden kontinuierlich in Echtzeit mit einer Auflösung von 2 Hz per Datenerfassungsgerät (Camino V420-7, Integra Neurosciences, Hampshire, Großbritannien) aufgezeichnet.

II.3.3 Induktion der Subarachnoidalblutung

Zur Präparation der Halsgefäße verblieben die Tiere in Rückenlage, fixiert im stereotaktischen Rahmen. Die endovaskuläre Fadenpunktionstechnik bei Ratten geht auf ein 1995 vorgestelltes Präparationsmodell nach Bederson zurück [12]. Das Modell ist eines der wenigen Tiermodelle zur artifiziellen Auslösung einer SAB, das, sofern korrekt angewendet, sehr gut reproduzierbare Blutungen in einem fest definierten Areal auslöst, wie Höllig et al. aktuell evaluiert haben [98].

Beginnend mit einer rechts-paramedianen Hautinzision am Hals zwischen Manubrium sterni und der Mandibula sowie dem stumpfen Auftrennen des Platysma, wurde die rechte Glandula submandibularis frei präpariert, mobilisiert und nach lateral per Fasshäkchen aus dem Operationsgebiet herausgehalten. Es folgte die Spaltung der oberflächlichen Halsfaszie und die Darstellung der Mm. sternocleidomastoideus, digastricus et sternohyoideus sowie deren Mobilisierung und Fixierung mittels Hakensperrer, um die Übersicht im OP-Gebiet zu optimieren. Nach Tiefenpräparation entlang der rechten A. carotis communis als Leitstruktur erfolgte die Identifizierung und Mobilisierung der Carotisbifurkation sowie sukzessive der Ae. carotis communis, externa et interna.

Die A. carotis externa wurde an ihrem kraniellen Ende per Fadenligatur (7-0 Vicryl, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) verschlossen. Die Ae. carotis communis et interna wurden temporär mittels Microclip (Zen Temporary Clip No. 10-b 13x0,4 mm, Ohwa Tsusho Co. Ltd., Tokyo, Japan) vom Blutstrom getrennt. Abbildung 4 illustriert diesen Operationsschritt.

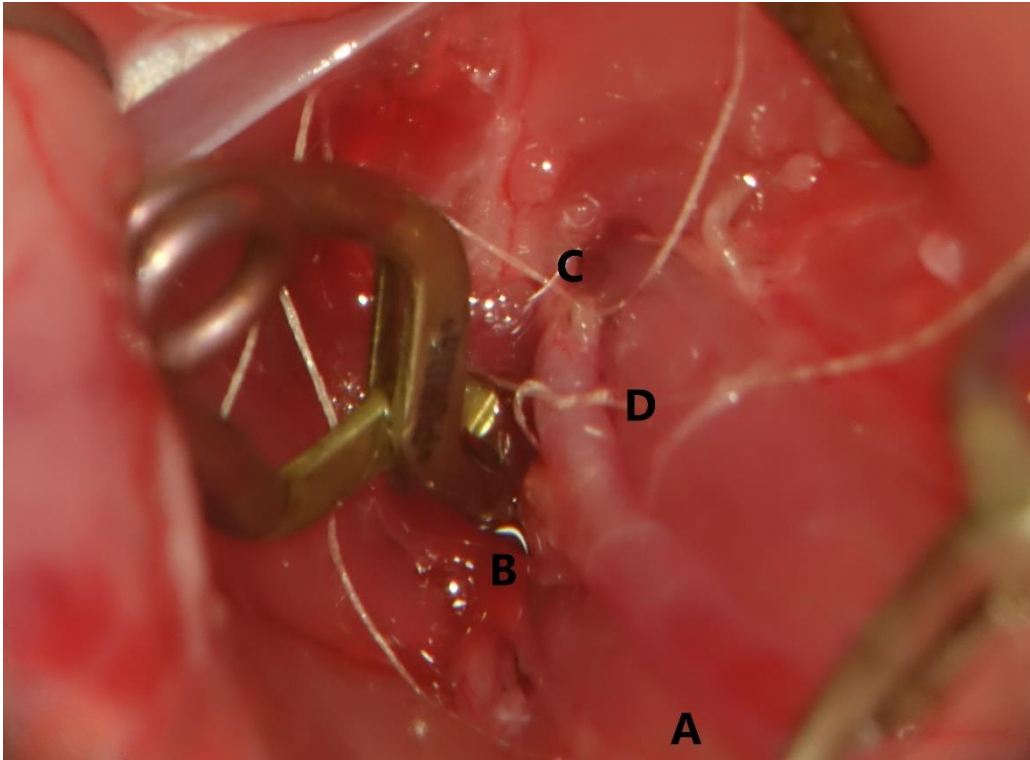


Abbildung 4 (2015): Darstellung der geclippten A. carotis communis (A), der geclippten A. carotis interna (B) sowie der kranial legierten A. carotis externa (C) bei kaudal vorgelegter Fadenligatur (D) bei Ratten

Bei anliegender Blutleere konnte die Arteria carotis externa je nach Versuchstiergröße fünf bis sieben Millimeter rostral der Carotisbifurkation inzidiert werden. Über diesen intraarteriellen Zugang wurde ein monofiler, apikal schräg-spitz zugeschnittener Kunststofffaden (3-0 Prolene, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) in das Lumen eingebracht und mittels einer vorgelegten Fadenligatur (7-0 Vicryl, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) gesichert. Das folgende Absetzen der A. carotis externa knapp proximal der kranialen Ligatur ermöglichte ein Umklappen des stehenden Gefäßstumpfes mit dem inserierten Prolene-Faden an der Carotisbifurkation in Flussrichtung der A. carotis interna und ein vorsichtiges Vorschieben des Perforationsfadens bis zu deren temporärem Clip.

Durch das Entfernen zuerst des Interna-, dann des Communis-Clips war es nach einer 30-minütigen Stabilisierungsphase unter physiologischer Perfusion möglich, den Perforationsfaden entlang des Gefäßverlaufes der A. carotis interna nach intrakraniell einzuschwemmen.

Durch einen Abfall im ipsilateralen, zerebralen Blutfluss konnte die korrekte Lage der Fadenspitze in der A. carotis interna am Ursprung der A. cerebri media verifiziert werden. Abbildung 5 stellt in schwarz schematisch den angestrebten, endovaskulären Fadenverlauf im Hirnstromgebiet dar.

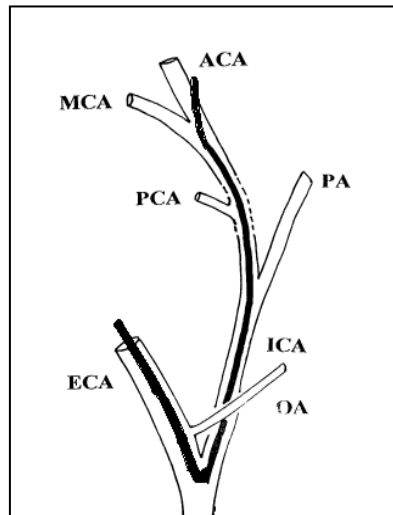


Abbildung 5 (2018): Schematische Darstellung des endoluminalen Fadenmodells der SAB bei Ratten; ACA= A. cerebri anterior, MCA= A. cerebri media, PCA= A. cerebri posterior, PA= A. palatina, ICA= A. carotis interna, ECA= A. carotis externa, OA= A. occipitalis

Abbildung 6 zeigt den OP-Situs zum Zeitpunkt direkt vor Induktion der Subarachnoidalblutung. Die eigentliche Perforation findet statt, indem der Faden zwei bis drei Millimeter weiter in Richtung intrakraniell auf das Carotissiphon hin vorgeschoben wird.

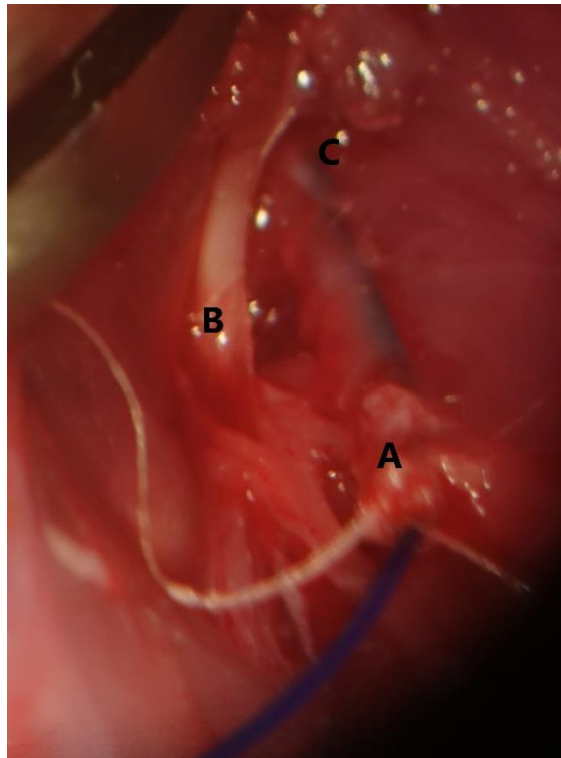


Abbildung 6 (2015): Darstellung des Fadenverlaufes in der A. carotis interna nach intrakraniell (C) am sorgfältig präparierten und geschonten N. Vagus (B) und Fadenligatur am umgeklappten Stumpf der A. carotis externa bei Ratten (A)

Eine erfolgreiche Perforation im gewünschten Zielbereich zeigte sich durch einen schlagartigen Anstieg in der Hirndrucküberwachung sowie einen bilateralen Abfall im zerebralen Fluss über den LDF-Sonden.

Nach gesicherter Perforation wurde der Prolene-Faden sofort zurückgezogen, um eine nicht-kompromittierte Perfusion im Stromgebiet der A. carotis interna und damit die Ausbildung der Subarachnoidalblutung zu gewährleisten. Es erfolgte eine Ligatur des Arteria carotis externa-Stumpfes. Die potentielle Ischämiezeit betrug während aller Eingriffe unter vier Minuten.

II.3.4 Operationsende und Narkoseausleitung

Nach Verschluss des arteriellen Zugangs an der A. carotis externa und völligem Entfernen aller Fremdmaterialien sowie Kontrolle auf Blutstille im Operationsgebiet erfolgte ein schichtweiser Wundverschluss unter anatomischen Maßgaben mit Einzelknopfnähten (3-0 Prolene, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland), sofern die Versuchsreihe keine anderweitige Präparation, wie z.B. die Anlage eines zentralen Venenkatheters, notwendig machte. Es begann die jeweilige Überwachungs- und Aufzeichnungsphase.

Nach Abschluss der Monitorphase wurden alle Bohrlochzugänge sowie die arterielle Blutdruckmessung, der zentralvenöse Zugang und die Temperaturüberwachung lege artis versorgt. Alle Hautwunden wurden schrittweise verschlossen. Zur Narkoseausleitung wurden die Versuchstiere in Rückenlage verbracht und das Isofluran unter einem Sauerstoffanteil von 100% mit einem Frischgasfluss von 2 l/min über den Respirator ausgewaschen.

Nach Wiedererlangen der Schutzreflexe und einer suffizienten Spontanatmung wurden die Tiere extubiert und zur postoperativen Überwachung in ihren Käfig zurückgelegt. Dieser wurde über eine Wärmeplatte (MEDAX Typ 13501, Nagel GmbH, 24109 Kiel, Deutschland) für die 24-stündige Nachbeobachtungsphase mit 36°C auf eine Käfiginnenraumtemperatur von 32°C ± 1°C beheizt.

II.3.5 Intraoperative Arbeitsschritte der Hypothermie- Versuchsgruppe und der dazugehörigen Kontrollgruppe

Innerhalb der Normothermiegruppe (=Kontrollgruppe) wurde die Hirntemperatur der Versuchstiere durchgehend unverändert bis zum Ende der Monitorphase aufrechterhalten.

Die Versuchstiere der Reihe Hypothermie wurden 15 Minuten im Anschluss an das Auslösen der SAB und dem darauffolgenden Wundverschluss von extern gekühlt. Dazu verblieben die Tiere in Rückenlage. Der Körperstamm wurde seitlich mit jeweils vorgekühlten (120 Minuten im Kühlschranks bei 6°C) Kältekompressen (Kalt/Warm Mehrfach Kompressen, 8,5 x 13 cm, WUNDmed GmbH & Co. KG, Abenberg, Deutschland) bedeckt.

Zudem war ein skalierbares Raumluftheizgerät (Mühelos Speedy 1500, MÜHOLOS-WERK Alfred Müller GmbH & Co., Niefern, Deutschland) in 40 Zentimetern Abstand über den Tieren fest installiert, das für ein schnelleres Absenken der Körpertemperatur sorgte. Die Zielhirntemperatur von 34°C wurde im Mittel nach 32,3 Minuten erreicht. Um diese Temperatur für den Versuchszeitraum von 180 Minuten konstant zu halten, wurde die temperaturgesteuerte Wärmelampe (Exo Terra PT-2052, Hagen GmbH & Co. KG, Holm, Deutschland) von 37°C auf 34°C umprogrammiert. Nach Abschluss der Monitorphase wurden die Tiere innerhalb von 60 Minuten per Temperaturregelung über die Wärmelampe von extern auf 37°C wiedererwärmt.

II.3.6 Intraoperative Arbeitsschritte der Hydroxyethylstärke-Versuchsgruppe und der dazugehörigen Kontrollgruppe

Die Versuchstierreihen mit Hyper-HES und deren Kontrollgruppe (0,9% NaCl-Lösung) benötigten zur zweizeitigen, individualisierten Volumenapplikation einen zentralen Gefäßzugang. Dieser wurde als zentraler Venenkatheter (ZVK) direkt anschließend an die SAB ebenfalls rechts-cervikal in die V. jugularis externa platziert. Dies erfolgte per Präparation der Vene lateral der Glandula submandibularis. Zunächst wurde der kraniale Anteil ligiert, dann der kaudale Anteil mobilisiert und per Faden unterminiert. Diese Fadenvorlage diente im Verlauf zur Fixierung des Katheters in der Vene. Etwas kaudal des vorgelegten Fadens wurde ein temporärer Clip gesetzt. Bei Blutleere im Operationsgebiet wurde die Vene inzidiert und ein Polyethylenkatheter mit Lumendurchmesser von 0,28 mm (A. Hartenstein, Laborbedarf GmbH, Würzburg, Deutschland) eingeführt, nach zentral vorgeschoben und per Fadenvorlage fixiert.

Die Applikation von Hydroxyethylstärke erfolgte zu zwei im Versuchsprotokoll definierten Zeitpunkten mit jeweils der halben individuellen Dosis (4 ml/kg Körpergewicht Gesamtdosis), zunächst 15 Minuten nach Auslösen der SAB und im Verlauf wiederholt nach 150 Minuten Gesamtdauer nach SAB per Kurzinfusion. Analog dazu erfolgte die ebenfalls zweizeitige Applikation von isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl-Kurzinfusion) in der Dosierung von 4 ml/kg Körpergewicht Gesamtdosis über den ZVK in der Kontrollgruppe.

Nach Abschluss der Infusionstherapie wurde die V. jugularis externa vollständig ligiert und zusätzlich bipolar koaguliert. Der anschließende Wundverschluss erfolgte nach anatomischen Maßgaben. Während des gesamten perioperativen Verlaufs wurden die Tiere per temperaturgesteuertem Wärmeerhalt (Exo Terra PT-2052, Hagen GmbH & Co. KG, Holm, Deutschland) bei 37,0°C Hirntemperatur gehalten.

II.3.7 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit einem Apple PowerMac G3 (Apple Inc., Cupertino, USA) in Verbindung mit einem analog-digital Datenwandler (ADInstruments PowerLab/8sp, ADInstruments Ltd., Oxford, Großbritannien) und der Datenerfassungs-Software LabView (National Instruments, München, Deutschland) über die gesamte Versuchsdauer in Echtzeit. Die Aufzeichnungsbreite umfasste den intrakraniellen Hirndruck, die zerebrale Hirndurchblutung beider Hemisphären sowie den mittleren arteriellen Blutdruck. Alle Werte wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 2 Hz aufgezeichnet. Zur Datenreduktion wurden Wert-Matrizen zur Ermittlung des jeweiligen Mittelwertes erstellt.

II.4 Protokolle der Versuchsgruppen

Die Versuche gliederten sich in zwei Versuchsreihen.

In der ersten Versuchsreihe erfolgte der Vergleich der milden, therapeutischen Hypothermie mit einer normothermen Kontrollgruppe.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die frühe Therapie mit Hydroxyethylstärke mit einer Kontrollgruppe verglichen.

II.4.1 Versuchsreihe 1: Hypothermie vs. Kontrolle

Gruppe 1: In dieser Gruppe wurde nach Auslösen der SAB die Körpertemperatur durch externe Kühlung auf 34°C abgesenkt und über den feedback-kontrollierten Regelmechanismus mithilfe der Wärmelampe über 180 Minuten auf diesem Niveau konstant gehalten. Anschließend erfolgte die langsame Erwärmung über etwa 60 Minuten per Wärmelampe.

Gruppe 2: Die Körpertemperatur wurde während der gesamten Monitoringphase bei 37,0°C per Wärmelampe konstant gehalten.

II.4.2 Versuchsreihe 2: Hydroxyethylstärke vs. Kontrolle

Gruppe 3: Den Versuchstieren wurden zwei Kurzinfusionen mit einer Gesamtdosis von 4 ml/kg Körpergewicht Hyper-HES verabreicht. Die erste Kurzinfusion über 5 Minuten wurde 15 Minuten nach Auslösen der SAB appliziert. Eine weitere Dosis wurde 150 Minuten nach Auslösen der SAB, ebenfalls über 5 Minuten per Kurzinfusion, gegeben.

Gruppe 4: Den Versuchstieren dieser Gruppe wurden zu den gleichen Zeitpunkten über die gleiche Dauer die gleichen Volumina isotoner Kochsalzlösung (0,9% NaCl) per Kurzinfusion verabreicht.

II.5 Postoperative Kontrolle 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung

Bei allen eingeschlossenen Tieren erfolgte zunächst eine präoperative Sichtung hinsichtlich psychischer oder physischer Verhaltensauffälligkeiten. Nach erfolgtem Eingriff wurde das Überleben in 6-stündigen Intervallen kontrolliert und sichergestellt. Nach insgesamt 24 Stunden erfolgte eine detaillierte klinische und neurologische Untersuchung.

II.5.1 Gewichtsverlauf

Die Versuchstiere wurden jeweils präoperativ und 24 Stunden nach SAB auf einer digitalen Waage (Präzisionswaage 440-47, Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommern, Deutschland) gewogen und das Gewicht dokumentiert. Futter (Ssniff Spezialdiäten mit 18.000 IE/kg Vitamin A, 1280 IE/kg Vitamin D3 und 120 mg/kg Vitamin E, Soest, Deutschland) und Wasser wurden analog zur präoperativen Situation ad libitum zur Verfügung gestellt.

II.5.2 Neurologische Funktion

Um ein objektives Bild des postoperativ-neurologischen Zustands jedes Versuchstieres zu erhalten, wurde das klinische Funktionsdefizit anhand zweier standardisierter Neuro-Scores 24 Stunden nach SAB erhoben. Dazu wurden die Tiere jeweils in einen großen, offenen Käfig verbracht und 15 Minuten zur Akklimatisierung abgeschirmt. Dies diente der Beurteilung von Bewusstsein, Verhalten, Motorik und sensorischer Kapazität. Die Testungen wurden allesamt durch einen für die Versuchsgruppen verblindeten Untersucher durchgeführt.

Der Aktivitäts-Score [231] beinhaltet eine fünf-stufige Punkteskala:

Normale Spontanaktivität = 4 Punkte

Leicht reduzierte Spontanaktivität = 3 Punkte

Keine Spontanaktivität, aber Bewegung nach Schmerzreiz = 2 Punkte

Keine Aktivität = 1 Punkt

Tod = 0 Punkte

Der modifizierte Bederson-Hemiparese-Score [14] [214] ist nach einer sechs-stufigen Punkteskala wie in Tabelle 2 aufgebaut:

Neurologisch unauffällige Versuchstiere mit normalem Stellreflex (Tier streckt beim Anheben beide Vorderpfoten)	5 Punkte
Eingeschränkter Stellreflex (Tier beugt beim Anheben und Annäherung an den Boden die zur Blutung kontralateral liegende Vorderpfote)	4 Punkte
Verminderter Widerstand und Instabilität bei lateralem Druck hinter der Schulter	3 Punkte
Unkontrollierte Kreisbewegungen nach Festhalten am Schwanz („Circling“)	2 Punkte
Spontanes Circling bei freier Bewegung auf dem Boden	1 Punkt
Keine spontan-motorische Aktivität	0 Punkte

Tabelle 2 (2019): Bederson-Hemiparese-Score in Anlehnung an Bederson et al. 1986 [14]

II.6 Quantifizierung des ischämischen Schadens

Insgesamt 24 Stunden nach Auslösen der SAB und der abschließenden neurologischen Untersuchung wurden die Versuchstiere erneut mit 4 Vol.% Isofluran narkotisiert. Anschließend erfolgte die intraperitoneale Bolus-Injektion von 50 mg Thiopental (Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland). Nach Erlöschen jeglicher Reflexe und Schmerzreaktionen erfolgte eine Thorakotomie sowie eine Kardiomyotomie am Apex cordis, um einen abgestumpften Butterfly-Katheter (Butterfly®-25 short, Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland) in den noch pumpenden linken Ventrikel einzubringen und in situ zu fixieren. Anschließend wurde das rechte Herzohr eröffnet. Über den linksventrikulären Zugang wurde zunächst eine Ausspülung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung (B. Braun-Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) durchgeführt, bevor sich eine 15-minütige Perfusionsfixierungsphase mit 4%-Phosphat gepufferter Paraformaldehydlösung unter dem Druck von 150 cm Wassersäule per Druckinfusionsbeutel anschloss. Ein zusätzlich angelegter Clip auf der Aorta abdominalis sorgte für eine erhöhte Anflutung des Paraformaldehyds in der oberen Zirkulation, inklusive des Hirnkreislaufes, und damit für eine schnelle Fixierung des Hirngewebes.

Die Hirnentnahme erfolgte nach Wiedereröffnung der Bohrlochtrepanationswundnaht über der Kalotte. Folgend wurde das Schädeldach von okzipital nach rostral per interorbitaler Schnittführung eröffnet. Nachdem das Rückenmark sowie beide Nn. optici et olfactorii abgesetzt waren, konnte das Versuchshirn mit Hilfe eines breiten Spatels schonend entnommen werden.

II.6.1 Makroskopische Quantifizierung der subarachnoidalen Blutmenge

Nach Loslösung aus der Schädelgrube wurde die makroskopisch sichtbare Blutung anhand des standardisierten, semi-quantitativen Fisher-Scores [72] beurteilt und wie folgt dokumentiert:

- Grad 0: kein sichtbares Blut
- Grad 1: Blutfahnen sichtbar, aber kein Blutkoagel
- Grad 2: unilaterales Blutkoagel
- Grad 3: generalisiert-bilaterales, basales Blutkoagel (exemplarisch in Abbildung 7)
- Grad 4: intrazerebrales Hämatom mit oder ohne subarachnoidale Einblutung



Abbildung 7 (2015): Versuchshirn mit Subarachnoidalblutung Fisher Grad 3

Im Anschluss wurden die Hirne bei 6°C für 24 Stunden in Einzelgefäßen, gefüllt mit 4 Vol.-% Paraformaldehyd, gelagert.

II.7 Histomorphologische Bestimmung des neuronalen Zellschadens

Die histologische Aufarbeitung zur morphometrischen Auswertung begann mit einer Dehydrierungsreihe der eingelagerten Versuchstierhirne in aufsteigenden Alkoholbädern (70 Vol.-% -> 90 Vol.-% -> 96 Vol.-%) in einem Dehydrierungsautomaten (Thermo Scientific STP 120, Thermo Fischer Scientific, Dreieich, Deutschland) und der anschließenden Einbettung in Paraffin. Die weitere Aufarbeitung in den Folgetagen begann am Mikrotom (Slide 2003, pfm AG, Köln, Deutschland), wobei von jedem Versuchstierhirn jeweils acht 4 µm dicke Serienschnitte der Zielregion im Hippocampus im Abstand von 400 µm gemacht und auf Objektträger aufgebracht wurden. Es folgte eine Selektion auf jeweils vier Schnitte pro Versuchstierhirn nach optischer Qualität.

II.7.1 Morphometrie unter Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung schloss sich direkt an den Zuschnitt an, sodass drei vordefinierte Bereiche der Hippocampus-Region CA-1 (Bregma -3.24, -4.92, -6.12, bestimmt aus Paxinos/Watson „The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates“ [165]) aufgesucht und zur Aufarbeitung beider Hemisphären dokumentiert werden konnten. Die visuelle Analyse nach vitalen Neuronen und solchen mit Läsionen sowie deren Anzahl wurde von einem für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher unter Zuhilfenahme eines Lichtmikroskops (Leica DMI 3000 B, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) bei 40-facher Vergrößerung durchgeführt. Das Mikroskop war direkt mit einer digitalen Bildentwicklereinheit (Leica DFC 450 C, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) verbunden und konnte in Echtzeit per Universal-Serial-Bus (USB) Bilder auf einen Personal Computer (PC) übertragen. Die Bilddokumentation, Bearbeitung und Auswertung erfolgte mittels Software (Leica Application Suite 4.5, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland). Die Aufnahmen wurden in eine normierte Größe und Position geordnet und per definiertem Rahmen (0,2 mm x 0,3 mm) für die Auszählung vorbereitet.

Vitale Neurone waren per definitionem solche mit basophilem Zytoplasma und intaktem, scharf abgrenzbarem Nukleus, wohingegen Zellen mit Läsionen durch pyknotische Zellkerne oder Karyolyse auffielen [172] [243]. Die Anzahl der beschädigten Zellen wurde als Ratio zu allen sichtbaren Zellen im Zielbereich dokumentiert.

II.7.2 Immunhistochemische Einfärbung

Die immunhistochemische Einfärbung erfolgte durch eine erste Waschung in Phosphat gepufferter Salzlösung (PBS) und anschließender Blockierung mit 10% Horse Serum in PBS. Anschließend wurde der primäre Antikörper (Cleaved Caspase-3 antibody Asp175, 1:300, Cell Signaling Technology, Cambridge, Großbritannien) aufgetragen und zwölf Stunden über Nacht bei 4°C im Kühlschrank inkubiert. Am Folgetag wurde ein zweites Mal in PBS gewaschen, der sekundäre Antikörper (Cy3 conjugate goat and rabbit IgG, Jackson Immunoresearch Laboratories Inc., Suffolk, Großbritannien) hinzugegeben und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur (21°C) inkubiert. Es folgte die letztmalige Waschung per PBS. Alle Präparate wurden zusätzlich mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) gefärbt.

Allgemein bleibt festzuhalten, dass die Qualität der immunhistochemischen Färbung bzw. der verwendeten Antikörper maßgeblich von der sorgfältigen Reinigung der antigen-spezifischen Antikörperfraktion bei der Antikörperherstellung sowie der späteren Lagerung und Verwendung abhängig ist. Die diesbezüglichen Herstellervorgaben sind exakt eingehalten worden. Die grundlegenden Regeln der „good laboratory practice“ waren obligat. Die Vorbereitung und Durchführung der Einfärbephase wurden ausschließlich von einer Person an einem Ort durchgeführt, um Störeinflüsse zu minimieren.

Die visuelle Analyse nach Caspase-3 positiven Zellen wurde von einem für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher und unter Zuhilfenahme eines Fluoreszenzmikroskops (Leica DMI 3000 B, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) unter 40-facher Vergrößerung durchgeführt. Das Mikroskop war direkt mit einer digitalen Bildentwicklereinheit (Leica DFC 450 C, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) verbunden und konnte in Echtzeit per USB Bilder auf einen PC übertragen. Die Bilddokumentation, Bearbeitung und Auswertung erfolgte mittels Software (Leica Application Suite 4.5, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) auf dem angeschlossenen PC. Die Aufnahmen wurden in eine normierte Größe und Position geordnet und per definiertem Rahmen (0,2 mm x 0,3 mm) für die Auszählung vorbereitet.

Die Anzahl der beschädigten Zellkerne (Kriterien analog zur Hämatoxylin-Eosin-Färbung) wurde als Ratio zu allen sichtbaren Zellen im Zielbereich dokumentiert. Abbildung 8 zeigt zusammengefasst eine Übersicht der verwendeten Färbemethoden, des endgültigen Overlays zur Auszählung sowie exemplarisch Zellkerne mit sicheren Läsionszeichen durch weiße Pfeilmarkierungen.

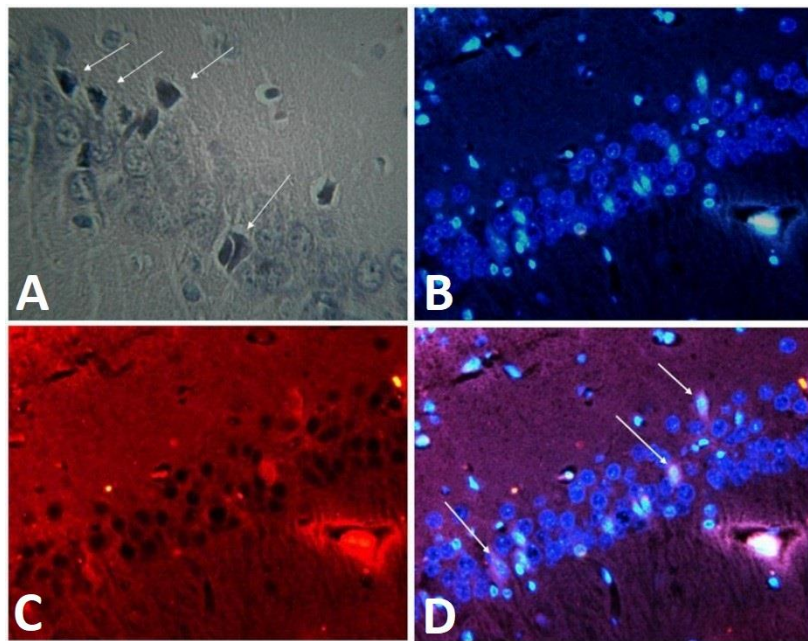


Abbildung 8 (2017): Zusammenstellung der histologischen Färbemethoden; A: Hämatoxylin-Eosin-Färbung; B: 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI)-Färbung; C: Caspase-3-Färbung; D: Overlay DAPI/Caspase-3-Färbungen; Pfeile in A und D verweisen jeweils auf Zellkerne mit Läsionszeichen in Anlehnung an Prunell et al. 2003 [177] und Wolf & Wartenberg 2012 [250]

II.8 Statistische Datenauswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, California, USA). Die graphische Ausgabe erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 und Microsoft Powerpoint 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Die aufgenommenen Parameter der Monitorphase wurden per t-Test für ungepaarte Stichproben analysiert. Die Normalverteilung wurde per D'Agostino-Pearson-Test geprüft. Ein Unterschied wurde als signifikant angenommen, wenn der p-Wert unter dem Signifikanzniveau mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% lag ($= p < 0,05$). Alle Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt.

III Ergebnisse

III.1 Vorbemerkungen zu den Versuchsreihen

Vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihen wurden nach dem obligaten Tierversuchskundekurs einige Vorversuche unternommen, um Sicherheit im generellen Umgang mit den Versuchstieren, dem Instrumentarium, der Narkoseeinleitung und Intubation mit folgender suffizienter Beatmung, der Instrumentierung der Mess- und Überwachungssensorik, der Operationstechnik unter der Prämisse komplikationsloser und möglichst kurzer Operationsverläufe mit identischen Blutungsinduktionen sowie möglicher Komplikationen zu erlangen und durch die schnelle Serienreife eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen.

III.2 Einfluss der milden Hypothermie auf die Entstehung und Ausprägung des frühen Hirnschadens nach Subarachnoidalblutung

III.2.1 Pathophysiologische Veränderungen vom Zeitpunkt 30 Minuten vor bis 180 Minuten nach Auslösen der Subarachnoidalblutung

III.2.1.1 Veränderungen der physiologischen Parameter

Die dokumentierten Versuchswerte von pH, arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und arteriellem Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂), wie in Tabelle 3 dokumentiert, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen.

pH-Wert	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
Hypothermie-Gruppe	7,44 ± 0,04	7,39 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,36 ± 0,04
Kontroll-Gruppe	7,43 ± 0,03	7,39 ± 0,04	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,03

PaO₂ (mm Hg)	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
Hypothermie-Gruppe	117,9 ± 17,8	111,4 ± 10,2	132,1 ± 23,3	116,8 ± 27,7
Kontroll-Gruppe	112,3 ± 12,6	107,8 ± 13,9	111,6 ± 12,9	114,1 ± 10,1

PaCO₂ (mm Hg)	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
Hypothermie-Gruppe	35,1 ± 5,6	38,2 ± 5,6	38,7 ± 7,8	41,6 ± 6,7
Kontroll-Gruppe	38,8 ± 3,9	40,8 ± 4,8	39,1 ± 4,9	37,5 ± 4,9

Tabelle 3 (2017): pH-, PaO₂-, PaCO₂-Wertevergleich der Blutgasanalysen in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

III.2.1.2 Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP), des intrakraniellen Druckes (ICP) sowie des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) vor und nach SAB

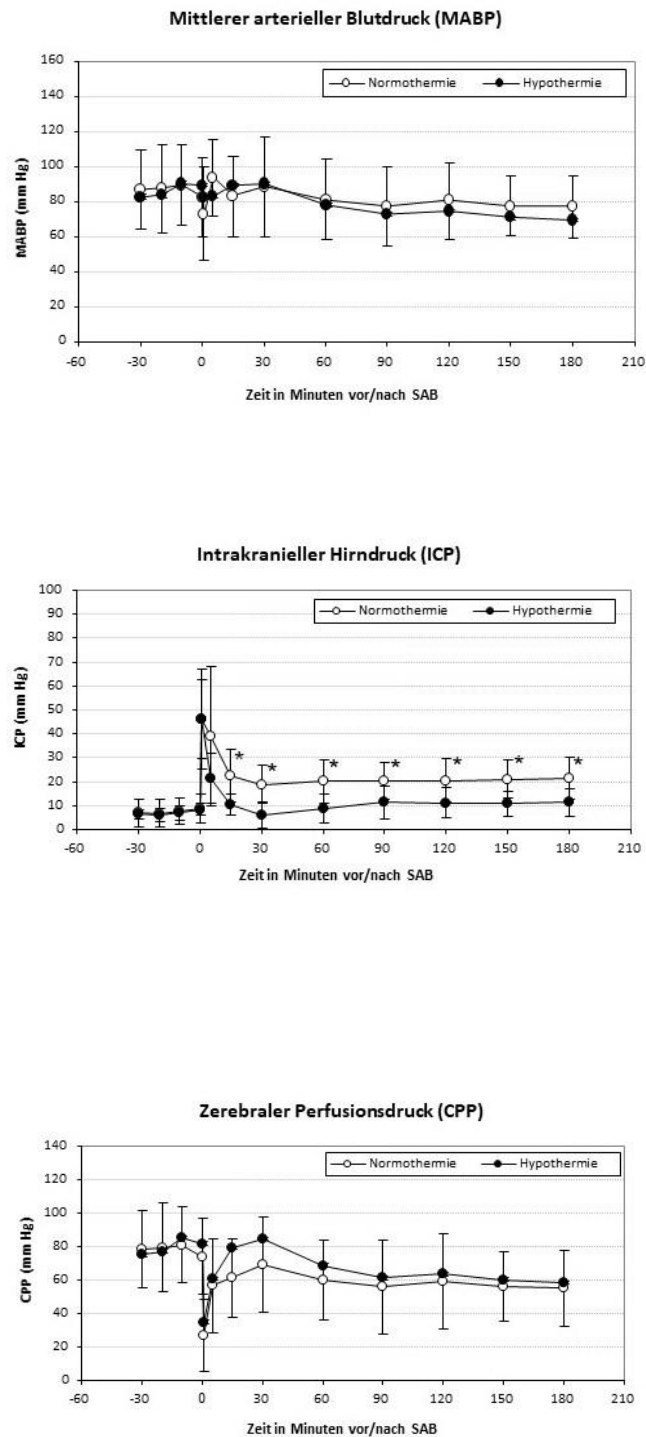


Abbildung 9 (2016): zeitliche Verläufe des MABP, des ICP sowie des CPP vor und nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Der MABP erhöhte sich in der Kontrollgruppe (=Normothermie) nach Auslösen der SAB von einem Ausgangswert von 83 ± 19 mm Hg auf ein Maximum von 89 ± 15 mm Hg nach 5 Minuten und sank folgend auf 78 ± 17 mm Hg nach 60 Minuten bzw. 78 ± 22 mm Hg nach 180 Minuten ab. Ausgehend von einem Basiswert von 85 ± 23 mm Hg ergab sich in der Hypothermiegruppe ein Maximalwert von 87 ± 22 mm Hg 30 Minuten nach SAB, der sich folgend auf 74 ± 19 mm Hg nach einer Stunde und auf 66 ± 16 mm Hg nach drei Stunden abschwächte. Zu keinem Zeitpunkt nach SAB zeigte sich in der Differenz des MABP zwischen den zwei Gruppen eine Signifikanz.

In der Kontrollgruppe stieg der ICP bei einem Ausgangswert von 9 ± 6 mm Hg auf ein Maximum von 46 ± 17 mm Hg eine Minute nach SAB. 60 Minuten nach Auslösen ergab sich ein Wert von 20 ± 9 mm Hg, der bis zum Ende des Überwachungszeitraumes mit 21 ± 9 mm Hg weitgehend konstant war. Die Hypothermiereihe verzeichnete einen maximalen Wert ebenfalls eine Minute nach SAB mit 42 ± 24 mm Hg, kommend von einem Basiswert bei 8 ± 2 mm Hg. Eine Stunde nach SAB ergab sich ein Wert von 8 ± 6 mm Hg; drei Stunden nach SAB von 11 ± 6 mm Hg. Die Differenz zwischen beiden Gruppen war signifikant von Minute 15 nach SAB bis zum Ende der Aufzeichnungsphase.

Beim CPP der Kontrollgruppe ergab sich ein Ausgangswert von 74 ± 23 mm Hg, der eine Minute nach SAB sein Minimum von 28 ± 21 mm Hg erreichte und sich in der Folge von 58 ± 24 mm Hg nach einer Stunde auf 57 ± 23 mm Hg nach drei Stunden erholen konnte. Zum Vergleich zeigte die Hypothermiegruppe einen Ausgangswert von 77 ± 30 mm Hg, der nach einer Minute auf 35 ± 25 mm Hg abfiel und sich nach einer Stunde auf 66 ± 20 mm Hg bzw. nach drei Stunden auf 55 ± 19 mm Hg steigerte. Zu keinem Zeitpunkt nach SAB zeigte sich in der Differenz des CPP zwischen den zwei Gruppen eine Signifikanz.

III.2.1.5 Veränderungen des lokal-zerebralen Blutflusses (LCBF) vor und nach SAB

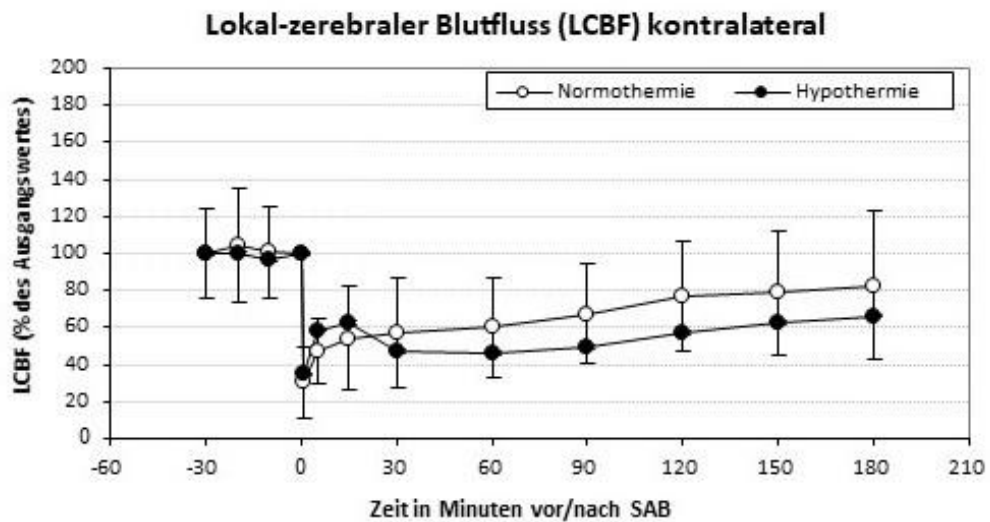
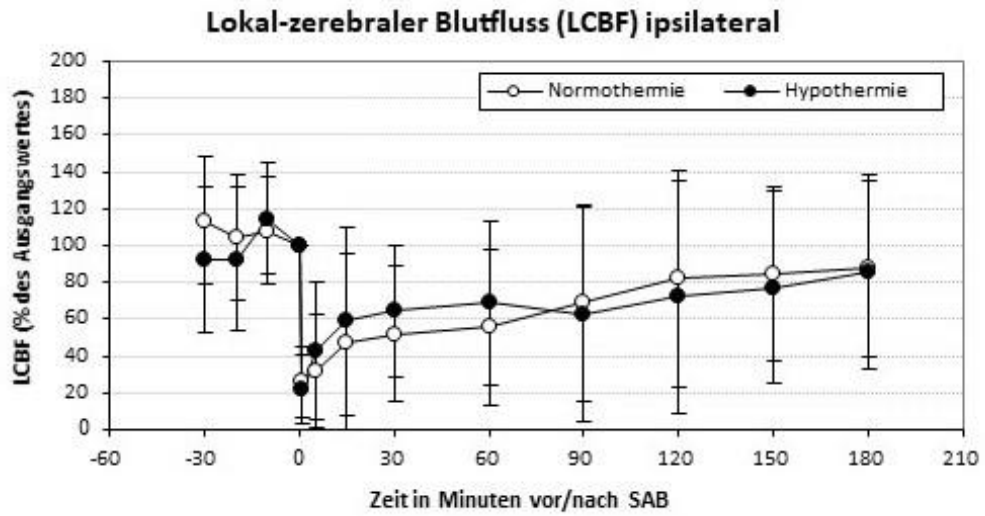


Abbildung 10 (2016): zeitliche Verläufe des ipsi- sowie kontralateralen LCBF vor und nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Der ipsilaterale (rechts-hemisphärische) CBF der Kontrollgruppe fiel eine Minute nach SAB auf ein Minimum von $25,8 \pm 18,6\%$ des Index und erholte sich auf $55,7 \pm 42,3\%$ nach einer Stunde bzw. auf $87,7 \pm 47,6\%$ nach drei Stunden. In der Hypothermiegruppe zeigte der ipsilaterale CBF ebenfalls nach einer Minute sein Minimum mit $21,8 \pm 18,5\%$ des Index, bevor sich eine Erholung nach einer Stunde auf $68,8 \pm 64,8\%$ und nach drei Stunden auf $85,7 \pm 45,6\%$ einstellte. Zu keinem Zeitpunkt nach SAB zeigte sich in der Differenz zwischen den zwei Gruppen eine Signifikanz.

Der kontralaterale (links-hemisphärische) CBF zeigte in der Kontrollgruppe nach einer Minute ein Minimum von $32,1 \pm 22,5\%$ in Bezug auf den Index, der sich nach 60 Minuten auf $56,6 \pm 14,0\%$ und weiter auf $79,2 \pm 22,8\%$ nach drei Stunden verbessern konnte. In der Hypothermiegruppe zeigte sich eine Minute nach SAB ein Abfall auf $34,6 \pm 19,1\%$, der sich über $46,2 \pm 27,0\%$ nach einer, bzw. auf $66,4 \pm 39,9\%$ nach drei Stunden erholte. Die Differenzen waren signifikant von Minute 120 an durchgehend bis zum Ende der Monitorphase.

III.2.2 Klinische Untersuchungen 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung

III.2.2.1 Mortalität

Ein Tier aus der Kontrollversuchsreihe starb während der Narkoseinduktion.

Bei der endotrachealen Intubation eines weiteren Tieres aus der Hypothermiereihe ergaben sich Schwierigkeiten bei der Einstellung des Atemweges, die mehrfache Intubationsversuche erforderlich machten. Nach komplikationslosem Narkose- und Operationsverlauf zeigte das Tier nach Extubation eine schwerwiegende respiratorische Insuffizienz und musste kurz nach vollständiger Beendigung der Narkose eingeschläfert werden. Eine daran anschließende Laryngoskopie zeigte massive Schwellungszeichen / Ödembildung im Bereich des Larynx sowie pharyngeale Einblutungen, die wahrscheinlich auf die mehrfachen Intubationsversuche zurückzuführen sind.

Keines der weiteren Versuchstiere musste von der Studie ausgeschlossen werden oder verstarb perioperativ vor dem festgesetzten Tötungszeitpunkt 24 Stunden nach SAB.

III.2.2.2 Neurologische Funktion

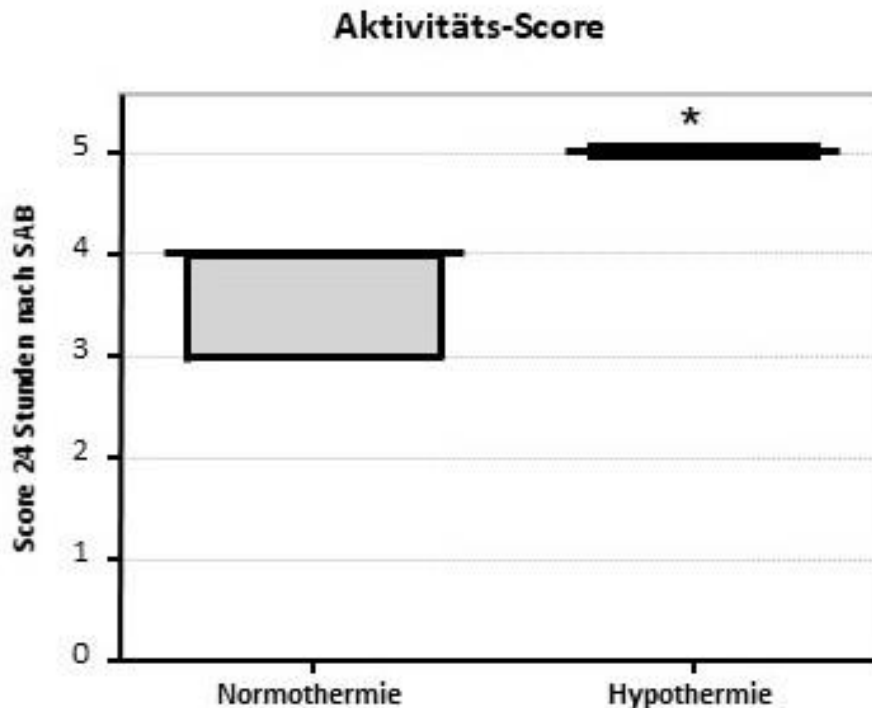


Abbildung 11 (2016): Vergleich der neurologischen Funktion nach Aktivität in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe nach SAB

In der normothermen Kontrollgruppe zeigten sechs Tiere eine leicht eingeschränkte Aktivität, zwei weitere nur nach externem Stimulus und ein Tier zeigte keinerlei Aktivität. In der Hypothermiegruppe zeigten alle Tiere eine normale Aktivität. Es zeigte sich demnach ein Trend zu besserer neurologischer Leistungsfähigkeit in der Behandlungsgruppe. Die gesamte Aktivitätsauswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

Der modifizierte Hemiparese-Score nach Bederson ergab in der Kontrollgruppe drei neurologisch unauffällige Versuchstiere, vier mit eingeschränkten Stellreflexen, eines mit unkontrollierten Kreisbewegungen beim Hochheben am Schwanzende und eines mit spontanem „Circling“ im Käfig. Demgegenüber zeigten sich in der Hypothermiegruppe neun neurologisch unauffällige Tiere und eines mit spontanem „Circling“ bei freier Bewegung im Käfig. Die gesamte Aktivitätsauswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

III.2.2.3 Gewichtsveränderungen

Alle eingeschlossenen Versuchstiere erholten sich problemlos von der Allgemeinanästhesie und hatten Zugang zu Wasser und Futtermittel ad libitum. Trotzdem kam es sowohl in der Kontrollgruppe sowie in der Hypothermiegruppe zu einem nicht signifikanten Unterschied beim Gewichtsverlust von $12,4 \pm 3,3$ % bzw. $10,9 \pm 2,7$ %.

III.2.2.4 Makroskopische Blutungsintensität (Fisher-Score)

Das Ausmaß der makroskopisch erfassbaren subarachnoidalen Blutungen nach der Entnahme der Hirne unterschied sich nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen.

In der Hypothermiegruppe zeigte sich ein Tier mit Grad 1 (Blutfahnen sichtbar, aber kein Blutkoagel), fünf Tiere mit Grad 2 (unilaterales Blutkoagel) und vier Tiere mit Grad 3 (generalisiert-bilaterales, basales Blutkoagel). Das Ergebnis zeigte für die Kontrollgruppe vier Tiere mit Grad 1 (Blutfahnen sichtbar, aber kein Blutkoagel), drei Tiere mit Grad 2 (unilaterales Blutkoagel) und weitere drei Tiere mit Grad 3 (generalisiert-bilaterales, basales Blutkoagel).

III.2.3 Histologische Aufarbeitung durch (Fluoreszenz-)mikroskopische Schadensbewertung der Hippocampus-Region CA-1

III.2.3.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

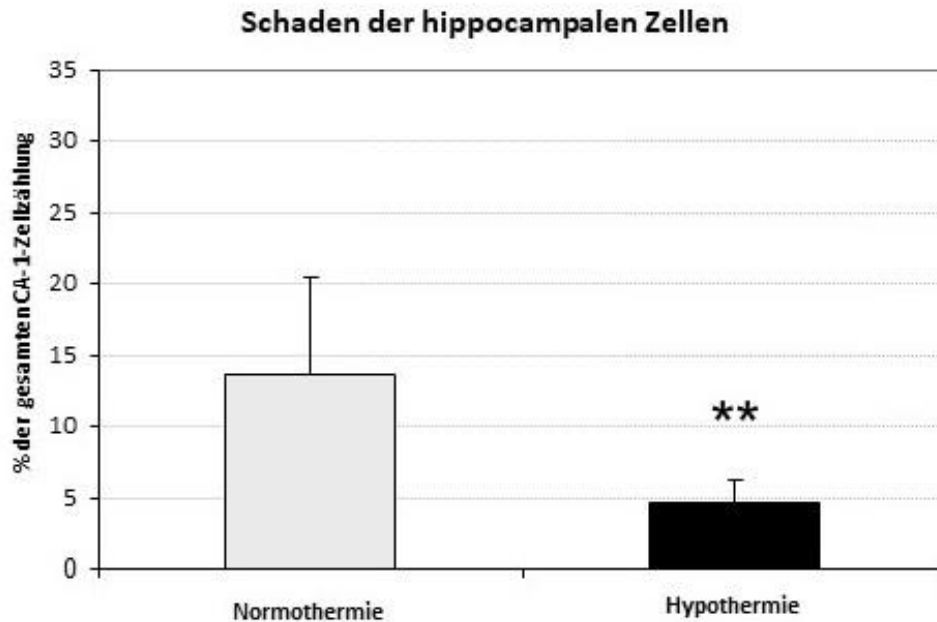


Abbildung 12 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Im Rahmen der visuellen Auszählung unter dem Mikroskop bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin wurden in der Kontrollgruppe $13,7 \pm 6,8\%$ der hippocampalen Zellen im Zielgebiet CA-1 als histologisch eindeutig geschädigte Neuronen klassifiziert. Demgegenüber stehen $4,6 \pm 3,1\%$ geschädigte Zellen in der Hypothermiegruppe (** = $p < 0,01$). Dies zeigte eine signifikante Reduktion von beeinträchtigten Neuronen in der Behandlungsgruppe. Es konnten keine Zeichen territorer oder lakunärer Infarktareale als Hinweis auf eine Gefäßokklusion oder zerebralen Vasospasmus ausgemacht werden. Die gesamte Auswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher.

III.2.3.2 Immunhistochemische Färbung

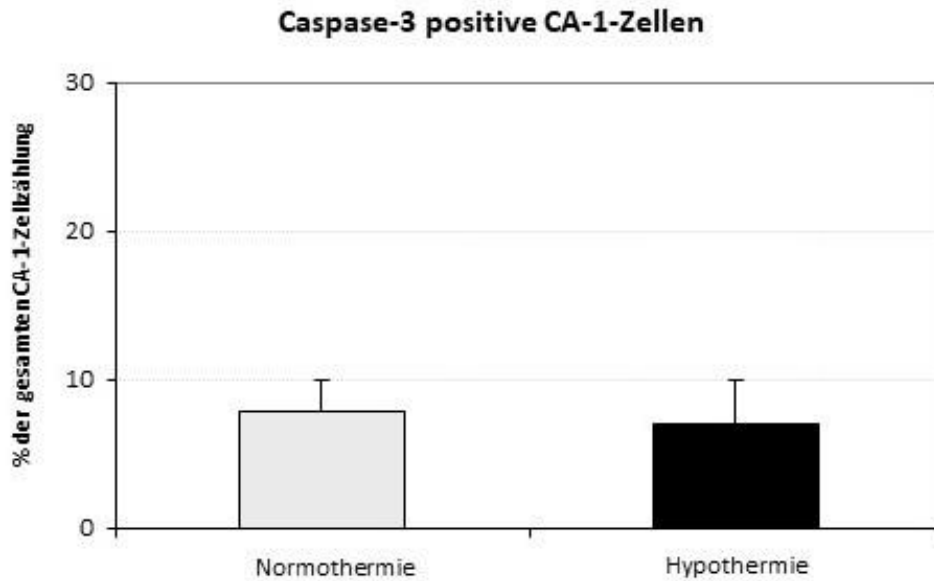


Abbildung 13 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in immunhistochemischer Färbung nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Die Kontrollgruppe zeigte in der fluoreszenzmikroskopischen Begutachtung im Zielgebiet CA-1 des Hippocampus einen Wert von $7,9 \pm 2,0\%$ Caspase-3 positiver Zellen an der Gesamtzellzahl. Die Hypothermiegruppe kam auf einen Wert von $7,0 \pm 2,9\%$. Die gesamte Auswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher.

III.3 Einfluss der intravenösen Applikation von Hydroxyethylstärke auf die Entstehung und Ausprägung des frühen Hirnschadens nach Subarachnoidalblutung

III.3.1 Pathophysiologische Veränderungen vom Zeitpunkt 30 Minuten vor bis 180 Minuten nach Auslösen der Subarachnoidalblutung

III.3.1.1 Veränderungen der physiologischen Parameter

Alle dokumentierten Versuchswerte von pH, arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und arteriellem Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂), wie in Tabelle 4 dokumentiert, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen.

pH-Wert	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
HES-Gruppe	7,41 ± 0,07	7,39 ± 0,03	7,37 ± 0,03	7,40 ± 0,06
Kontroll-Gruppe	7,42 ± 0,03	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,03	7,42 ± 0,03

PaO₂ (mm Hg)	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
HES-Gruppe	111,4 ± 24,6	97,9 ± 12,0	107,6 ± 15,2	114,5 ± 13,7
Kontroll-Gruppe	111,0 ± 12,6	105,4 ± 13,9	101,7 ± 12,9	108,1 ± 10,1

PaCO₂ (mm Hg)	30 Minuten vor SAB	5 Minuten vor SAB	60 Minuten nach SAB	120 Minuten nach SAB
HES-Gruppe	36,6 ± 4,9	39,6 ± 2,4	39,8 ± 2,9	38,5 ± 4,8
Kontroll-Gruppe	39,6 ± 3,9	40,7 ± 4,8	40,3 ± 4,9	36,1 ± 4,9

Tabelle 4 (2017): pH-, PaO₂-, PaCO₂-Wertevergleich der Blutgasanalysen in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

III.3.1.2 Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP), des intrakraniellen Druckes (ICP) sowie des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) vor und nach SAB

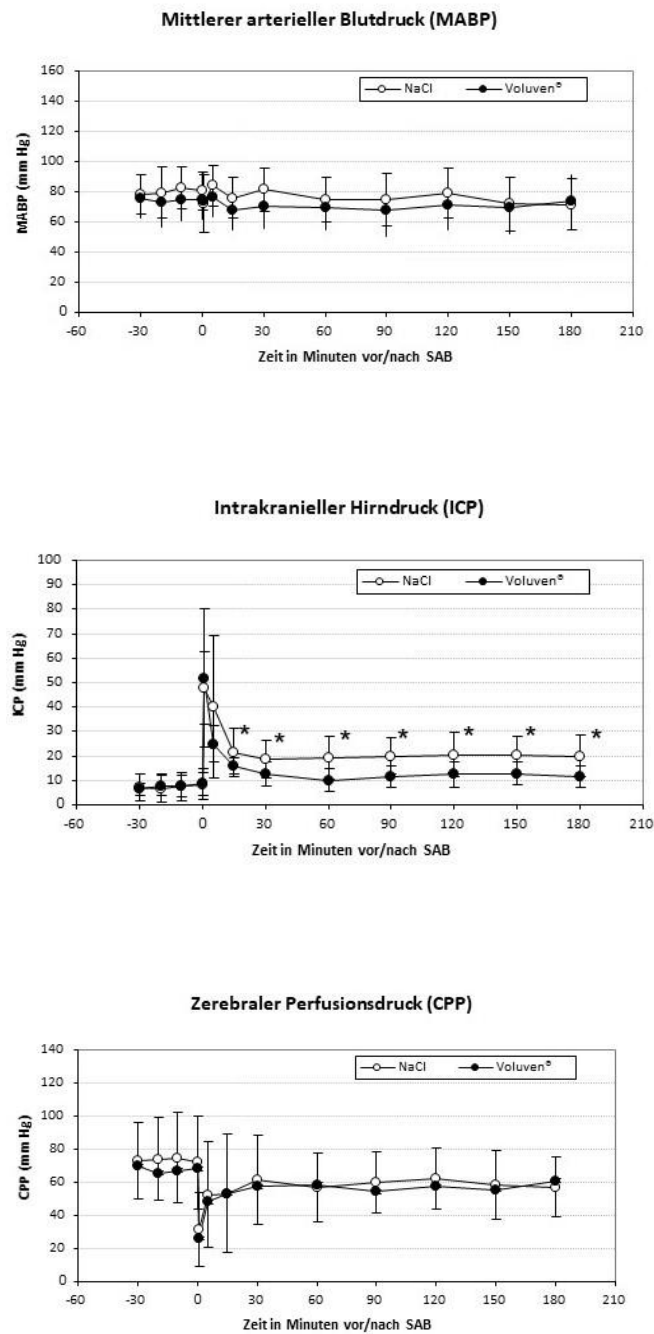


Abbildung 14 (2016): zeitliche Verläufe des MABP, des ICP sowie des CPP vor und nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Der MABP erhöhte sich in der Kontrollgruppe (NaCl) nach Auslösen der SAB von einem Ausgangswert von 82 ± 19 mm Hg auf ein Maximum von 88 ± 17 mm Hg nach 5 Minuten und sank auf 75 ± 17 mm Hg nach 60 Minuten bzw. 72 ± 17 mm Hg nach 180 Minuten ab. In der HES-Gruppe steigerte sich der MABP ausgehend von einem Basiswert von 74 ± 17 mm Hg auf ein Maximum von 75 ± 15 mm Hg nach einer Minute und verblieb von da an konstant bis zum Endwert von 73 ± 18 mm Hg nach 180 Minuten. Zu keinem Zeitpunkt nach SAB zeigte sich in der Differenz des MABP zwischen den beiden Gruppen eine Signifikanz.

In der Kontrollgruppe (NaCl) stieg der ICP von einem Ausgangswert von 8 ± 6 mm Hg auf ein Maximum von 48 ± 15 mm Hg eine Minute nach Auslösen der SAB, um dann nach 60 Minuten bis zum Ende der Aufzeichnungsphase nach 180 Minuten auf einem Wert von 19 ± 9 mm Hg konstant zu verbleiben. In der HES-Gruppe steigerte sich der ICP von einem Ausgangswert von 9 ± 5 mm Hg auf ein Maximum von 52 ± 29 mm Hg nach einer Minute, um in der Folge auf 10 ± 5 mm Hg nach 60 Minuten und 12 ± 4 mm Hg nach 180 Minuten zu fallen. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren von Minute 15 nach Auslösen der SAB bis zum Ende der Aufzeichnungsphase signifikant (* = $p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe (NaCl) verringerte sich der CPP von einem Ausgangswert von 76 ± 17 mm Hg auf ein Minimum von 31 ± 17 mm Hg nach einer Minute, um sich folgend auf 57 ± 19 mm Hg von Minute 60 bis zum Ende der Aufzeichnungsphase nach 180 Minuten zu erholen. In der HES-Gruppe sank der CPP von einem Ausgangswert von 65 ± 15 mm Hg auf ein Minimum von 26 ± 22 mm Hg nach einer Minute, um sich in der Folge auf 59 ± 17 mm Hg nach 60 Minuten bzw. 61 ± 17 mm Hg nach 180 Minuten zu erholen. Zu keinem Zeitpunkt nach der SAB zeigte sich in der Differenz des CPP zwischen den beiden Gruppen eine Signifikanz.

III.3.1.5 Veränderungen des lokal-zerebralen Blutflusses (LCBF) vor und nach SAB

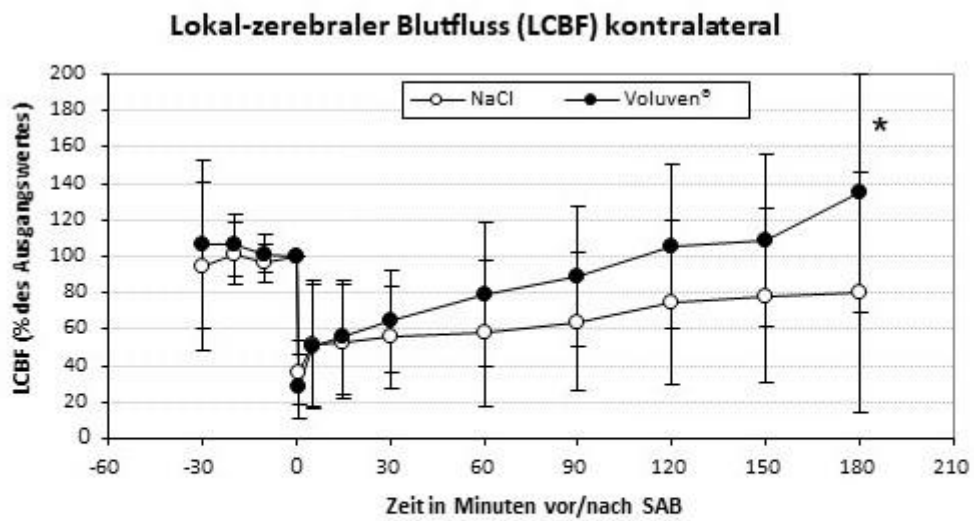
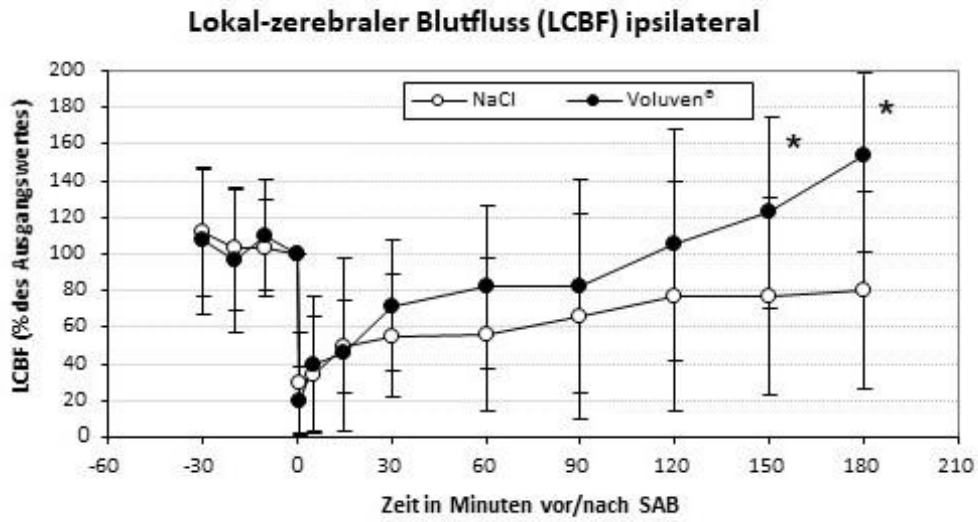


Abbildung 15 (2016): zeitliche Verläufe des ipsi- sowie kontralateralen LCBF vor und nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Der ipsilaterale (rechts-hemisphärische) CBF der Kontrollgruppe fiel eine Minute nach SAB auf ein Minimum von $30 \pm 28\%$ des Index ab, um sich in der Folge nach 60 Minuten auf $56 \pm 41\%$ bzw. nach 180 Minuten auf $80 \pm 54\%$ zu erholen. In der HES-Gruppe verringerte sich die lokale Durchblutung nach einer Minute auf ein Minimum von $20 \pm 19\%$ im Vergleich zum Index und erholte sich im Verlauf auf Werte von $82 \pm 45\%$ nach einer Stunde und $154 \pm 53\%$ nach drei Stunden. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren ab Minute 150 bis zum Ende der Aufzeichnungsphase nach 180 Minuten signifikant (* = $p < 0,01$).

Der kontralaterale (links-hemisphärische) CBF zeigte in der Kontrollgruppe nach einer Minute einen Abfall auf das Minimum von $36 \pm 33\%$ des Index und erholte sich auf $58 \pm 13\%$ nach 60 Minuten bzw. $80 \pm 21\%$ nach drei Stunden. In der HES-Gruppe sank die kontralaterale Hirndurchblutung auf ein Minimum von $28 \pm 18\%$ nach einer Minute, um sich folgend nach 60 Minuten auf $79 \pm 40\%$ bzw. $135 \pm 66\%$ nach 180 Minuten zu erholen. Der Unterschied zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Auslösen der SAB war signifikant.

III.3.2 Klinische Untersuchungen 24 Stunden nach Induktion der Subarachnoidalblutung

III.3.2.1 Mortalität

Zwei Versuchstiere der Kontrollgruppe verstarben im Rahmen der Narkoseeinleitung an Asphyxie.

Ein Tier der HES-Gruppe benötigte mehr als einen Versuch vor korrekter endotrachealer Intubation und verstarb kurz nach Extubation trotz unauffälligem Versuchsverlauf. Das Tier entwickelte zuvor eine schwerwiegende respiratorische Insuffizienz und musste eingeschläfert werden. Eine anschließende Laryngoskopie zeigte eine ausgedehnte pharyngeale Blutung und diffuse Schwellungen am Larynx, wahrscheinlich im Zusammenhang mit den multiplen Intubationsversuchen.

Ein weiteres Versuchstier der HES-Gruppe verstarb vor Ablauf der festgesetzten 24-stündigen Überlebensphase.

Keines der weiteren Versuchstiere musste von der Studie ausgeschlossen werden oder verstarb perioperativ vor dem festgesetzten Tötungszeitpunkt 24 Stunden nach SAB.

III.3.2.2 Neurologische Funktion

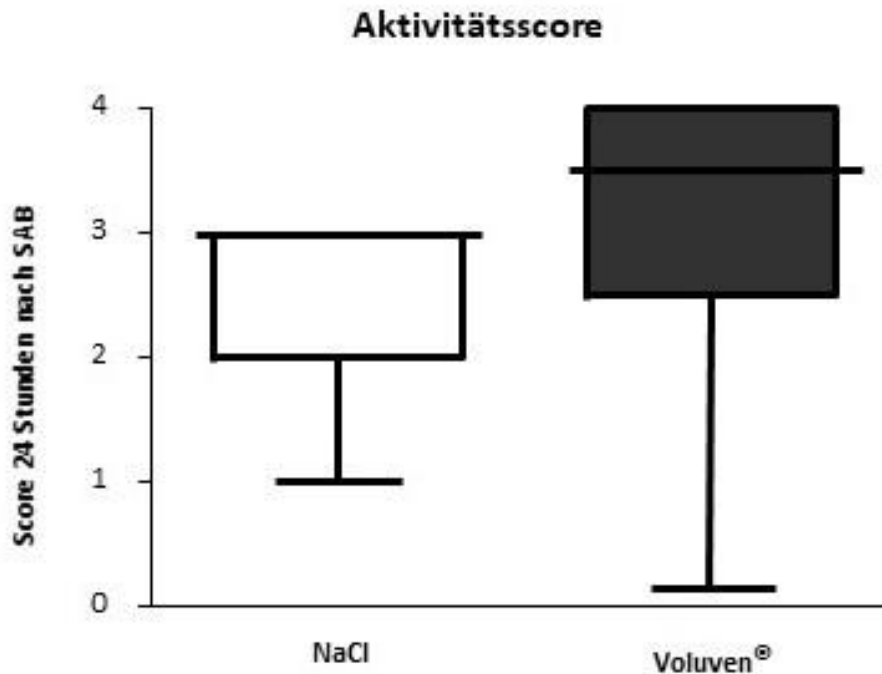


Abbildung 16 (2016): Vergleich der neurologischen Funktion nach Aktivität in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe nach SAB

In der Kontrollgruppe (NaCl) zeigten sechs Tiere eine leicht eingeschränkte Aktivität, zwei weitere nur nach externem Stimulus und ein Tier zeigte keinerlei Aktivität. In der HES-Gruppe zeigten sechs Tiere eine normale Aktivität. Vier Versuchstiere waren in ihrer Aktivität leicht eingeschränkt und zwei weitere Tiere zeigten Bewegungen nach Schmerzreiz. Es zeigte sich demnach ein Trend zu besserer neurologischer Leistungsfähigkeit in der Behandlungsgruppe. Die gesamte Aktivitätsauswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

III.3.2.3 Gewichtsveränderungen

Alle eingeschlossenen Versuchstiere erholten sich problemlos von der Allgemeinanästhesie und hatten Zugang zu Wasser und Futter ad libitum. Trotzdem verloren die Tiere der Kontrollgruppe $12,4 \pm 3,7\%$ ihres Körpergewichts, die Tiere der HES-Gruppe $12,6 \pm 8,0\%$. Es bestand keine Signifikanz.

III.3.2.4 Makroskopische Blutungsintensität (Fisher-Score)

Das Ausmaß der makroskopisch erfassbaren, subarachnoidalen Blutungen nach der Entnahme der Hirne unterschied sich nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen.

In der HES-Gruppe wurden sechs Tiere mit Grad 2 (unilaterales Blutkoagel), vier Tiere mit Grad 3 (generalisiert-bilaterales, basales Blutkoagel) und zwei Tiere mit Grad 4 (intrazerebrales Hämatom mit oder ohne subarachnoidale Einblutung) bewertet. In der Kontrollgruppe zeigten fünf Tiere Grad 2 (unilaterales Blutkoagel), drei Tiere Grad 3 (generalisiert-bilaterales, basales Blutkoagel) und ein Tier Grad 4 (intrazerebrales Hämatom mit oder ohne subarachnoidale Einblutung).

III.3.3 Histologische Aufarbeitung durch (Fluoreszenz-)mikroskopische Schadensbewertung der Hippocampus-Region CA-1

III.3.3.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

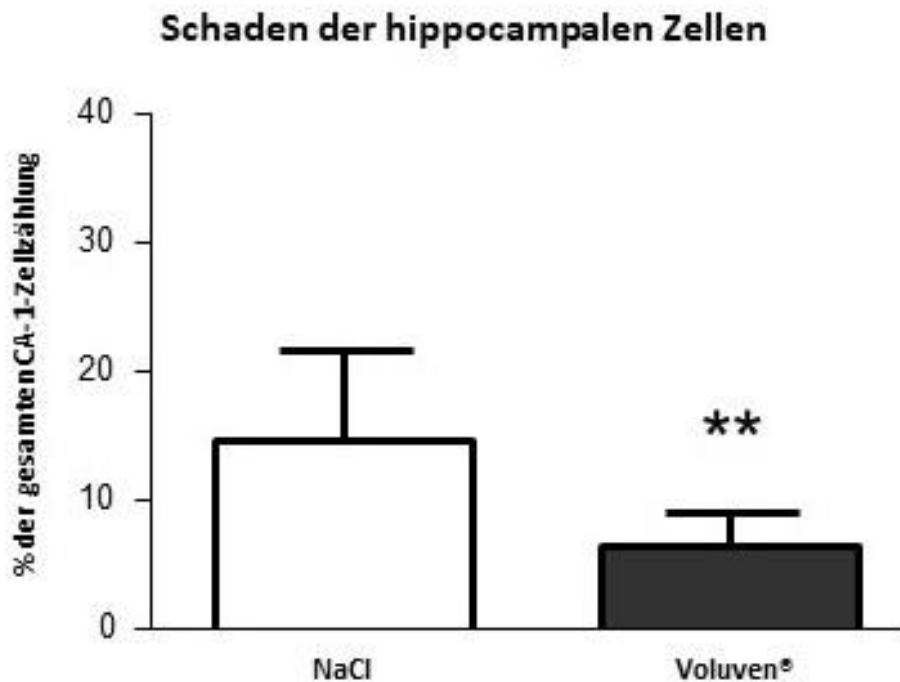


Abbildung 17 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Die visuelle Erfassung unter dem Mikroskop bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin ergab für die Kontrollgruppe einen Anteil von $14,7 \pm 7,0\%$ an geschädigten Neuronen im Bereich der CA-1 Region des Hippocampus, während in der HES-Gruppe der Anteil bei $6,5 \pm 2,5\%$ lag (** = $p < 0,01$). Dies zeigte eine signifikante Reduktion von beeinträchtigten Neuronen in der Behandlungsgruppe. Es konnten keine Zeichen territorer oder lakunärer Infarktareale als Hinweis auf eine Gefäßokklusion oder zerebralen Vasospasmus ausgemacht werden. Die gesamte Auswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher.

III.3.3.2 Immunhistochemische Färbung

Caspase 3 positive CA1-cells

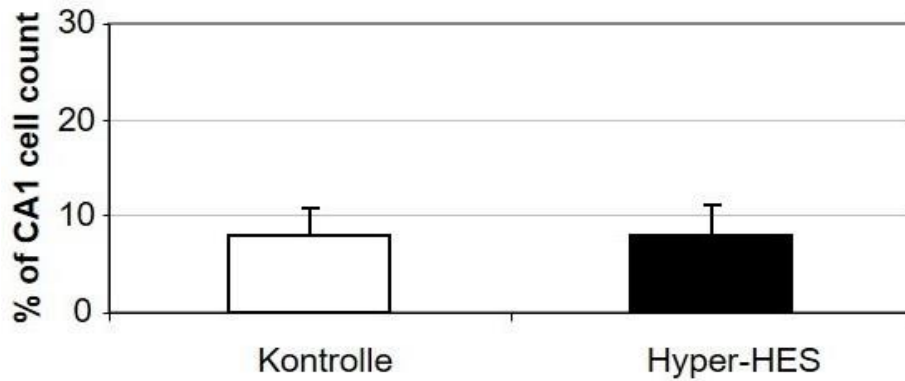


Abbildung 18 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in immunhistochemischer Färbung nach SAB in der HyperHES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe

Die Kontrollgruppe zeigte in der fluoreszenzmikroskopischen Begutachtung im Zielgebiet der hippocampalen CA-1 Region einen Wert von $7,9 \pm 2,1\%$ an Caspase-3 positiven Zellen, in der HES-Gruppe lag der Wert bei $7,9 \pm 3,2\%$ auf ähnlichen Niveau ohne statistische Signifikanz. Die gesamte Auswertung erfolgte durch einen für die Versuchsreihen verblindeten Untersucher.

IV Diskussion

IV.1 Experimentelles Modell und Studienziel

Die durchgeführten Experimente fanden im Rahmen eines umfassenden Projekts an der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg statt und verfolgten allesamt das Ziel, verschiedene notfallmäßig anwendbare Maßnahmen in der Akutphase der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auf ihr mögliches neuroprotektives Potenzial und eventuelle Transferierbarkeit in die frühe klinische oder sogar präklinische Versorgung zu testen. Zu diesem Zweck wurden in ihrer Wirkung und in ihrem Nebenwirkungsprofil gut verstandene Pharmaka und therapeutische Behandlungskonzepte auf die Eigenschaft hin untersucht, den neurologischen und histologischen Schaden nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung zu begrenzen. Die Möglichkeiten zur Erforschung der vor allem frühen pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer SAB beim Menschen sind sehr begrenzt, da sich die betroffenen Patienten in dieser Phase entweder noch nicht in einer Klinik befinden oder die Diagnose nicht sofort gestellt werden kann. Sollte dies doch der Fall sein, so hat in dieser Phase eine komplette Instrumentierung zur wissenschaftlichen Befunderhebung (z.B. Mikrodialyse, Gewebesauerstoffmessung, funktionelle Bildgebung) keinen Vorrang. Die neuronalen Veränderungen sowie die Depression des Hirnstoffwechsels, v.a. der pH-bedingte Abfall des Sauerstoffgewebedrucks, beginnen nicht schleichend über Stunden, sondern können frühzeitig nach einem Blutungsereignis nachgewiesen werden [233] [97] [50]. Die geringen Stoffwechselreserven der Neuronen in Kombination mit dem bestehenden Perfusionsdefizit sorgen für neuro-nekrotische Vorgänge innerhalb der ersten Stunde nach SAB [202] [77].

Zur Erforschung pathophysiologischer Vorgänge sowie zum Screening, welche Therapieformen potenziell hilfreich sein könnten, ist die Nutzung von tierexperimentellen Modellen somit unverzichtbar. Die Standardisierung und damit die mögliche Reproduzierbarkeit der jeweils einzelnen Modelle machen es möglich, gezielt Veränderungen physiologischer Variablen zu verfolgen und ihre eventuelle Beeinflussbarkeit zu untersuchen sowie diese Beobachtungen mit klinischen und histopathologischen Befunden zu korrelieren.

Die aktuell verbreiteten Ischämie Modelle setzen vorwiegend auf Nagetiere, deren Vorteile einerseits in geringeren Kosten bei Unterbringung, Nahrung, Zucht und Menge der Applikationsmedikamente liegen und andererseits eine sehr hohe Vergleichbarkeit zu höheren Lebewesen in Form von Anatomie und Physiologie bei gleichzeitiger Homogenität durch Inzuchtlinien bieten.

Im Vergleich zu anderen Tiermodellen, in denen eine SAB durch Injektion von autologem Blut in die basalen Zisternen simuliert wird, hat das in unseren Versuchsreihen verwendete Fadenperforationsmodell unter anderem den entscheidenden Vorteil, dass es die pathophysiologischen Vorgänge in der Frühphase der SAB hervorragend abbildet, da es - sehr realitätsnah - auf einem Austritt von Blut aus einem Hirngefäß beruht.

Im Folgenden werden aus Vorversuchen unserer Arbeitsgruppe erhobene Daten und Graphiken als Referenzen der zu erwartenden Abläufe nach experimenteller SAB angeführt. Der pathophysiologische Verlauf ohne Intervention ist charakterisiert durch einen plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) aufgrund des nach extravasal einschießenden Blutes in einen Raum ohne Expansions- oder Evasionsmöglichkeit. Es folgt ein abrupter Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und damit des lokal-zerebralen Blutflusses (LCBF).

In der nachfolgenden Abbildung 19 ist zunächst der zeitliche Verlauf einer Versuchsreihe ohne Auslösung einer SAB (control) im Vergleich zu einer Versuchsreihe mit Auslösung einer SAB ohne therapeutische Intervention (SAH) in Bezug auf den zerebralen Perfusionsdruck aufgetragen. Deutlich ist der sofortige Abfall des CPP und konsekutiv des ipsilateralen LCBF direkt nach Auslösen der SAB in Abbildung 20 zu erkennen.

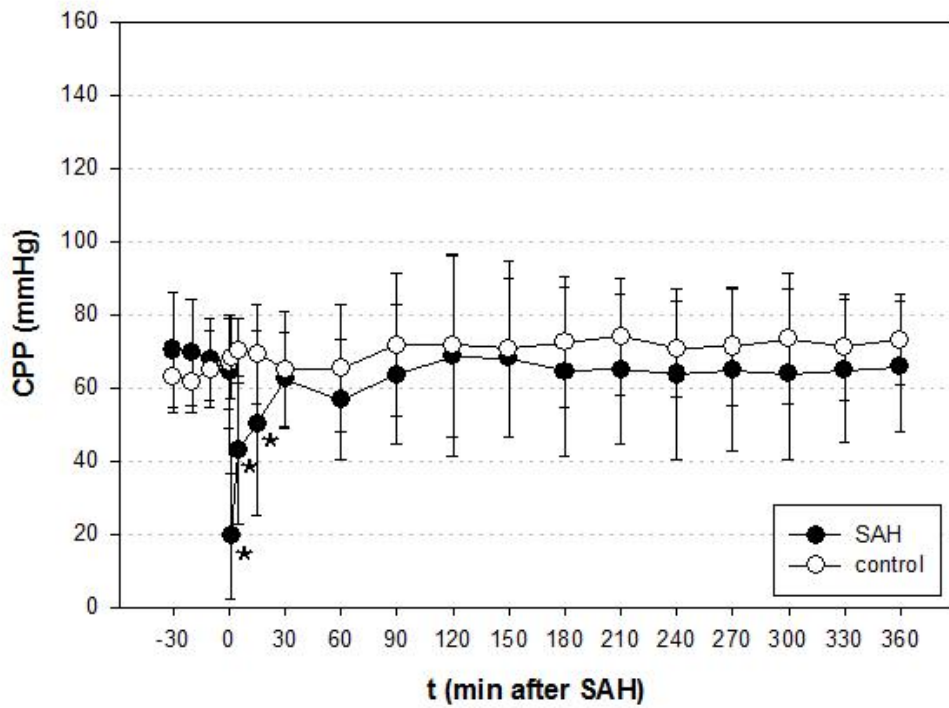


Abbildung 19 (2017): zeitlicher Verlauf einer SAB ohne Therapie (SAH) in Bezug auf den CPP im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne SAB (control) nach Westermaier et al. 2009 [232]

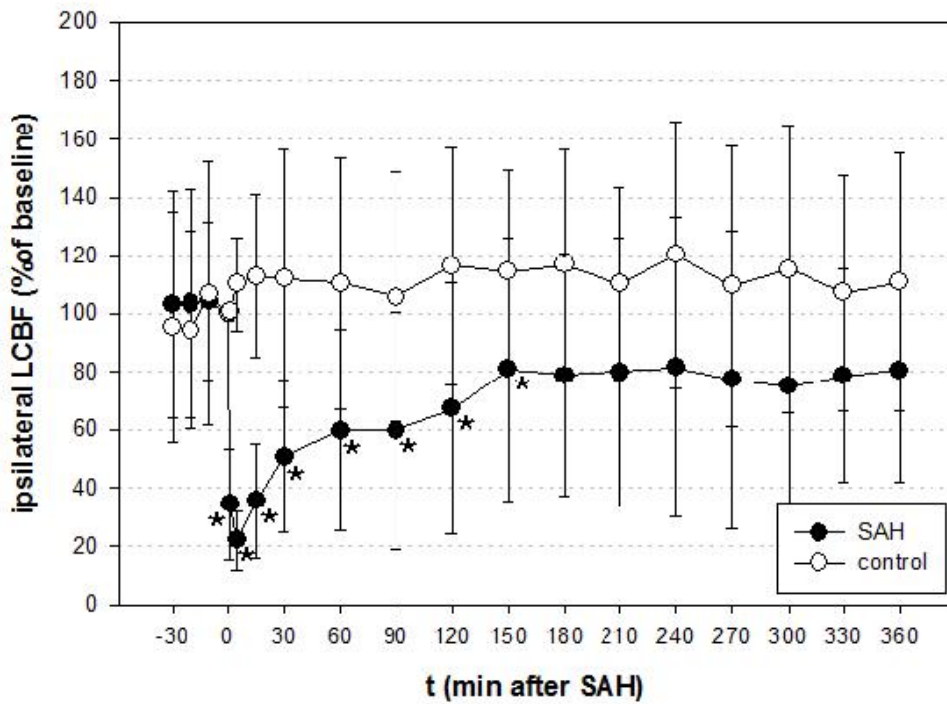


Abbildung 20 (2017): zeitlicher Verlauf einer SAB ohne Therapie (SAH) in Bezug auf den ipsilateralen LCBF im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne SAB (control) nach Westermaier et al. 2009 [232]

Interessant sind die weiteren Verläufe, bzw. die verschiedenen Erholungstendenzen. Während sich der zerebrale Perfusionsdruck binnen 30 Minuten nach SAB ohne Intervention (SAH-Gruppe, Abbildung 19) wieder nahezu auf Ausgangswerte normalisiert hat, bleibt der ipsilaterale zerebrale Blutfluss (SAH-Gruppe, Abbildung 20) über Stunden signifikant kompromittiert. Diese Diskrepanz zwischen den zeitlichen Verläufen des CPP und des LCBF ist nicht grundlegend verstanden. Vermutet wird für diese Phase ein frühes Perfusionsdefizit.

Nennenswerte Nachteile des von uns verwendeten Modells bestehen in der größeren Heterogenität der Versuchsgruppen, insbesondere weil das subarachnoidale Blutvolumen nicht gut standardisiert werden kann und einer in der Literatur beschriebenen hohen Mortalität, von zum Teil über 50%. Eine derart hohe Sterblichkeit konnten wir in den aktuellen Versuchsreihen nicht reproduzieren. Dies mag daran liegen, dass im Rahmen der akribisch überwachten, tiefen Narkose die arteriellen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der SAB-Induktion eher im unteren Normbereich lagen, was möglicherweise zu einer weniger ausgeprägten SAB führte. Dies suggerieren ebenfalls die zwar initial hohen, sich im Verlauf aber schnell erholenden ICP-Werte. Insgesamt entsprechen die pathophysiologischen Veränderungen und auch die Blutverteilung den aus der Literatur bekannten Prozessen und können als repräsentativ für eine schwere SAB gelten [232].

Um als potentielle Erst- oder Notfalltherapie nach einer Subarachnoidalblutung in Frage zu kommen, müssen bestimmte Kriterien von vornherein erfüllt sein. Hierzu zählen vor allem die einfache Durchführbarkeit der Behandlung, eine hohe, möglichst flächendeckende Verfügbarkeit der benötigten Ressourcen und der Ausschluss von Kontraindikationen bei möglichen klinischen Differentialdiagnosen. Diese umfassen im Falle der SAB vor allem den embolischen Schlaganfall, „versteckt“-traumatische Hirnverletzungen, Intoxikationen, Anfallsereignisse im Sinne von Synkopen oder Epilepsien, den Myokardinfarkt, das akute Koronarsyndrom oder metabolische Ursachen als Basis für eine initiale Bewusstlosigkeit.

IV.2 Therapie durch milde therapeutische Hypothermie von 34°C

Ein altbekannter [27] [30] Ansatz ist die milde therapeutische Hypothermie (MTH) als Form der experimentellen Neuroprotektion nach Traumata [42] und Ischämien [217]. Vor allem die Länge des hypothermen Intervalls, die ideale Temperatur, sowie die Länge der Abkühl- und Aufwärmphasen sind im Rahmen von primären Hirnschädigungen nicht standardisiert, ganz im Gegenteil zur Verwendung der kontrollierten Hypothermie, beispielsweise in der modernen Herz-Thorax-Chirurgie [117] oder im Rahmen einer primär erfolgreichen Reanimation bei wiederhergestelltem Spontankreislauf (ROSC). Die neurologischen Langzeitergebnisse sowie die Rate an Gesamtüberlebenden nach einer Reanimation werden durch die MTH verbessert. Dies gilt im Besonderen für defibrillierbare Herzrhythmusstörungen, bei denen ein beobachtetes Kammerflimmern besteht [17]. In den aktuellen Empfehlungen des European Resuscitation Council (ERC) wird daher im Sinne einer Neuroprotektion, bei fehlenden Kontraindikationen, klar zu einer MTH mit weitgehend freigestellter Zieltemperatur von 32-36°C geraten [152]. Erste Auswertungen aus dem rettungsdienstlichen Bereich zeigen auf, dass dies logistisch ebenfalls präklinisch möglich ist [68].

Es wird regelmäßig publiziert, dass es unter (prolongierter = >24 Stunden) Hypothermie ein klinisch verbessertes neurologisches Outcome bei einer Reihe von Krankheitsbildern (z.B. OHCA, Neurotrauma, SAB, Hirndrucksymptomatik) zu geben scheint [163] [132], während auch schon eine Minimierung der Infarktgröße und eine Verbesserung des funktionellen Defizits durch eine Kombinationstherapie von milder Hypothermie und Mehrfachmedikation beschrieben worden ist [246] und somit von einem gewebeprotektiven Effekt ausgegangen werden kann [141] [103] [220] [186]. Auch der Versuch einer milden Hypothermie bei Eingriffen zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen hat gezeigt, dass das Verfahren bei SAB-Patienten der Grade Hunt & Hess I-III sicher durchgeführt werden kann, wobei sich jedoch bisher keinerlei Verbesserung des neurologischen Ergebnisses ausmachen ließ [218]. Bisher ist es bei traumatischen Hirnschäden ebenfalls nicht gelungen, eine Translation der vielversprechenden tierexperimentellen Ergebnisse in die Klinik zu erreichen.

In mehreren Multicenter-Studien konnte zwar eine Senkung des erhöhten Hirndrucks nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich auch hier keine Verbesserung des klinischen Outcome [4] [45].

Aus dieser Studienlage resultiert, dass es im Moment keine definitiven Protokolle für die klinische Anwendung der hypothermen Therapie bei zentral-neurologischen Läsionen gibt sowie keinerlei Datenlage, an der ihr vermeintlicher Erfolg gemessen werden könnte. Dennoch gibt es bereits einige Autoren, die der Hypothermie konkreten, positiven Einfluss zuschreiben, etwa im Bereich der Glukosedepletion, der Laktatakkumulation und der Verhinderung des zytotoxischen Hirnödems. Im Jahr 2017 veröffentlichten Crompton et al. eine große Meta-Analyse und kamen zu dem Ergebnis, dass die milde therapeutische Hypothermie für Erwachsene mit traumatischer Hirnschädigung vorteilhaft ist, bei Kindern jedoch nicht empfohlen werden kann [47]. Zudem konnten Schubert et al. durch weitere Arbeiten zeigen, dass auch unter Hypothermie die zerebrale Autoregulation erhalten und dem frühen Perfusionsdefizit entgegengewirkt werden kann [187] [188].

Im Rahmen der aktuellen Forschungsbemühungen läuft derzeit in Australien, Neuseeland und europäischen Ländern eine große Hypothermiestudie, die nachweisen soll, dass die neuroprotektiven Eigenschaften bei traumatischen Hirnschäden vorhanden sind [150].

Die EUROTHERM3235-Studie zeigte keinen signifikanten Benefit bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma durch eine Behandlung mit milder Hypothermie. So war die ICP-Kontrolle zwar effektiv, eine Verbesserung der neurologischen Erholung blieb jedoch aus [163]. Die Verhinderung des posthypothermischen Fiebers sei demnach der entscheidende Faktor für ein besseres neurologisches Ergebnis. Die Hypothermie solle demnach nur eine Rescue-Therapie bleiben, bei ansonsten therapierefraktären Hirndruckverläufen [124] [3]. Den Hauptkritikpunkt bei der Verknüpfung der EUROTHERM3235-Studienergebnisse mit einer frühzeitigen, hypothermen Therapie zeigen O'Leary et al. [156] und Cooper et al. [44] in ihren Analysen der Studie.

Lediglich 10% der letztlich eingeschlossenen Patienten wurden innerhalb der ersten zwölf Stunden nach dem Ereignis gekühlt. Es kann also keinesfalls daraus geschlossen werden, dass die EURO THERM3235-Studienergebnisse eine valide Aussage zur prophylaktischen Kühlung nach einer Subarachnoidalblutung liefern können.

Kuramatsu et al. konnten 2015 hingegen zeigen, dass die Hypothermie als Therapieverfahren zwar keinen Einfluss auf das Auftreten oder die Dauer der angiographisch nachweisbaren Vasospasmen zu haben scheint, aber das Ausmaß der makrovaskulären Spastik sowie die Spitzenflussgeschwindigkeiten signifikant reduzieren kann, was mit einer messbaren Reduktion der verzögert zerebralen Ischämie einherging und im Endeffekt doppelt so vielen Patienten sechs Monate nach dem Ereignis ein gutes neurologisches Resultat ermöglichte, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne frühe hypotherme Therapie [120]. Dies scheint sich mit unseren tierexperimentellen Daten zu decken.

Ziel der experimentellen Versuchsgruppe Hypothermie dieser Arbeit war es, am standardisierten, experimentellen Modell zu untersuchen, ob eine gezielte, milde Hypothermie zeitnah nach dem Blutungsereignis das frühe Perfusionsdefizit und dessen Folgen direkt nach aneurysmatischer SAB positiv beeinflussen und entscheidend auf den neurologischen Ausgang wirken kann.

IV.2.1 Hypothermie-Versuchsgruppe

Wie andere vergleichbare Arbeiten zu verschiedenartigen Hirnschädigungen zuvor, zeigen auch die Ergebnisse dieser Untersuchung den stark neuroprotektiven Charakter der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) im tierexperimentellen Modell der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Die MTH als Initialtherapie erfüllt alle eingangs geforderten Voraussetzungen eines Notfallverfahrens, da das Risikoprofil und die möglichen Nebenwirkungen klinisch und experimentell gut erforscht sind und die Therapie auch bei etwaigen Differentialdiagnosen nicht kontraindiziert ist [162]. Technisch scheint eine hypotherme Therapie, klinisch sowie präklinisch, relativ einfach durchführbar und könnte somit als Übergangstherapie im direkten Anschluss an eine Subarachnoidalblutung bis zur Sicherung der Diagnose dienen.

In dieser Studie fanden wir in der mit milder Hypothermie behandelten Versuchsgruppe einen Trend hin zu erhöhten mittleren arteriellen Blutdrücken sowie signifikant niedrigeren intrakraniellen Druckwerten während der Kühlungsphase, was sich insgesamt in einem höheren zerebralen Perfusionsdruck innerhalb der ersten 60 Minuten nach Subarachnoidalblutung widerspiegelte.

Eine Aneurysmaruptur wurde bei Patienten nur selten unter klinischen Überwachungsbedingungen aufgezeichnet; die Chronologie der physiologischen Veränderungen in der Akutphase, die auf eine solche Ruptur folgen, sind jedoch in diversen Experimenten durch verschiedene Forschungsgruppen beschrieben worden [220] [225] [12] [188] [239]. Zu den wiederkehrenden pathophysiologischen Erkenntnissen gehören unter anderem, dass der ICP nach einer kurzen, teils heftigen Ausschlagsspitze in Folge des einschießenden Blutes nach Perforation schnell wieder absinkt und danach für Stunden auf leicht erhöhtem Niveau verbleibt. Einhergehend mit diesem plötzlichen Anstieg zeigt sich ein abrupter Abfall des kraniellen Perfusionsdrucks und damit des Blutflusses.

Der ischämische Hirnschaden lässt sich als die Funktion von Schwere der Ischämie und Zeitdauer unter ischämischen Verhältnissen verstehen. Wenn es demnach gelingen kann, die Phase der eingeschränkten Hirndurchblutung zu verkürzen, sollte sich auch eine Verbesserung des klinischen und histologischen Schadens nachweisen lassen. Dazu ist es notwendig, eine möglichst frühe Einleitung der Kühlung, am besten binnen Minuten nach SAB als idealem Zeitpunkt zur Behandlung mit hypothermen Maßnahmen zu forcieren. Abhängig von den Begleitumständen ist hierbei eine aktive Kühlung nötig oder nicht, denn es scheint, als ob die Induktion zur Allgemeinanästhesie in Vorbereitung einer (Schutz)-Intubation nach schweren Subarachnoidalblutungen im präklinischen Bereich bereits zu einem gewissen Verlust der Temperaturoregulation führt [200]. Török et al. haben Effekte der frühen (1 – 3 Stunden nach SAB) mit Effekten der späten (3 – 5 Stunden nach SAB) Hypothermie als Behandlungsoption verglichen und einen starken neuroprotektiven Effekt bei früher, milder Hypothermie (33°C) ausmachen können. Dieser Effekt tritt ebenfalls bei spät begonnener Kühlung ein, jedoch in deutlich verminderter Form, was ebenfalls den Schluss nahelegt, dass eine früh initiierte Hypothermie den meisten Nutzen in Bezug auf die Neuroprotektion bringen wird [220]. Dem anschließend haben Choi und Mitarbeiter in einer kleinen, prospektiven Pilotstudie zeigen können, dass Hypothermie sowohl die Rate an Vasospasmen und schweren sekundären Hirnschäden senken konnte, was sich in einer Verbesserung des funktionellen Outcomes und einer niedrigeren Mortalität widerspiegelte [38]. Die Hypothermie wurde allerdings erst nach erfolgreichem Coiling oder Clipping initiiert, so dass das ideale Fenster zur Neuroprotektion eventuell sogar verpasst worden ist. Auch wenn zu erwarten wäre, dass, wie bei anderen Krankheitsbildern, die experimentell untersucht wurden (z.B. dem ischämischen Schlaganfall [186]), eine prophylaktische Therapie am effektivsten sein dürfte, entspricht dies nicht dem möglichen therapeutischen Fenster nach einer SAB in der Realität. Die frühestmögliche therapeutische Intervention bei Patienten mit einer schweren SAB ist wahrscheinlich nicht vor einer Frist von 15 Minuten möglich.

Selbst wenn ein sehr zeitnah verständiger Notarzt bereits früher vor Ort sein sollte, besteht die oberste Priorität zunächst in der Sicherung der Vitalfunktionen sowie des Atemweges, bevor gezielte Therapiemaßnahmen für das vermutete Krankheitsbild eingeleitet werden können. Deshalb wurde in diesem Modell ein Therapiebeginn von 15 Minuten nach Auslösen der SAB gewählt. Zu diesem Zeitpunkt haben der ICP und CPP wieder fast normale Werte angenommen, die zerebrale Perfusion (CBF) ist aber noch auf Stunden hinaus erniedrigt.

Obwohl sich die Pathophysiologie der Modelle mit globaler Ischämie und Reperfusion von der einer Subarachnoidalblutung in Bezug auf Länge der Ischämiezeit sowie Zeitpunkt, Dauer und Ausmaß der Reperfusion unterscheiden, lassen sich einige Gemeinsamkeiten feststellen. Während experimentelle Studien, die die Effekte von Ganzkörperhypothermie ohne speziellen Fokus auf eine bestimmte Art von Hirnschaden legen, zeigen, dass der zerebrale Blutfluss als Ergebnis einer metabolischen Kopplung [160] [180] nach einem Ereignis abfällt, zeigt die Forschung im Bereich der Hypothermieeffekte nach ischämischer oder traumatischer Hirnläsion ein differenziertes Bild in Bezug auf den zerebralen Blutfluss. Einige Autoren berichten von einer Reduktion des Blutflusses [141] [36] [104] [24] oder gar keinem Effekt [96] [249] während der Kühlung nach experimentellem Hirnschaden.

Schubert et al. untersuchten die Effekte von moderater Hypothermie von 32°C auf physiologische Parameter, den zerebralen Blutfluss sowie Gewebemetabolite in einem SAB-Tiermodell, bei dem Blut direkt in die Cisterna magna injiziert wird. Unter Zuhilfenahme der zerebralen Mikrodialyse haben die Autoren eine Verbesserung hinsichtlich der metabolischen Erschöpfung und der konsekutiven Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren beobachten können. Die Studie quantifizierte allerdings nicht, ob diese Verbesserung im Bereich des Hirnmetabolismus eine Reduktion des Gewebes Schadens nach sich gezogen hat. Verglichen mit der normothermen Kontrollgruppe zeigte sich eine geringere Ausprägung der akuten Hypoperfusion unter den hypothermen Versuchstieren [188].

Dieses Ergebnis im Bereich des zerebralen Blutflusses unterscheidet sich deutlich von unseren in dieser Phase, das lediglich für die direkt posthämorrhagische Zeit nach dem Ereignis innerhalb der Kühlungsphase eine Differenz zwischen Kontroll- und Hypothermiegruppe zugunsten einer verbesserten Perfusion bei Kühlung zeigt. Nach Erreichen unserer Zieltemperatur von 34°C tendieren die gekühlten Versuchstiere eher zu niedrigeren Durchblutungswerten als die Kontrollgruppe; vermutlich durch eine, zumindest noch teilweise, erhaltene metabolische Kopplung.

In Experimentalreihen unter passagerer Okklusion der Arteria cerebri media (MCAO-filament model [37]) konnte gezeigt werden, dass die sofortige postischämische Hyperperfusion, die ihrerseits wahrscheinlich zum ischämischen Schaden beiträgt (z.B. durch Freisetzung von ROS) sowie das verzögerte Perfusionsdefizit, das für einen kompromittierten Abtransport von Stoffwechselabbauprodukten sorgt und die Korrektur des metabolischen Status durch eine milde therapeutische Hypothermie verbessert werden konnten [239] [35]. Diese Ergebnisse könnten Zeichen einer teilweise erhaltenen Autoregulation nach ischämischen Ereignissen sein.

Baldwin et al. beobachteten eine Verzögerung in der frühen, postischämischen Hypoperfusionsphase (30 Minuten nach Reperfusion) in einem Hundemodell mit globaler Ischämie unter milder Hypothermie, allerdings ohne Einfluss auf die initiale Hyperperfusion oder auf verzögerte postischämische Hypoperfusionszeitpunkte. Für ihre Versuche wurde kein Gefäßokklusionsmodell verwendet, sondern die Autoren injizierten artifiziellen Liquor nach intraventrikulär bis der zerebrale Perfusionsdruck zum Erliegen kam. Die Reperfusion war ein Effekt der Liquorreduktion und damit der Erholung des CPP [10].

Der Effekt der Hypothermie könnte demnach in großem Maße davon abhängig sein, welches Experimentalmodell und welcher Versuchsaufbau gewählt werden. Die Tatsache, dass Schubert et al. 2008 wie oben beschrieben, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen in Bezug auf den CBF eine Zunahme nach SAB feststellen, könnte an der verwendeten Methode der direkten Injektion von Blut in den Subarachnoidalraum liegen.

Diese hoch standardisierte Methode in Bezug auf Blutungsmenge und deren Lokalisation, die vorwiegend zu Untersuchungen des posthämorrhagischen Vasospasmus eingesetzt wird, vermindert den CBF kurzzeitig auf nahezu Null, zeigt aber eine insgesamt eingeschränkte Erholung des CBF im Vergleich zum von uns verwendeten endovaskulären Perforationsmodell und entspricht aufgrund der fehlenden, aber dennoch typischen Gefäßläsion nach Aneurysmaruptur nicht der Pathophysiologie beim Menschen. Dies führt unter Umständen zu konkreten Unterschieden in der Bewertung der neuroprotektiven Effekte sowie Therapien und Pharmaka zur Verbesserung der Hirndurchblutung unter Hypothermie.

Ein positiv inotroper Effekt, basierend auf einer Verbesserung der linksventrikulären Myokardkontraktilität während kontrollierter Kühlung wurde ebenfalls beschrieben [2]. Hier suggerieren die Autoren, dass eine Abkühlung der Kerntemperatur zu einer Reduzierbarkeit der eingesetzten positiv-inotropisch wirksamen Pharmaka führen könne. Neben den neuroprotektiven Eigenschaften der Hypothermie wäre ein solcher Begleiteffekt vor allem bei Patienten mit schwerer SAB, die im Verlauf zusätzlich mit kardialer Instabilität oder hypotensiven Kreislaufzuständen [211] [57] [84] belastet sind (vgl. I.5) ein erfolgversprechender Nutzen. Da es keine relevanten Kontraindikationen für die Einleitung einer milden Hypothermie in Bezug auf die denkbaren Differentialdiagnosen zur Subarachnoidalblutung zu geben scheint, eignet sich das Verfahren prinzipiell als Initialtherapie und könnte nach weiterer Evaluation sogar im präklinischen Bereich gestartet werden.

In den hier vorgestellten Ergebnissen zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den immunhistochemischen und histologischen Endpunkten. Zwar konnte gezeigt werden, dass die Versuchstiere der Hypothermie-Gruppe einen verminderten histologischen Schaden in den Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnitten aufweisen, jedoch keine reduzierte Rate an Caspase-3 positiven Zellen zeigen.

Caspasen (Cysteine-dependent ASPartate-specific ProteASE) sind eine Gruppe von intrazellulären Enzymen und besitzen entscheidende Funktionen in der Ausführung der Apoptose bei Säugetieren. Die Aktivierung kann über extrinsische sowie intrinsische (mitochondriale) Pfade erfolgen, ist sehr fein reguliert und komplex. Die Caspase-3 ist eine sogenannte Effektor-Caspase und wird durch Initiator-Caspasen gespalten, was durch eine Umlagerung der zwei Spaltprodukte eine Überführung in die aktive Form bedingt. In der medizinischen Forschung macht man sich diese Spaltung zu Nutze, indem kommerziell verfügbare Antikörper spezifische Bindungsstellen an ausschließlich gespaltenen und somit aktivierter Caspase-3 besetzen. Dieser Vorgang erlaubt die hoch selektive Quantifizierung von Zellen, die den apoptotischen Zelltod durchlaufen werden.

Die Diskrepanz in der histologischen Auswertung könnte darauf hindeuten, dass die milde therapeutische Hypothermie nur eine vorübergehende Wirkung hat. Allerdings haben sich in experimentellen Studien globaler und fokaler Ischämie auch nach längerer Beobachtungszeit protektive Wirkungen gezeigt, sodass dies eher unwahrscheinlich ist. Vielmehr könnte die Dauer der Kühlung angesichts der komplexen und in unterschiedlichen Sequenzen ablaufenden Vorgänge in unserer Versuchsanordnung insgesamt zu kurz gewesen zu sein, um pathophysiologische Prozesse zu verlangsamen bzw. vorübergehend aufzuhalten. Die hypotherme Therapie wurde nach 180 Minuten beendet, die Gehirne nach 24 Stunden entnommen und analysiert, was möglicherweise nicht ausreichend lange war, um den Schaden und damit die Initiation der Apoptose-Kaskaden soweit zu unterbinden, dass eine Diskriminierung zwischen den Versuchsgruppen möglich gewesen wäre.

IV.3 Therapie durch Hydroxyethylstärke-Applikation

Präparate auf Hydroxyethylstärke-(HES)-Basis dienen als kolloidale Blutplasmasubstitutionspräparate zur Prophylaxe oder Behandlung einer intravaskulären Hypovolämie. Es handelt sich bei unserem Versuchsvorhaben konkret um Voluven® (HES 130/0,4) 6% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Oberursel, Deutschland), ein aus verzweigten Glukoseketten aufgebautes Molekül mit einem Substitutionsfaktor von 0,4 und einem molaren Gewicht von 130.000 Dalton, das aus pflanzlichem und dem körpereigenen Glykogen verwandten Amylopectin synthetisiert wird. Eine teilweise Hydroxyethylierung der Ketten ist nötig, um einerseits den schnellen Abbau durch Amylasen im Blut zu verhindern und andererseits die gesamte Verbindung hydrophil zu halten, um letztlich die Verweildauer im Plasma des Patienten zu erhöhen. Die Isotonie der Lösung wird durch eine balancierte Azetatlösung erreicht.

Die Wirkungsweise aller Produkte auf HES-Basis beruht auf dem Prinzip der Kolloidosmose. Ein Vergleich mit bestehender Literatur zu Experimenten mit hydroxyethylstärkehaltigen Medikamenten lässt vermuten, dass die Effekte in hohem Maße von der Dosis abhängig zu sein scheinen. Im Rahmen einer Hypovolämie, z.B. beim anaphylaktischen Schockgeschehen, ist die Hämostase gestört und es kommt zum unregelmäßigen Übertritt von freier Flüssigkeit nach extravasal. In der Folge bildet sich ein Ödem. Es konnte gezeigt werden, dass nach traumatischer Hirnschädigung und einer HES-Therapie die Hirnschwellung deutlich geringer war, als in Vergleichsgruppen, die ausschließlich kristalloide Lösungen erhielten [105].

Vor allem kardiopulmonale Komplikationen, wie z.B. ein Lungenödem oder eine generelle Hypervolämie, sind im Rahmen einer Subarachnoidalblutung und deren (veralteter) triple-H-Therapie nicht ungewöhnlich und haben großen Einfluss auf den klinischen Verlauf [74]. Diesem Umstand muss in der klinischen Praxis durch ein geeignetes Monitoring, insbesondere der kardialen Auswurfleistung, Rechnung getragen werden, um eine balancierte, euvolämische Therapie zwischen kardiopulmonalem und neuronalem System zu gewährleisten.

Auch unter Verwendung von hyperten-hyperonkotischen Lösungen sollte die kardiale Funktion regelhaft dokumentiert werden, um eine eventuelle Verschlechterung der Kreislaufsituation und damit einem erhöhten Risiko für eine kritische Durchblutungsstörung im Rahmen eines Vasospasmus mit Ausbildung eines neurologischen Defizits entgegen wirken zu können. Durch den aufgebauten onkotischen Druck kommt es zu einer Rückverlagerung von Wasser nach intravasal und in der Folge zu einer Abnahme des Gewebeödems und einer intravasalen Volumenexpansion mit allen hämodynamischen Konsequenzen. Um einen Flüssigkeitsmangel im Interstitium zu vermeiden, sollte eine kolloidale immer von einer supportiv-kristalloiden Therapie begleitet werden. Es bleibt zu erwähnen, dass die Versuchstiere der Kontrollgruppe, die mit isotonischer Kochsalzlösung (Natriumchlorid 0,9%) behandelt wurden, nicht auf das Auftreten einer Azidämie hin getestet wurden. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen legen nahe, dass diese erst bei großen Gesamtvolumina relevant zu werden scheint und daher in unserem Fall vernachlässigt werden kann [135].

HES-haltige Produkte waren bis 2013 ein fester Bestandteil in der Notfall- und Intensivmedizin, wenngleich es auch zu dieser Zeit schon Diskussionen um Indikationen und Nebenwirkungen gab. Nachdem die Daten eines bis 2011 führenden Forschers auf dem Gebiet für kolloidhaltige Infusionslösungen stark in Zweifel gerieten, wurde nach Auswertung zweier Folgestudien im Juni 2013 die Marktzulassung für derartige Produkte durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, London, Großbritannien) deutlich eingeschränkt [145] [166]. Britische und US-amerikanische Behörden schränkten den Gebrauch in der Folge ebenfalls stark ein. Es wurde propagiert, dass der Einsatz von Hydroxyethylstärke im klinischen Alltag bei Patienten mit Sepsis ein höheres Sterberisiko mit sich brächte, als ein alleiniger Einsatz kristalloider Lösungen. Zudem sollte es häufiger zu akuten Nierenschädigungen und schweren Gerinnungsstörungen kommen.

Perner et al. revidierten allerdings ihre initial gezogenen Schlüsse und kommen nach Auswertung der Langzeitergebnisse zu dem Schluss, dass es keine Unterschiede in den Mortalitätsraten nach einer Behandlung mit hydroxyethylstärkehaltigen Lösungen oder Ringer-Laktat-Produkten bei septischen Patienten gibt [167]. Ein direkter Vergleich zur Vorgängersubstanz Hydroxyethylstärke 200/0,5 zeigte ein in etwa gleiches Maß an Volumenexpansion, jedoch weniger hämostatische Nebenwirkungen bei Voluven® (HES 130/0,4) 6% [123]. Aktuelle Studien zu diesem Thema sehen zudem keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei ansonsten nierengesunden Patienten [107] [110] [119] [114]. Mizzi et al. kommen weiterhin zu dem Schluss, dass der Einsatz auch bei Patienten mit vorbestehender renaler Beeinträchtigung zu verantworten sei [138]. Ebenfalls entkräftet scheint der Verdacht der höheren Blutungsgefahr oder der verlängerten Krankenhausaufenthalte [102].

Momentan gelten weiterhin die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung (PRAC) der EMA sowie vor allem des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn, Deutschland) unter der initialen Anwendungsbeschränkung für Hydroxyethylstärke vom 15.11.2013, mit Informationsbriefen vom 18.10.2016, 02.08.2018 und zuletzt vom 26.04.2019 sowie mit einer Revision des „Rote Hand-Brief“ vom 13.08.2018, in der wiederholt explizit vor der unsachgemäßen Nutzung Hydroxyethylstärke-haltiger Infusionen gewarnt und der immer noch zu hohe klinische Verbrauch der Substanz bemängelt wird [19].

Zusammengefasst soll Hydroxyethylstärke bei hypovolämen Kreislaufzuständen nur noch verabreicht werden, sofern kristalloide Lösungen keine ausreichende Wirkung aufweisen und dann auch nur in der niedrigst wirksamen Dosis bis zum Erreichen der Normotonie für maximal 24 Stunden. Weiterhin bestehen Kontraindikationen für kritisch kranke Patienten in intensivmedizinischer Behandlung mit septischen Krankheitsbildern, schweren Verbrennungen, eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie, *intrakranieller oder zerebraler Blutung*, bei Hyperhydratation (inklusive Lungenödem), bei Dehydratationen, schweren Gerinnungsstörungen sowie bei schweren Leberfunktionsstörungen.

Konkret bezogen auf die Beeinflussung nach aneurysmatischen SAB gibt es neben der erwarteten Senkung des intrakraniellen Drucks direkt nach dem Ereignis sowie der Wirkung auf das Hirngewebe im Rahmen der Ödembildung und endothelialer Veränderungen einige Hinweise, dass HES eine schnellere Clot-Bildung induzieren kann, deren Stärke allerdings weniger widerstandsfähig zu sein scheint. Diese Annahme basiert auf Versuchsreihen mittels Thromboelastographie [247]. Es ist vorstellbar, dass ein früher endogener Verschluss per Clotting die Intensität und damit das Ausmaß der SAB günstig beeinflussen kann.

Zudem gibt es Hinweise, dass zerebrale Vasospasmen unter einer kolloidhaltigen Therapie geringer ausfallen und die intrazerebralen Lumina der hirnversorgenden Arterien durch eine Verhinderung der Apoptose von glatter Gefäßmuskulatur erweitert zu sein scheinen [126]. Schließlich kann man davon ausgehen, dass eine möglichst frühe Wiederherstellung der Normotonie einer schnelleren Erholung des zerebralen Blutflusses zuträglich ist. In diesem Zusammenhang spielt der kolloidosmotische Druck wahrscheinlich eine entscheidende Rolle in der Beeinflussung des zytotoxisch-vasogenen Hirnödems.

Ziel der HES-Versuchsgruppe dieser Arbeit ist zu zeigen, dass eine früh eingeleitete, Hydroxyethylstärke-basierte Therapie das Perfusionsdefizit direkt nach einer aneurysmatischen SAB positiv beeinflussen kann, für eine schnellere hämodynamische Stabilisierung sorgt, dem zytotoxisch-vasogenen Hirnödem entgegenwirkt und somit entscheidend auf den neurologischen Ausgang wirken kann.

IV.3.1 Hydroxyethylstärke-Versuchsgruppe

In diesem Versuchsteil wurden die Effekte der frühen (15 Minuten nach SAB) und wiederholten Gabe (150 Minuten nach SAB) von Hyper-HES in der Dosierung (nach Herstellervorgabe) von insgesamt 4 ml/kg Körpergewicht auf den zerebralen Blutfluss und den neurologischen Zellschaden untersucht. Es konnten eine dauerhafte Senkung des intrazerebralen Drucks, eine signifikante Erhöhung des Blutflusses sowie eine Reduktion des hippocampalen Schadens nachgewiesen werden. Dieses Muster wurde bereits in einer vorherigen Studie zur akuten Behandlung mit Stickstoffmonoxid-(NO)-Donatoren nach experimenteller SAB beobachtet und publiziert [129].

Auch in unserer klinischen Alltagserfahrung zeigt sich Hyper-HES weiterhin als geeignete Substanz, um einen gesteigerten Hirndruck sicher und zeitnah zu senken sowie instabile Kreislaufsituationen schnell zu kontrollieren, die auf rein kristalloide Substitution nicht mehr adäquat reagieren. Beide Komplikationen zeigen sich regelhaft bei Patienten in der Frühphase nach SAB.

Analog zur vorherigen Versuchsgruppe unter hypothermer Therapie konnte durch eine frühe und wiederholte, gewichtsadaptierte Applikation von HES ein günstiger Effekt im Experimentalmodell zur Subarachnoidalblutung gezeigt werden. Es zeigte sich ebenfalls eine eindeutige Diskrepanz zwischen dem visuell erfassbaren Zellschaden in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und der Auswertung der Immunofluoreszenzfärbung mittels Caspase-3. An dieser Stelle sei auf den systematischen Nachweis der Progression des hippocampalen Zellschadens nach SAB durch Ordy et al. in der histologischen Gesamtauswertung der Hypothermie-Versuchsgruppe hingewiesen (Kapitel IV.4) [157]. Möglicherweise ist die Wirkungsdauer nach initialer Gabe und der Wiederholungs-dosis zu kurz, um die Entstehung des neuronalen Schadens dauerhaft zu verhindern, sondern verzögert unter Umständen dessen Auftreten lediglich.

Experimentelle Studien zur Entwicklung des Hirnödems nach SAB decken die ersten zwei bis drei Tage nach artifizieller Blutung ab. In einer Übersichtsarbeit zur Pathogenese und klinischen Bedeutung des globalen Hirnödems nach SAB kommen Mocco et al. zu dem Schluss, dass der initiale ICP-Anstieg und der konsekutive Abfall des CPP die Startpunkte einer Kaskade bilden, die in etwa 20% der untersuchten Patienten zur Entwicklung eines Hirnödems führen [139], das für sich allein schon einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte neurologische Erholung darstellt [41]. Der weitere Verlauf sowie die persistierende Ischämie werden durch einen dauerhaft niedrigen CBF unterhalten. Es kommt zudem zu endothelialen Apoptosevorgängen sowie einem partiellen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (BHS), die mit ihrer physiologischen Funktion als Barriere zur Aufrechterhaltung des besonderen intrazerebralen Milieus notwendig ist.

Das Gehirn ist in seiner Funktion von einer konstanten Sauer- und Nährstoffversorgung abhängig. Diese kann nur durch eine kontinuierliche Durchblutung sowie durch stoffselektiven Übertritt von extra- nach intravasal und vice versa aufrechterhalten werden. Diese zerebrale Gewebshämostase verhindert den Eintritt potentiell neurotoxischer Substanzen und sorgt für einen geregelten Austausch in Bezug auf beispielsweise Ionen, Aminosäuren, Proteine oder auch Neurotransmitter. Histologisch setzt sich die BHS zum Großteil aus Endothelzellen im Kapillarbett und den dazwischenliegenden „tight junctions“ zusammen. Diese können bei ischämischen Ereignissen schnell und schwer beeinträchtigt werden [18] [185] [51]. In der Folge kommt es zu Kapillarlecks, bei denen Versuche, diese mit Hilfe von sogenannten „gap junction inhibitors“ zu verschließen, im Sinne der Neuroprotektion nicht erfolgreich gewesen sind [6]. Konkret anzunehmen sind Schäden an der Basalmembran im Sinne einer Ablösung des Endothels durch den Verlust von vor allem Kollagen Typ IV, so dass von einer erhöhten Durchlässigkeit dieses Abschnittes der Gefäßwand ausgegangen wird [196]. Es kommt zum Austritt von Flüssigkeit aus dem Kapillarsystem in das Hirngewebe, einem sogenannten vasogenen Hirnödem mit einem zusätzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks [147]. Zudem gibt es eine Reihe von nachgewiesenen Mediatoren, die ihrerseits die Homöostase beeinflussen können. Dazu gehören etwa Bradykinin [168], Serotonin, Histamin [229], Phospholipase A₂ [11], Arachidonsäure, Prostaglandine, Leukotriene [21], freie Radikale [142] oder NO [161]. Vor allem die therapeutische Regulation dieses potenten Vasodilatators scheint sinnvoll, da dieser regelhaft nach einer SAB erniedrigt scheint [198] [191] und sein Potenzial, wie oben bereits beschrieben, angedeutet hat. Den Endpunkt dieser Kaskade bildet ein gemischt zytotoxisch-vasogenes Hirnödem [139]. In einer vorigen Studie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass der zeitliche Verlauf innerhalb von sechs Stunden nach experimenteller SAB von einer kontinuierlichen Zunahme des Hirnwassergehalts charakterisiert ist [238]. Daneben kommt es sehr zeitnah zu einer Schwellung der Endothelzellen selbst.

In einer Studie zu Veränderungen der BHS in einem Ratten-Schlaganfall-Modell konnten Garbuzova-Davis et al. Schwellungen am endoplasmatischen Retikulum und ein Auftreten von mehreren, großen Vakuolen im Zytoplasma von Endothelzellen nachweisen [83]. Weiterhin zeigten die Mitochondrien der meisten Zellen strukturelle Abnormitäten.

Diese Nachweise, in Verbindung mit einer gesteigerten, posthämorrhagischen Endothelin-1-Sekretion als hochpotentem Vasokonstriktor [63] [215], könnten nicht nur eine Kausalität beim Zusammenbruch der BHS darstellen, sondern ebenfalls ein zu Grunde liegender Mechanismus der vom Endothel ausgelösten luminalen Verengung und damit der Minimalflussphasen nach einer Ischämie sein.

Hydroxyethylstärkehaltige Lösungen zur Hämodilution haben ebenfalls bekannte Einflüsse auf die Blutviskosität, die Thrombozytenfunktion und die allgemeine Koagulationsfähigkeit. In der Literatur ist die Lehrmeinung zu jedem dieser Punkte nicht einheitlich, wenngleich ein Großteil der Autoren übereinstimmt, dass eine intraoperative Gabe in größeren Mengen zu einer höheren Viskosität und Hyperkoagulation führt. Sossdorf et al. konnten in einer in-vitro Studie proinflammatorische Effekte durch Thrombozytenaktivierung nachweisen, in dem das Blut gesunder Freiwilliger mit verschiedenen Mengen und Konzentrationen von HES vermengt worden ist. Die Autoren fanden eine zunehmende Expression von CD62 und Formationen von Plättchen-Neutrophilen- und Plättchen-Monozyt-Konjugaten [205]. Einige in-vivo- und in-vitro-Serien berichten im Gegensatz dazu von einer Inhibition der Plättchenfunktion [127] [134] [244]. Hier muss allerdings festgehalten werden, dass dieser Effekt jeweils nur für die Vorgängersubstanz HES 200/0,5 beschrieben worden ist und nicht für HES 130/0,4. Betrachtet man die gestörte Mikrozirkulation zeitnah nach einer SAB [195] [13], die eng mit der Plättchenaktivierung verwoben scheint, darf dennoch eine Augmentation der Koagulation unter einer kolloidalen Therapie im Sinne etwaiger ischämischer Areale nicht unterschätzt werden und sollte konsequent unter Beobachtung stehen.

Die Effekte einer Therapie mit Hydroxyethylstärke-haltigen Substanzen als frühe Behandlungsmethode nach SAB wurden neben anderen osmotisch wirksamen Agenzien bereits früher untersucht [16]. Die Autoren konnten im Vergleich mit unseren vorgelegten Ergebnissen einen weniger ausgeprägten CBF-Anstieg nachweisen sowie keinerlei neuroprotektive Effekte im hippocampalen Bereich erkennen. Der Vergleich zu unseren Ergebnissen im Rahmen der Neuroprotektion muss allerdings besonders beleuchtet werden.

Während in unserer Studie der Schaden am Hippocampus bereits nach 24 Stunden aufgenommen wurde, untersuchten Bermüller et al. den Zellschaden sieben Tage nach dem Ereignis. Unglücklicherweise wurde daraus geschlossen, dass eine frühe, osmotisch wirksame Therapie keinerlei Auswirkungen auf die Neuroprotektion im Hippocampus habe. Betrachtet man aber das breite Spektrum der einflussnehmenden Aspekte und die multifaktorielle Pathogenese, die zur letztendlichen Gesamtausprägung der SAB und der neurologischen Erholungsfähigkeit führen, ist es nicht unwahrscheinlich, dass der therapeutische Effekt einer frühen, einmaligen Gabe eines osmotischen wirksamen Agens mit der Zeit möglicherweise verblasst. Dieser Umstand käme vor allem bei Geweben, wie etwa dem Hippocampus zum Tragen, die hoch vulnerabel und damit anfällig für jede Form von Ischämie, chronischer Hypoperfusion oder inflammatorischen Vorgängen sind. Bezugnehmend auf unsere Beobachtung eines CBF-steigernden Effektes durch eine wiederholte HES-Applikation, muss darauf hingewiesen werden, dass Bermüller et al. nur jeweils eine einzelne Dosis verabreicht haben, wohingegen in unserer Studie 15 Minuten nach SAB eine erste und zum Zeitpunkt 150 Minuten nach SAB eine zweite Dosisinjektion erfolgten. Bis zu diesem Zeitpunkt ähneln sich die CBF-Verläufe der beiden Studien mit einer tendenziellen, aber nicht signifikanten Steigerung der Hirnperfusion nach kolloidaler Substitutionstherapie. In unserer Versuchsreihe verbesserte sich der CBF nach der zweiten Injektion weiter, was eine Dosisabhängigkeit des Effekts nahelegt und uns zu dem Schluss bringt, dass eine noch aggressivere, osmotisch wirksame Therapie den CBF vor allem in der Frühphase abermals verbessern könnte. Offen bleibt in diesem Bereich, ob weitere Repetitionen mit einer Erhöhung der Gesamtdosis/kg Körpergewicht einen weiteren Benefit bringen können.

Da unser Zeitfenster für die neurologische Nachbeobachtung versuchsantragsbedingt nur 24 Stunden betrug, kann nicht beantwortet werden, ob der Einsatz von Hyper-HES einen Effekt auf den erhöhten Hirndruck, die Durchblutung und die neurologische Erholung über den Beobachtungszeitraum hinaus haben kann.

Weitere Studien werden klären müssen, ob veränderte Regime mit hypertonen hyperonkotische Lösungen oder Kombinationstherapien unter kolloidaler Supplementierung den erhofften neuroprotektiven Langzeiteffekt zeigen können. Denkbar wäre der Ansatz als mögliche Erweiterung der Initialtherapie zur Ausdehnung des kurativen Fensters auch im präklinischen Bereich.

IV.4 Histologische Gesamtauswertung

Die histologische Aufarbeitung unserer Versuchstierhirne zeigt eine Diskrepanz zwischen dem visuell erfassbaren Schaden per Hämatoxylin-Eosin-Färbung und den Vergleichsschnitten derselben Proben unter Caspase-3-Immunofluoreszenz sowohl in der mit therapeutischer Hypothermie als auch in der mit Hydroxyethylstärke behandelten Versuchsgruppe. Ordy et al. beschreiben, dass sich der Zellschaden in der CA-1-Region des Hippocampus durch einen Verlust an Pyramidalzellen bereits am ersten Tag nach einer Vier-Gefäß-Okklusion im Rattenmodell sicher nachweisen lässt. Dieser Zellschaden vergrößert sich in den darauffolgenden Tagen [157]. Andere Gruppen sehen ebenfalls vor allem die Neuronen der CA-1 Region als hochsensibel für ischämische Ereignisse an [112] [5]. Der histologisch nachzuweisende Zellschaden unserer Kontrollgruppe bewegt sich im Rahmen dessen, was vorherige Studien unserer Arbeitsgruppe bereits herausgefunden haben [129].

In beiden Versuchsarmen konnte durch die jeweilige Intervention der Gesamtzellschaden nach 24 Stunden Überlebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe stark vermindert werden, wobei festgehalten werden muss, dass dies nur auf den visuell nachzuweisenden Schaden nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung zutrifft. Die Aufarbeitung der Immunofluoreszenzfärbung zeigt sowohl in der mit Hypothermie als auch in der mit Hydroxyethylstärke behandelten Versuchsgruppe lediglich einen marginalen Unterschied an Caspase-3 positiven Zellen als Apoptosemarker im untersuchten Zielbereich des Hippocampus zugunsten der Interventionsgruppen. Berücksichtigt man, dass ein fehlender Nachweis des histologischen Zelltodes aber noch keine endgültige Aussage über die Funktionalität der Neurone zulässt, weisen die Ergebnisse möglicherweise darauf hin, dass einerseits die Gesamtkühlungszeit von 180 Minuten in der Hypothermiegruppe sowie andererseits die zweizeitige Applikation mit 4 ml/kg Körpergewicht in der Hydroxyethylstärke-Gruppe gegebenenfalls zu wenig aggressiv gewesen sein könnten, um einen weiteren Verlust an Pyramidalzellen im Hippocampus effektiv zu verhindern und damit die verzögerte Ausweitung des Schadens zu begrenzen.

Für beide Versuchsarme wird demnach angenommen, dass eine intensiviertere oder über einen längeren Zeitraum durchgeführte Therapie stärkere neuroprotektive Effekte zeigen könnte. Weiterhin bleibt offen, ob die untersuchten Therapieansätze eventuell nur in der Lage sind, das zeitliche Fenster bis zur Vollaussprägung des sekundären Hirnschadens zu vergrößern und damit zwar effektive und früh verfügbare, aber nur passager wirksame Interventionsmöglichkeiten darstellen.

IV.5 Grenzen dieser Studie

Der zugrundeliegende Tierversuchsantrag dieser Studie beinhaltet einige limitierende Faktoren, die nach Auswertung der Ergebnisse erwähnenswert sind.

Es gilt als gesichert, dass ein gewisser Anteil der Zellen an Apoptose zu Grunde geht [33]. Bezugnehmend auf die oben erwähnten, nicht eindeutig zu wertenden Ergebnisse unserer Studie im Vergleich der Histologie unter Hämatoxylin-Eosin-Färbung und der Immunhistologie in beiden Versuchsgruppen bei einem Überleben der Versuchstiere von nur 24 Stunden nach SAB, sollte ein längeres Überleben der Versuchstiere in Folgeversuchen unbedingt angestrebt werden, um eine bessere Diskriminierung in puncto Histologie, neurologischen Defiziten und Letalität zu erreichen. Dies könnte die potentiell protektiven Eigenschaften der Hypothermie wie auch von Hydroxyethylstärke in den immunhistologischen Auswertungen deutlicher werden lassen. In diesem Zusammenhang lässt sich mutmaßen, dass unsere generell geringe Letalität der Versuchstiere in den Experimenten ebenfalls in Zusammenhang mit der kurzen Gesamtüberlebenszeit nach SAB in Zusammenhang steht.

Daneben kann diese Studie durch die kleine Tieranzahl in jeder Versuchs- und der Kontrollgruppe sicherlich nur einen ersten Anhalt geben, welche Maßnahmen und Therapien erfolgsversprechend sein können und verfolgt werden sollten.

Generell birgt das endovaskuläre Fadenperforationsmodell potentiell intrinsische Fehlerquellen, vor allem in Form der akzidentellen Hirnischämie durch ein zu langes Verweilen des Fadens in der Arteria carotis interna im Zuge der Gefäßperforation im Mediastromgebiet. Diese Zeit wurde in unserer Arbeit jeweils dokumentiert und betrug bei keinem Versuchstier mehr als 4 Minuten, was eine neurologische Beeinflussung unwahrscheinlich werden lässt.

Die Quantifizierung der Blutungsintensität jedes einzelnen Tieres nach dem Fisher-Score wurde dokumentiert, aber nicht in die Ergebnisse und die Auswertung dieser Arbeit aufgenommen, da sich keine Korrelation zwischen Blutungsgröße und neurologischem Ergebnis gezeigt hat. Zudem war die Bewertung der Intensität nicht durch einen verblindeten Untersucher gewährleistet.

IV.5.1 Hypothermie

Die Technik der Abkühlung bei den Versuchen in hypothermer Behandlung ist vollständig experimentell, selbst entwickelt und nicht für jedes Versuchstier in Bezug auf das Eigengewicht individualisiert. Fraglich bleibt, ob eine schnellere Abkühlung der Versuchstiere auf die Zielhirntemperatur von 34°C den neuroprotektiven Effekt verstärken kann. Eine Arbeit von Kim et al. zeigte im Rahmen von Reanimationen keine Überlegenheit der raschen Einleitung einer MTH mit kalter, intravenöser Flüssigkeit [115]. Es muss jedoch bedacht werden, dass es im Rahmen dieser Arbeit um mögliche Notfalltherapien zur Erweiterung des kurativen Fensters geht und so scheint ein multimodales Kühlechema über bereits bestehende Gefäßzugänge und von extern sinnvoll. Es kann zudem keinerlei Aussage dazu getroffen werden, unter welchem Regime die Wiederaufwärmung am vorteilhaftesten gelingen kann. Implementierte Schemata aus der Postreanimationstherapie nach MTH, beispielsweise die Leitlinien des ERC, sollten hier konsultiert werden.

Nebenwirkungen, Komplikationen und Veränderungen der Homöostase einer MTH konnten in unserem Versuchsaufbau nur im Rahmen der kurzen Interventionszeit von 24 Stunden untersucht werden. Wie sich beispielsweise die Gerinnungskaskaden unter einer eventuell notwendigen Heparintherapie verhalten würden, das Infektionsrisiko durch die kältebedingte Immunsuppression Auswirkungen im Verlauf hätte oder sich hämodynamische Veränderungen (QT-Zeitverlängerungen, arrhythmogenes Potential) mit einem erniedrigten Ansprechen auf eine mögliche Katecholamintherapie auswirken, kann im Rahmen der kurzen Beobachtung nicht dargestellt werden.

IV.5.2 Hydroxyethylstärkehaltige Präparate

Die Hauptkritikpunkte zum Einsatz Hydroxyethylstärkehaltiger Präparate im klinischen Alltag liegen derzeit in der vermutet höheren Gesamltalität durch immunsuppressive Nebenwirkungen sowie erhöhte Raten an akuten Nierenschädigungen und schweren Blutungsereignissen. Aufgrund des Studienaufbaus mit kurzer Überlebenszeit nach dem Ereignis ist es dieser Arbeit nicht möglich, Aussagen zu den vermeintlichen Nebenwirkungen einer Hydroxyethylstärke-therapie, wie sie derzeit vom BfArM publiziert sind, zu treffen.

Ebenso kann keinerlei Aussage dazu getroffen werden, ob etwaige Alternativen wie z.B. Gelatinelösung mit ihrer weitgehenden Gerinnungsneutralität und mutmaßlich fehlendem renalen Nebenwirkungsprofil präklinisch weiter an Bedeutung gewinnen können. Die Gesamtlealität scheint in unserem speziellen Aufbau mit gesunden Versuchstieren allerdings nicht erhöht. Für eine Testung von konkreten Nebenwirkungen der Therapie sollten die Versuchstiere deutlich länger als 24 Stunden überleben dürfen.

IV.6 Stärken dieser Studie

Das modifizierte endovaskuläre Fadenperforationsmodell nach Bederson stellt ein, nicht nur in unserer Arbeitsgruppe, sehr gut etabliertes Modell zur Auslösung einer Subarachnoidalblutung bei Ratten dar. Die ausgelösten Blutungen entsprechen vom Ausbreitungsmuster am ehesten dem, was wir als Subarachnoidalblutung nach einer Aneurysmaruptur klinisch beim Menschen beobachten. Weitere Analogien liegen im plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks mit folgendem Abfall der zerebralen Perfusion und deren posthämorrhagischen Erholungsphasen. Durch die große Beliebtheit dieses Modells ist ein standardisiertes Vorgehen nach Protokollen während der gesamten perioperativen Phase gewährleistet und eine Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Arbeitsgruppen möglich.

Anästhesiologisch beschränken wir uns auf Isofluran zur Einleitung und Aufrechterhaltung der gesamten Operation. Volatile Anästhetika, vor allem die Gruppe der Flurane, besitzen neben einem gewissen relaxierenden ebenfalls organoprotektiven Charakter, kombiniert mit einer quantitativ zu vernachlässigenden, hepatischen Metabolisierungsrate [131]. Die vasodilatativen Eigenschaften von Isofluran, die prinzipiell die Möglichkeit einer Nachblutung oder einer Hirnödembildung beinhalten, scheinen in unserem Fall vernachlässigbar, da keines der eingeschlossenen Versuchstiere im Verlauf an einer derartigen Komplikation verstorben ist. Weitere Vorteile von Isofluran für unsere Zwecke sind die gute intraoperative Steuerbarkeit, die vorhandene analgetische Komponente, die zusätzliche Gaben von Analgetika in unserem Versuchsaufbau überflüssig machten sowie die geringe Akkumulationsgefahr mit eventuellen postoperativen Komplikationen.

Die durchgehende Temperaturkontrolle der Versuchstiere ist fester Bestandteil des Studienprotokolls. Es konnte bereits im Vorfeld gezeigt werden, dass eine Objektivierbarkeit der Ergebnisse nur gegeben ist, sofern die Hirntemperatur der Versuchstiere vergleichbar ist, da schon kleine Abweichungen das Ausmaß des Hirnschadens beeinflussen können [27] sowie nicht unbedingt mit der Körperkerntemperatur korrelieren müssen [143].

Die Laser-Doppler-Flowmetrie berechnet im Gegensatz zu alternativen Messtechniken, wie z.B. radioaktiven Tracern oder Clearance-Methoden, die allesamt absolute Werte ausgeben, die relative Veränderung der zerebralen Perfusion im Zielvolumen von 1 mm³. Es besteht eine sehr hohe Korrelation zwischen den prozentual erfassten Werten der LDF-Sonden und absolut ermittelten Vergleichswerten anderer Techniken [67]. Die Möglichkeit der sehr präzisen räumlichen und zeitlichen Auflösung der Laser-Doppler-Flowmetrie erlaubt es, die Schwankungen des regionalen Blutflusses im Rahmen eines ischämischen Ereignisses präzise zu erfassen [56].

Bei der Ableitung des Hirndrucks per Sonde besteht unser Arbeitsgruppenstandard in einer Anlage unter Eröffnung der Dura mater. Dieses Vorgehen sichert einerseits eine exakte Ableitung des Hirndrucks, die für die Qualitätssicherung des Experiments entscheidend ist und ist andererseits realitätsnäher im Sinne eines möglichen zukünftigen klinischen Transfers in die Humanmedizin.

Die vollständig digitale Aufnahme aller physiologischen Messdaten (MABP, ICP, LDF beidseits) erlaubt nicht nur eine schnellere postexperimentelle Analyse einer großen Datenmenge, sondern ist ebenfalls intraoperativ von entscheidender Bedeutung, beispielsweise zur Verifizierung der Auslösung einer Subarachnoidalblutung unter Zuhilfenahme der in Echtzeit erhobenen LDF-Daten in Verbindung mit dem ICP.

Die Aufzeichnung des prä- und postoperativen Gewichts aller Versuchstiere dient zur Objektivierbarkeit der Studienergebnisse. Die Varianz im Ausgangsgewicht und deren postoperativ gemessene Gewichtsabnahme, die über alle drei Versuchsgruppen etwa gleich ist, scheinen zu zeigen, dass die Ergebnisse gewichtsunabhängig gelten können.

V Zusammenfassung dieses Versuchsvorhabens

Beide Studienarme demonstrieren unabhängig voneinander, dass sowohl die frühe Induktion einer milden Hypothermie von 34°C, als auch die zeitnahe und wiederholte Administration von Hyper-HES direkt nach experimenteller Auslösung einer Subarachnoidalblutung den intrakraniellen Druck reduzieren und den zerebralen Blutfluss in der ersten Phase des Krankheitsverlaufes positiv beeinflussen können. Obwohl weder die Hypothermie, noch die kolloidosmotische Therapie alleine in der Lage zu sein scheinen, das mögliche Auftreten einer auf die Blutung folgenden Hirnläsion vollständig aufzuhalten, lassen sich dennoch neuroprotektive Eigenschaften aus den Experimentalreihen ableiten. Da derzeit keine relevanten Kontraindikationen für eine Initiierung der beiden Verfahren in den Differentialdiagnosen zur SAB bekannt sind, könnten die kontrollierte Kühlung und die osmotische Hämodilution von Patienten mit diesem Krankheitsbild als tragende Therapien in der akuten Phase bis zur definitiven klinischen Versorgung als Erweiterung des kurativen Fensters eingesetzt werden.

Zusätzliche Fragestellungen, die sich während der Auswertung in unserer Arbeitsgruppe gestellt haben, beschäftigen sich in der Kühlungsphase vor allem damit, ob eine Zeit von 180 Minuten in Hypothermie ausreichend ist, um einen anhaltenden Schutz vor neuronalem Zellverlust zu gewährleisten oder dieser Effekt nur passager ist. Weiterhin bleibt noch zu klären, ob es ausschlaggebend ist, welche Methode neben der aktiven, extrakorporalen Kühlung zum schnellen, aber steuerbaren und im präklinischen Bereich anwendbaren Erreichen der Zieltemperatur verwendet werden sollte.

Im Bereich der osmotischen Therapie ist derzeit fraglich, ob eine Gesamtdosisanpassung von $> 4\text{ml/kg}$ Körpergewicht sinnvoll wäre, ebenso wie Wiederholungen der Administration im Verlauf oder Verkürzung der Applikationsintervalle.

Die pathophysiologischen Kaskaden in der akuten Phase der SAB sind multifaktoriell und sehr komplex. Dazu zählen u.a. lokal parakrine, systemisch kardiovaskuläre, inflammatorische und metabolische Faktoren [192].

Es ist anzunehmen, dass ein Therapieangriff an mehreren unterschiedlichen Punkten der Kaskade am erfolgsversprechendsten ist. Zu bedenken bleibt, dass eine Kombination von zwei effektiven Monotherapien nicht notwendigerweise einen additiven neuroprotektiven Nutzen nach sich ziehen muss. Mehrere Behandlungspfade in weitgehend unabhängiger Wirkweise untereinander werden wohl den größten Zusatznutzen erbringen können. Als unterstützende Therapieform wird die milde therapeutische Hypothermie schon länger diskutiert [184], wobei sich neben onkotisch wirksamen Medikamenten vor allem die Regulation von Stickstoffmonoxid-Donatoren als Partner anbieten würde, deren Wirksamkeit in experimentellen Studien bereits nachgewiesen werden konnte [129] [193]. Weiterhin kämen beispielsweise Modulationen der Thrombozytenadhäsion nach SAB und damit Einflüsse auf den zerebralen Blutfluss [195] sowie auf das Endothel selbst und die Basallamina [76] als kombinierbare Pfade in Betracht.

Insgesamt entsprechen sowohl die hypotherme Therapie als auch die osmotisch-wirksame Therapie mit Hydroxyethylstärke nach unseren Resultaten der primären Zielsetzung der Studie. Die Möglichkeit einer prinzipiell überall verfügbaren, kostengünstigen und gut steuerbaren Frühphasentherapie nach SAB ohne Kompromittierung der initialen Diagnostik und der klinischen Differentialdiagnosen scheint hier jeweils gegeben zu sein.

Literaturverzeichnis

- [1] Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., and Schweizer, T. A. 2010. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 41, 8, 36.
- [2] Alogna, A., Manninger, M., Schwarzl, M., Zirngast, B., Steendijk, P., Verderber, J., Zweiker, D., Maechler, H., Pieske, B. M., and Post, H. 2016. Inotropic Effects of Experimental Hyperthermia and Hypothermia on Left Ventricular Function in Pigs-Comparison With Dobutamine. *Critical care medicine* 44, 3, 67.
- [3] Andrews, P. J. D., Harris, B. A., and Murray, G. D. 2016. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 374, 14, 1385.
- [4] Andrews, P. J. D., Sinclair, H. L., Rodriguez, A., Harris, B. A., Battison, C. G., Rhodes, J. K. J., and Murray, G. D. 2015. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 373, 25, 2403–2412.
- [5] Auer, R. N., Wieloch, T., Olsson, Y., and Siesjo, B. K. 1984. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta neuropathologica* 64, 3, 177–191.
- [6] Ayer, R., Chen, W., Sugawara, T., Suzuki, H., and Zhang, J. H. 2010. Role of gap junctions in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Brain Res.* 1315, 150–158.
- [7] Badjatia, N., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Lee, K., Claassen, J., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2010. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery* 66, 4, 696.
- [8] Baethmann, A. and Kempfski, O. S. 1997. Pathophysiologie des Hirnodems. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 58, 1, 20–29.
- [9] Baharoglu, M. I., Germans, M. R., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Vermeulen, M., van Gijn, J., and Roos, Yvo B W E M. 2013. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews* 8, CD001245.
- [10] Baldwin, W. A., Kirsch, J. R., Hurn, P. D., Toung, W. S., and Traystman, R. J. 1991. Hypothermic cerebral reperfusion and recovery from ischemia. *The American journal of physiology* 261, 3 Pt 2, 81.
- [11] Bazan, N. G., Rodriguez de Turco, E B, and Allan, G. 1995. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression. *Journal of neurotrauma* 12, 5, 791–814.
- [12] Bederson, J. B., Germano, I. M., and Guarino, L. 1995. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 26, 6, 1086.
- [13] Bederson, J. B., Levy, A. L., Ding, W. H., Kahn, R., DiPerna, C. A., Jenkins, A. L. 3., and Vallabhajosyula, P. 1998. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42, 2, 352.
- [14] Bederson, J. B., Pitts, L. H., Tsuji, M., Nishimura, M. C., Davis, R. L., and Bartkowski, H. 1986. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 17, 3, 472–476.
- [15] Berger, L. and Hakim, A. M. 1989. Nimodipine prevents hyperglycemia-induced cerebral acidosis in middle cerebral artery occluded rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9, 1, 58–64.

- [16] Bermueller, C., Thal, S. C., Plesnila, N., Schmid-Elsaesser, R., Kreimeier, U., and Zausinger, S. 2006. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: a comparison between small volume resuscitation and mannitol. *Journal of the neurological sciences* 241, 1-2, 73–82.
- [17] Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G., and Smith, K. 2002. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 346, 8, 557–563.
- [18] Betz, A. L., Iannotti, F., and Hoff, J. T. 1989. Brain edema: a classification based on blood-brain barrier integrity. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews* 1, 2, 133–154.
- [19] BfArM. 2019. *Risikoinformationen Arzneimittel*. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/_functions/Risikoinfo-Box/AlleRisikoinfos_Filtersuche_Formular.html?resourceId=4632610&input_=4632614&pageLocale=de&oneOfTheseWords=hes&dateOfIssue_dt=&submit=Filtern.
- [20] Biller, J., Toffol, G. J., Kassell, N. F., Adams, H. P., JR, Beck, D. W., and Boarini, D. J. 1987. Spontaneous subarachnoid hemorrhage in young adults. *Neurosurgery* 21, 5, 664–667.
- [21] Black, K. L. and Hoff, J. T. 1985. Leukotrienes increase blood-brain barrier permeability following intraparenchymal injections in rats. *Annals of neurology* 18, 3, 349–351.
- [22] Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T., and Leach, A. 1994. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25, 7, 1342–1347.
- [23] Brown, R. D., JR and Broderick, J. P. 2014. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet. Neurology* 13, 4, 393–404.
- [24] Buckley, E. M., Patel, S. D., Miller, B. F., Franceschini, M. A., and Vannucci, S. J. 2015. In vivo Monitoring of Cerebral Hemodynamics in the Immature Rat: Effects of Hypoxia-Ischemia and Hypothermia. *Developmental neuroscience* 37, 4-5, 407–416.
- [25] Busch, E., Beaulieu, C., Crespigny, A. de, and Moseley, M. E. 1998. Diffusion MR imaging during acute subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 29, 10, 2155–2161.
- [26] Busija, D. W. and Leffler, C. W. 1987. Hypothermia reduces cerebral metabolic rate and cerebral blood flow in newborn pigs. *The American journal of physiology* 253, 4 Pt 2, 73.
- [27] Busto, R., Dietrich, W. D., Globus, M. Y., Valdés, I., Scheinberg, P., and Ginsberg, M. D. 1987. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 7, 6, 729–738.
- [28] Butler, W. E., Barker, F. G. 2., and Crowell, R. M. 1996. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis. *Neurosurgery* 38, 3, 506.
- [29] Cahill, J., Calvert, J. W., and Zhang, J. H. 2006. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26, 11, 1341–1353.
- [30] Carlsson, C., Hagerdal, M., and Siesjo, B. K. 1976. Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia. *Anesthesiology* 44, 1, 27–35.
- [31] Carpenter, D. A., Grubb, R. L., JR, Tempel, L. W., and Powers, W. J. 1991. Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow*

and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism 11, 5, 837–844.

- [32] Chaichana, K. L., Pradilla, G., Huang, J., and Tamargo, R. J. 2010. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery* 73, 1, 22–41.
- [33] Chalmers-Redman, R. M., Fraser, A. D., Ju, W. Y., Wadia, J., Tatton, N. A., and Tatton, W. G. 1997. Mechanisms of nerve cell death: apoptosis or necrosis after cerebral ischaemia. *International review of neurobiology* 40, 1–25.
- [34] Chappell, E. T., Moure, F. C., and Good, M. C. 2003. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 52, 3, 624.
- [35] Chen, J., Fredrickson, V., Ding, Y., Jiang, L., Luo, Y., and Ji, X. 2015. The effect of a microcatheter-based selective intra-arterial hypothermia on hemodynamic changes following transient cerebral ischemia. *Neurological research* 37, 3, 263–268.
- [36] Cheng, G., Sun, J., Wang, L., Shao, X., and Zhou, W. 2011. Effects of selective head cooling on cerebral blood flow and metabolism in newborn piglets after hypoxia-ischemia. *Early human development* 87, 2, 109–114.
- [37] Chiang, T., Messing, R. O., and Chou, W.-H. 2011. Mouse model of middle cerebral artery occlusion. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 48.
- [38] Choi, W., Kwon, S. C., Lee, W. J., Weon, Y. C., Choi, B., Lee, H., Park, E. S., and Ahn, R. 2017. Feasibility and Safety of Mild Therapeutic Hypothermia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. Prospective Pilot Study. *Journal of Korean medical science* 32, 8, 1337–1344.
- [39] Chowdhury, T., Dash, H. H., Cappellani, R. B., and Daya, J. 2013. Early brain injury and subarachnoid hemorrhage: Where are we at present? *Saudi journal of anaesthesia* 7, 2, 187–190.
- [40] Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2001. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. The Fisher scale revisited. *Stroke* 32, 9, 2012–2020.
- [41] Claassen, J., Carhuapoma, J. R., Kreiter, K. T., Du, E. Y., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2002. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 33, 5, 1225–1232.
- [42] Clifton, G. L., Jiang, J. Y., Lyeth, B. G., Jenkins, L. W., Hamm, R. J., and Hayes, R. L. 1991. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 11, 1, 114–121.
- [43] Connolly, E. S., JR, Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., and Vespa, P. 2012. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43, 6, 1711–1737.
- [44] Cooper, D. J., Nichol, A., and Presneill, J. 2016. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 374, 14, 1384.
- [45] Cooper, D. J., Nichol, A. D., Bailey, M., Bernard, S., Cameron, P. A., Pili-Floury, S., Forbes, A., Gantner, D., Higgins, A. M., Huet, O., Kasza, J., Murray, L., Newby, L., Presneill, J. J., Rashford, S., Rosenfeld, J. V., Stephenson, M., Vallance, S., Varma, D., Webb, S. A. R.,

- Trapani, T., and McArthur, C. 2018. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury. The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA*.
- [46] Cossu, G., Messerer, M., Oddo, M., and Daniel, R. T. 2014. To Look Beyond Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *BioMed research international* 2014.
- [47] Crompton, E. M., Lubomirova, I., Cotlarciuc, I., Han, T. S., Sharma, S. D., and Sharma, P. 2017. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients. *Critical care medicine* 45, 4, 575–583.
- [48] Cruickshank, A., Auld, P., Beetham, R., Burrows, G., Egner, W., Holbrook, I., Keir, G., Lewis, E., Patel, D., Watson, I., and White, P. 2008. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Annals of clinical biochemistry* 45, Pt 3, 238–244.
- [49] Dankbaar, J. W., Slooter, A. J., Rinkel, G. J., and Schaaf, Irene C van der. 2010. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical care (London, England)* 14, 1, R23.
- [50] d'Avella, D., Ciccarello, R., Zuccarello, M., Albiero, F., Romano, A., Angileri, F. F., Salpietro, F. M., and Tomasello, F. 1996. Brain energy metabolism in the acute stage of experimental subarachnoid haemorrhage: local changes in cerebral glucose utilization. *Acta neurochirurgica* 138, 6, 737.
- [51] del Zoppo, G. J. and Hallenbeck, J. M. 2000. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thrombosis research* 98, 3, 73–81.
- [52] Deruty, R., Pelissou-Guyotat, I., Mottolese, C., Amat, D., and Bogнар, L. 1995. Level of consciousness and age as prognostic factors in aneurysmal SAH. *Acta neurochirurgica* 132, 1-3, 1–8.
- [53] Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. 2015. *S2 LL SHT Erwachsene*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001l_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf.
- [54] Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. 2017. *S3 LL Polytrauma*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf.
- [55] Diringer, M. N. and Zazulia, A. R. 2004. Osmotic therapy. Fact and fiction. *Neurocrit Care* 1, 2, 219–233.
- [56] Dirnagl, U., Kaplan, B., Jacewicz, M., and Pulsinelli, W. 1989. Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9, 5, 589–596.
- [57] Donaldson, J. W. and Pritz, M. B. 2001. Myocardial stunning secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surgical neurology* 55, 1, 12.
- [58] Dorhout Mees, S. M., Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A., van den Bergh, W M, Vermeulen, M., and van Gijn, J. 2007. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD000277.
- [59] Dreier, J. P. 2011. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature medicine* 17, 4, 439–447.
- [60] Ducros, A. and Boussier, M.-G. 2009. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Practical neurology* 9, 5, 256–267.

- [61] Durnford, A., Dunbar, J., Galea, J., Bulters, D., Nicoll, J. A. R., Boche, D., and Galea, I. 2015. Haemoglobin scavenging after subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica. Supplement* 120, 51–54.
- [62] Edlow, J. A. and Caplan, L. R. 2000. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine* 342, 1, 29–36.
- [63] Eisenhut, M. 2014. Vasospasm in cerebral inflammation. *International journal of inflammation* 2014, 509707.
- [64] 2015. *ERC-Leitlinien 2015: Kardiopulmonale Reanimation. = Guidelines for resuscitation 2015: cardiopulmonary resuscitation*. Notfall + Rettungsmedizin Band 18, Heft 8. SpringerMedizin, Heidelberg.
- [65] Etminan, N. 2015. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage--status quo and perspective. *Translational stroke research* 6, 3, 167–170.
- [66] Etminan, N., Chang, H.-S., Hackenberg, K., Rooij, N. K. de, Vergouwen, M. D. I., Rinkel, G. J. E., and Algra, A. 2019. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*.
- [67] Eyre, J. A., Essex, T. J., Flecknell, P. A., Bartholomew, P. H., and Sinclair, J. I. 1988. A comparison of measurements of cerebral blood flow in the rabbit using laser Doppler spectroscopy and radionuclide labelled microspheres. *Clinical physics and physiological measurement : an official journal of the Hospital Physicists' Association, Deutsche Gesellschaft fur Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics* 9, 1, 65–74.
- [68] Fantin, R. *Einsatz der präklinischen milden Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand durch die Notarztstandorte Baden-Württembergs*.
- [69] Feigin, V. L., Lawes, C. M. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., and Parag, V. 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet. Neurology* 8, 4, 355–369.
- [70] Feigin, V. L., Rinkel, G. J. E., Lawes, C. M. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J., and Anderson, C. S. 2005. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 36, 12, 2773–2780.
- [71] Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Pavlicova, M., Huddleston, D., Kreiter, K. T., Ostapkovich, N. D., Kowalski, R. G., Parra, A., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2007. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 68, 13, 1013–1019.
- [72] Fisher, C. M., Kistler, J. P., and Davis, J. M. 1980. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6, 1, 1–9.
- [73] Foley, P. L., Takenaka, K., Kassell, N. F., and Lee, K. S. 1994. Cytotoxic effects of bloody cerebrospinal fluid on cerebral endothelial cells in culture. *Journal of neurosurgery* 81, 1, 87–92.
- [74] Friedman, J. A., Pichelmann, M. A., Piepgras, D. G., McIver, J. I., Toussaint, L. G., McClelland, R. L., Nichols, D. A., Meyer, F. B., Atkinson, J. L. D., and Wijidicks, E. F. M. 2003. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 52, 5, 1025-31; discussion 1031-2.

- [75] Friedrich, B. *Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation nach experimenteller Subarachnoidalblutung bei der Maus*. Univ., Diss.--München, 2010.
- [76] Friedrich, V., Flores, R., Muller, A., and Sehba, F. A. 2010. Escape of intraluminal platelets into brain parenchyma after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience* 165, 3, 968–975.
- [77] Friedrich, V., Flores, R., and Sehba, F. A. 2012. Cell death starts early after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience letters* 512, 1, 6–11.
- [78] Frontera, J. A., Ahmed, W., Zach, V., Jovine, M., Tanenbaum, L., Sehba, F., Patel, A., Bederson, J. B., and Gordon, E. 2015. Acute ischaemia after subarachnoid haemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86, 1, 71–78.
- [79] Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2009. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage. What is the most clinically relevant definition? *Stroke; a journal of cerebral circulation* 40, 6, 1963–1968.
- [80] Frontera, J. A., Parra, A., Shimbo, D., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Peter, P., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Rincon, F., Badjatia, N., Naidech, A., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2008. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 26, 1, 71–78.
- [81] Frontera, J. A., Provencio, J. J., Sehba, F. A., McIntyre, T. M., Nowacki, A. S., Gordon, E., Weimer, J. M., and Aledort, L. 2017. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care* 26, 1, 48–57.
- [82] Frykholm, P., Andersson, J. L. R., Langstrom, B., Persson, L., and Enblad, P. 2004. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. *Acta neurologica Scandinavica* 109, 1, 25–32.
- [83] Garbuzova-Davis, S., Rodrigues, M. C. O., Hernandez-Ontiveros, D. G., Tajiri, N., Frisina-Deyo, A., Boffeli, S. M., Abraham, J. V., Pabon, M., Wagner, A., Ishikawa, H., Shinozuka, K., Haller, E., Sanberg, P. R., Kaneko, Y., and Borlongan, C. V. 2013. Blood-brain barrier alterations provide evidence of subacute diaschisis in an ischemic stroke rat model. *PLoS one* 8, 5, e63553.
- [84] Gascon, P., Ley, T. J., Toltzis, R. J., and Bonow, R. O. 1983. Spontaneous subarachnoid hemorrhage simulating acute transmural myocardial infarction. *American heart journal* 105, 3, 511–513.
- [85] Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. 2015. *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998. Sterbefälle SAB in DEU 2015)*.
- [86] Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. 2015. *Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gesamtfälle Zerebrovaskuläre Krankheiten in DEU 2015*.
- [87] Geurts, M., Petersson, J., Brizzi, M., Olsson-Hau, S., Luijckx, G.-J., Algra, A., Dippel, D. W. J., Kappelle, L. J., and van der Worp, H. Bart. 2017. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): A Multicenter, Open, Randomized, Phase II, Clinical Trial. *Stroke* 48, 1, 219–221.
- [88] Graff-Radford, N. R., Torner, J., Adams, H. P., JR, and Kassell, N. F. 1989. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Archives of neurology* 46, 7, 744–752.
- [89] Greenberg, M. S., Ed. 2016. *Handbook of neurosurgery*. Thieme, New York, Stuttgart, Delhi, Rio de Janeiro.

- [90] Greving, J. P., Wermer, M. J. H., Brown, R. D., JR, Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J. C., Nakayama, T., Rinkel, G. J. E., and Algra, A. 2014. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet. Neurology* 13, 1, 59–66.
- [91] Grote, E. and Hassler, W. 1988. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 22, 4, 654–661.
- [92] Hartings, J. A., Watanabe, T., Bullock, M. R., Okonkwo, D. O., Fabricius, M., Woitzik, J., Dreier, J. P., Puccio, A., Shutter, L. A., Pahl, C., and Strong, A. J. 2011. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain : a journal of neurology* 134, Pt 5, 1529–1540.
- [93] Hasan, D., Vermeulen, M., Wijdicks, E. F., Hijdra, A., and van Gijn, J. 1989. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 20, 6, 747–753.
- [94] Himmelseher, S. 2007. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Current opinion in anaesthesiology* 20, 5, 414–426.
- [95] Hintzenstern, U. v., Ed. 2017. *Notarzt-Leitfaden*. German Medical Collection 58. Elsevier, München, Deutschland.
- [96] Hoffman, W. E. and Thomas, C. 1996. Effects of graded hypothermia on outcome from brain ischemia. *Neurological research* 18, 2, 185–189.
- [97] Hoffman, W. E., Wheeler, P., Edelman, G., Charbel, F. T., Torres, N. J., and Ausman, J. I. 2000. Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 92, 2, 442–446.
- [98] Höllig, A., Weinandy, A., Nolte, K., Clusmann, H., Rossaint, R., and Coburn, M. 2015. Experimental subarachnoid hemorrhage in rats: comparison of two endovascular perforation techniques with respect to success rate, confounding pathologies and early hippocampal tissue lesion pattern. *PLoS ONE* 10, 4, e0123398.
- [99] Hunt, W. E. and Hess, R. M. 1968. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery* 28, 1, 14–20.
- [100] Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., and Bonita, R. 2000. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 31, 5, 1054–1061.
- [101] Ishibashi, T., Murayama, Y., Urashima, M., Saguchi, T., Ebara, M., Arakawa, H., Irie, K., Takao, H., and Abe, T. 2009. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* 40, 1, 313–316.
- [102] Jacob, M., Fellahi, J.-L., Chappell, D., and Kurz, A. 2014. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Critical care (London, England)* 18, 6, 656.
- [103] Jenkins, L. W., DeWitt, D. S., Johnston, W. E., Davis, K. L., and Prough, D. S. 2001. Intraischemic mild hypothermia increases hippocampal CA1 blood flow during forebrain ischemia. *Brain research* 890, 1, 1–10.
- [104] Jiang, Q., Chopp, M., Zhang, Z. G., Helpert, J. A., Ordidge, R. J., Ewing, J., Jiang, P., and Marchese, B. A. 1994. The effect of hypothermia on transient focal ischemia in rat brain evaluated by diffusion- and perfusion-weighted NMR imaging. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 14, 5, 732–741.
- [105] Jin, G., DeMoya, M. A., Duggan, M., Knightly, T., Mejaddam, A. Y., Hwabejire, J., Lu, J., Smith, W. M., Kasotakis, G., Velmahos, G. C., Socrate, S., and Alam, H. B. 2012. Traumatic

- brain injury and hemorrhagic shock: evaluation of different resuscitation strategies in a large animal model of combined insults. *Shock (Augusta, Ga.)* 38, 1, 49–56.
- [106] Johnston, I. H. and Rowan, J. O. 1974. Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 3. Venous outflow tract pressures and vascular resistances in experimental intracranial hypertension. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 37, 4, 392–402.
- [107] Joosten, A., Delaporte, A., Mortier, J., Ickx, B., van Obbergh, L., Vincent, J.-L., Cannesson, M., Rinehart, J., and van der Linden, P. 2019. Long-term Impact of Crystalloid versus Colloid Solutions on Renal Function and Disability-free Survival after Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 130, 2, 227–236.
- [108] Joseph, M., Ziadi, S., Nates, J., Dannenbaum, M., and Malkoff, M. 2003. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 53, 5, 1044.
- [109] Kamiya, K., Kuyama, H., and Symon, L. 1983. An experimental study of the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 59, 6, 917–924.
- [110] Kancir, A. S. P., Johansen, J. K., Ekeloef, N. P., and Pedersen, E. B. 2015. The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia* 120, 3, 608–618.
- [111] Kassell, N. F., Torner, J. C., Haley, E. C., JR, Jane, J. A., Adams, H. P., and Kongable, G. L. 1990. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *Journal of neurosurgery* 73, 1, 18–36.
- [112] Katz, L., Ebmeyer, U., Safar, P., Radovsky, A., and Neumar, R. 1995. Outcome model of asphyxial cardiac arrest in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 15, 6, 1032–1039.
- [113] Keep, R. F., Andjelkovic, A. V., Stamatovic, S. M., Shakui, P., and Ennis, S. R. 2005. Ischemia-induced endothelial cell dysfunction. *Acta neurochirurgica. Supplement* 95, 399–402.
- [114] Kieninger, M., Unbekannt, D., Schneiker, A., Sinner, B., Bele, S., and Prasser, C. 2016. Effect of Hydroxyethyl Starch Solution on Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care*.
- [115] Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth, W. T., Olsufka, M., and Cobb, L. A. 2014. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest. A randomized clinical trial. *JAMA* 311, 1, 45–52.
- [116] Klatzo, I. 1994. Evolution of brain edema concepts. *Acta neurochirurgica. Supplementum* 60, 3–6.
- [117] Kloner, R. A., Hale, S. L., Dai, W., and Shi, J. 2017. Cardioprotection. Where to from here? *Cardiovascular drugs and therapy* 31, 1, 53–61.
- [118] Kolominsky-Rabas, P. L., Sarti, C., Heuschmann, P. U., Graf, C., Siemonsen, S., Neundoerfer, B., Katalinic, A., Lang, E., Gassmann, K. G., and Stockert, T. R. von. 1998. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project

- (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29, 12, 2501–2506.
- [119] Kunze, E., Stetter, C., Willner, N., Koehler, S., Kilgenstein, C., Ernestus, R.-I., Kranke, P., Muellenbach, R. M., and Westermaier, T. 2016. Effects of Fluid Treatment With Hydroxyethyl Starch on Renal Function in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 28, 3, 187–194.
- [120] Kuramatsu, J. B., Kollmar, R., Gerner, S. T., Madzar, D., Pisarcikova, A., Staykov, D., Kloska, S. P., Doerfler, A., Eyupoglu, I. Y., Schwab, S., and Huttner, H. B. 2015. Is Hypothermia Helpful in Severe Subarachnoid Hemorrhage? An Exploratory Study on Macro Vascular Spasm, Delayed Cerebral Infarction and Functional Outcome after Prolonged Hypothermia. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 40, 5-6, 228–235.
- [121] Lackner, P., Vahmjanin, A., Hu, Q., Krafft, P. R., Rolland, W., and Zhang, J. H. 2013. Chronic hydrocephalus after experimental subarachnoid hemorrhage. *PLoS ONE* 8, 7, e69571.
- [122] Lanfermann, H., Gross-Fengels, W., and Steinbrich, W. 1989. Diagnosis of intracerebral aneurysms. *Rontgen-Blatter; Zeitschrift fur Rontgen-Technik und medizinisch-wissenschaftliche Photographie* 42, 8, 352–358.
- [123] Langeron, O., Doelberg, M., Ang, E. T., Bonnet, F., Capdevila, X., and Coriat, P. 2001. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesthesia and analgesia* 92, 4, 855–862.
- [124] Lazaridis, C. 2016. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 374, 14, 1384.
- [125] Le Roux, A. A. and Wallace, M. C. 2010. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery clinics of North America* 21, 2, 235–246.
- [126] Li, T., Li, J., Li, H., Xia, Z., Shi, X., Li, X., and Liu, Y. 2014. Effects of hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch solution on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage and its mechanism. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 26, 8, 589–593.
- [127] Liang, H., Yang, C.-X., Li, H., Wen, X.-J., Zhou, Q.-L., and Gu, M.-N. 2010. The effects of preloading infusion with hydroxyethyl starch 200/0.5 or 130/0.4 solution on hypercoagulability and excessive platelet activation of patients with colon cancer. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 21, 5, 406–413.
- [128] Lilla, N., Fullgraf, H., Stetter, C., Kohler, S., Ernestus, R.-I., and Westermaier, T. 2017. First Description of Reduced Pyruvate Dehydrogenase Enzyme Activity Following Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Frontiers in neuroscience* 11, 37.
- [129] Lilla, N., Hartmann, J., Koehler, S., Ernestus, R.-I., and Westermaier, T. 2016. Early NO-donor treatment improves acute perfusion deficit and brain damage after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of the neurological sciences* 370, 312–319.
- [130] Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A., and van Gijn, J. 1998. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 65, 5, 791–793.
- [131] Lotz, C. and Kehl, F. 2015. Volatile anesthetic-induced cardiac protection. Molecular mechanisms, clinical aspects, and interactions with nonvolatile agents. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 29, 3, 749–760.

- [132] MacLellan, C. L., Clark, D. L., Silasi, G., and Colbourne, F. 2009. Use of prolonged hypothermia to treat ischemic and hemorrhagic stroke. *J. Neurotrauma* 26, 3, 313–323.
- [133] Matsuda, M., Shiino, A., and Handa, J. 1990. Sequential changes of cerebral blood flow after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica* 105, 3-4, 98–106.
- [134] McBride, D., Hosgood, G. L., Mansfield, C. S., and Smart, L. 2013. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 and 200/0.5 solutions on canine platelet function in vitro. *American journal of veterinary research* 74, 8, 1133–1137.
- [135] McBride, D., Rasis, A. L., Hosgood, G., and Smart, L. 2017. Hydroxyethyl starch 130/0.4 compared with 0.9% NaCl administered to greyhounds with haemorrhagic shock. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 44, 3, 444–451.
- [136] Middleton, K., Esselman, P., and Lim, P. C. 2012. Terson syndrome: an underrecognized cause of reversible vision loss in patients with subarachnoid hemorrhage. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 91, 3, 271–274.
- [137] 2002. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 346, 8, 549–556.
- [138] Mizzi, A., Tran, T., Karlnoski, R., Anderson, A., Mangar, D., and Camporesi, E. M. 2011. Voluven, a new colloid solution. *Anesthesiology clinics* 29, 3, 547–555.
- [139] Mocco, J., Prickett, C. S., Komotar, R. J., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2007. Potential mechanisms and clinical significance of global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical focus* 22, 5, E7.
- [140] Momi, J., Tang, C. M., Abcar, A. C., Kujubu, D. A., and Sim, J. J. 2010. Hyponatremia—what is cerebral salt wasting? *The Permanente journal* 14, 2, 62–65.
- [141] Morikawa, E., Ginsberg, M. D., Dietrich, W. D., Duncan, R. C., Kraydieh, S., Globus, M. Y., and Busto, R. 1992. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 12, 3, 380–389.
- [142] Morita-Fujimura, Y., Fujimura, M., Gasche, Y., Copin, J. C., and Chan, P. H. 2000. Overexpression of copper and zinc superoxide dismutase in transgenic mice prevents the induction and activation of matrix metalloproteinases after cold injury-induced brain trauma. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20, 1, 130–138.
- [143] Mrozek, S., Vardon, F., and Geeraerts, T. 2012. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract* 2012, 989487.
- [144] Murthy, S. B., Shah, S., Rao, C. P. V., Bershad, E. M., and Suarez, J. I. 2015. Neurogenic Stunned Myocardium Following Acute Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Practical Considerations. *Journal of intensive care medicine* 30, 6, 318–325.
- [145] Myburgh, J. A., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Cass, A., Gattas, D., Glass, P., Lipman, J., Liu, B., McArthur, C., McGuinness, S., Rajbhandari, D., Taylor, C. B., and Webb, S. A. R. 2012. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine* 367, 20, 1901–1911.
- [146] Naidech, A. M., Janjua, N., Kreiter, K. T., Ostapkovich, N. D., Fitzsimmons, B.-F., Parra, A., Commichau, C., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2005. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Archives of neurology* 62, 3, 410–416.

- [147] Nakagawa, Y., Fujimoto, N., Matsumoto, K., and Cervos-Navarro, J. 1990. Morphological changes in acute cerebral ischemia after occlusion and reperfusion in the rat. *Advances in neurology* 52, 21–27.
- [148] Nehls, D. G., Flom, R. A., Carter, L. P., and Spetzler, R. F. 1985. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *Journal of neurosurgery* 63, 3, 342–348.
- [149] Nemoto, E. M., Klementavicius, R., Melick, J. A., and Yonas, H. 1996. Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) by mild hypothermia compared with thiopental. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 8, 1, 52–59.
- [150] Nichol, A., Gantner, D., Presneill, J., Murray, L., Trapani, T., Bernard, S., Cameron, P., Capellier, G., Forbes, A., McArthur, C., Newby, L., Rashford, S., Rosenfeld, J. V., Smith, T., Stephenson, M., Varma, D., Walker, T., Webb, S., and Cooper, D. J. 2015. Protocol for a multicentre randomised controlled trial of early and sustained prophylactic hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 17, 2, 92–100.
- [151] Niermann, H., Amiry-Moghaddam, M., Holthoff, K., Witte, O. W., and Ottersen, O. P. 2001. A novel role of vasopressin in the brain. Modulation of activity-dependent water flux in the neocortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21, 9, 3045–3051.
- [152] Nolan, J. P., Soar, J., Cariou, A., Cronberg, T., Moolaert, V. R. M., Deakin, C. D., Bottiger, B. W., Friberg, H., Sunde, K., and Sandroni, C. 2015. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95, 202–222.
- [153] Nornes, H. 1978. Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage. *Acta neurochirurgica* 41, 1-3, 39–48.
- [154] Oertel, M. F., Schwedler, M., Stein, M., Wachter, D., Scharbrodt, W., Schmidinger, A., and Boker, D.-K. 2007. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 14, 10, 948–954.
- [155] Okubo, S., Strahle, J., Keep, R. F., Hua, Y., and Xi, G. 2013. Subarachnoid hemorrhage-induced hydrocephalus in rats. *Stroke* 44, 2, 547–550.
- [156] O'Leary, R., Hutchinson, P. J. A., and Menon, D. 2016. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine* 374, 14, 1383–1384.
- [157] Ordy, J. M., Wengenack, T. M., Bialobok, P., Coleman, P. D., Rodier, P., Baggs, R. B., Dunlap, W. P., and Kates, B. 1993. Selective vulnerability and early progression of hippocampal CA1 pyramidal cell degeneration and GFAP-positive astrocyte reactivity in the rat four-vessel occlusion model of transient global ischemia. *Experimental neurology* 119, 1, 128–139.
- [158] Orz, Y. and AlYamany, M. 2015. The impact of size and location on rupture of intracranial aneurysms. *Asian journal of neurosurgery* 10, 1, 26–31.
- [159] Ostrowski, R. P., Colohan, A. R., and Zhang, J. H. 2006. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurological research* 28, 4, 399–414.
- [160] Ouchi, T., Ochiai, R., Takeda, J., Tsukada, H., and Kakiuchi, T. 2006. Combined effects of propofol and mild hypothermia on cerebral metabolism and blood flow in rhesus monkey: a positron emission tomography study. *Journal of anesthesia* 20, 3, 208–214.

- [161] Oury, T. D., Piantadosi, C. A., and Crapo, J. D. 1993. Cold-induced brain edema in mice. Involvement of extracellular superoxide dismutase and nitric oxide. *The Journal of biological chemistry* 268, 21, 15394–15398.
- [162] Palmers, P.-J., Ameloot, K., Hiltrop, N., Timmermans, P., Ferdinande, B., and Sinnaeve, P. 2014. Therapeutische hypothermie: meer dan neuroprotectief. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 158, A7565.
- [163] Palmers, P.-J., Hiltrop, N., Ameloot, K., Timmermans, P., Ferdinande, B., Sinnaeve, P., Nieuwendijk, R., and Malbrain, Manu L N G. 2015. From therapeutic hypothermia towards targeted temperature management: a decade of evolution. *Anaesthesiology intensive therapy* 47, 2, 156–161.
- [164] Paulson, O. B., Strandgaard, S., and Edvinsson, L. 1990. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews* 2, 2, 161–192.
- [165] Paxinos, G. and Watson, C. 2007. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press/Elsevier, Amsterdam, Boston.
- [166] Perner, A., Haase, N., Guttormsen, A. B., Tenhunen, J., Klemenzson, G., Aneman, A., Madsen, K. R., Moller, M. H., Elkjaer, J. M., Poulsen, L. M., Bendtsen, A., Winding, R., Steensen, M., Berezowicz, P., Soe-Jensen, P., Bestle, M., Strand, K., Wiis, J., White, J. O., Thornberg, K. J., Quist, L., Nielsen, J., Andersen, L. H., Holst, L. B., Thormar, K., Kjaeldgaard, A.-L., Fabritius, M. L., Mondrup, F., Pott, F. C., Moller, T. P., Winkel, P., and Wetterslev, J. 2012. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 367, 2, 124–134.
- [167] Perner, A., Haase, N., Winkel, P., Guttormsen, A. B., Tenhunen, J., Klemenzson, G., Muller, R. G., Aneman, A., and Wetterslev, J. 2014. Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate. *Intensive care medicine* 40, 7, 927–934.
- [168] Plesnila, N., Schulz, J., Stoffel, M., Eriskat, J., Pruneau, D., and Baethmann, A. 2001. Role of bradykinin B2 receptors in the formation of vasogenic brain edema in rats. *Journal of neurotrauma* 18, 10, 1049–1058.
- [169] Pluta, R. M., Hansen-Schwartz, J., Dreier, J., Vajkoczy, P., Macdonald, R. L., Nishizawa, S., Kasuya, H., Wellman, G., Keller, E., Zauner, A., Dorsch, N., Clark, J., Ono, S., Kiris, T., Leroux, P., and Zhang, J. H. 2009. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurological research* 31, 2, 151–158.
- [170] Prof. Dr. Helmuth Steinmetz, Frankfurt am Main. 2012. *Subarachnoidalblutung (SAB). Entwicklungsstufe: S1*.
- [171] Prof. Dr. Helmuth Steinmetz, Klinik für Neurologie, J. W.-Goethe-Universität Frankfurt am Main. 2012. *S1Leitlinie_Subarachnoidalblutung_2012*.
- [172] Pulsinelli, W. A., Brierley, J. B., and Plum, F. 1982. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Annals of neurology* 11, 5, 491–498.
- [173] Qureshi, A. I. and Suarez, J. I. 2000. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Critical care medicine* 28, 9, 3301–3313.
- [174] Rahman, M., Smietana, J., Hauck, E., Hoh, B., Hopkins, N., Siddiqui, A., Levy, E. I., Meng, H., and Mocco, J. 2010. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke* 41, 5, 916–920.
- [175] Rasmussen, G., Hauerberg, J., Waldemar, G., Gjerris, F., and Juhler, M. 1992. Cerebral blood flow autoregulation in experimental subarachnoid haemorrhage in rat. *Acta neurochirurgica* 119, 1-4, 128–133.

- [176] Rhoton, A. L., JR. 1980. Anatomy of saccular aneurysms. *Surgical neurology* 14, 1, 59–66.
- [177] Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A., and van Gijn, J. 2004. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4, CD000483.
- [178] Roos, Y B W E M, Rinkel, G. J. E., Vermeulen, M., Algra, A., and van Gijn, J. 2003. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2, CD001245.
- [179] Rowland, M. J., Hadjipavlou, G., Kelly, M., Westbrook, J., and Pattinson, K. T. S. 2012. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British journal of anaesthesia* 109, 3, 315–329.
- [180] Rojl, G., Fuchtemeier, M., Leithner, C., Megow, D., Offenhauser, N., Steinbrink, J., Kohl-Bareis, M., Dirnagl, U., and Lindauer, U. 2008. Hypothermia effects on neurovascular coupling and cerebral metabolic rate of oxygen. *NeuroImage* 40, 4, 1523–1532.
- [181] Sarrafzadeh, A. S., Kaisers, U., and Boemke, W. 2007. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Significance and complications. *Der Anaesthetist* 56, 9, 957.
- [182] Schievink, W. I. 1997. Intracranial aneurysms. *The New England journal of medicine* 336, 1, 28–40.
- [183] Schievink, W. I., Torres, V. E., Piepgras, D. G., and Wiebers, D. O. 1992. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 3, 1, 88–95.
- [184] Schmid-Elsaesser, R., Hungerhuber, E., Zausinger, S., Baethmann, A., and Reulen, H. J. 1999. Combination drug therapy and mild hypothermia: a promising treatment strategy for reversible, focal cerebral ischemia. *Stroke* 30, 9, 1891–1899.
- [185] Scholler, K., Trinkl, A., Klopotoski, M., Thal, S. C., Plesnila, N., Trabold, R., Hamann, G. F., Schmid-Elsaesser, R., and Zausinger, S. 2007. Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain research* 1142, 237–246.
- [186] Scholler, K., Zausinger, S., Baethmann, A., and Schmid-Elsaesser, R. 2004. Neuroprotection in ischemic stroke--combination drug therapy and mild hypothermia in a rat model of permanent focal cerebral ischemia. *Brain research* 1023, 2, 272–278.
- [187] Schubert, G. A., Poli, S., Mendelowitsch, A., Schilling, L., and Thomé, C. 2008. Hypothermia reduces early hypoperfusion and metabolic alterations during the acute phase of massive subarachnoid hemorrhage: a laser-Doppler-flowmetry and microdialysis study in rats. *Journal of neurotrauma* 25, 5, 539–548.
- [188] Schubert, G. A., Poli, S., Schilling, L., Heiland, S., and Thomé, C. 2008. Hypothermia reduces cytotoxic edema and metabolic alterations during the acute phase of massive SAH: a diffusion-weighted imaging and spectroscopy study in rats. *Journal of neurotrauma* 25, 7, 841–852.
- [189] Schubert, G. A., Seiz, M., Hegewald, A. A., Manville, J., and Thomé, C. 2009. Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *Journal of neurotrauma* 26, 12, 2225–2231.
- [190] Schubert, G. A., Seiz, M., Hegewald, A. A., Manville, J., and Thomé, C. 2011. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica. Supplement* 110, Pt 1, 35–38.

- [191] Schubert, G. A. and Thome, C. 2008. Cerebral blood flow changes in acute subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 13, 1594–1603.
- [192] Sehba, F. A. and Bederson, J. B. 2006. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurological research* 28, 4, 381–398.
- [193] Sehba, F. A., Ding, W. H., Chereshevnev, I., and Bederson, J. B. 1999. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30, 9, 1955–1961.
- [194] Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M., and Zhang, J. H. 2012. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in neurobiology* 97, 1, 14–37.
- [195] Sehba, F. A., Mostafa, G., Friedrich, V., and Bederson, J. B. 2005. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 102, 6, 1094–1100.
- [196] Sehba, F. A., Mostafa, G., Knopman, J., Friedrich, V., JR, and Bederson, J. B. 2004. Acute alterations in microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 101, 4, 633–640.
- [197] Sehba, F. A., Pluta, R. M., and Zhang, J. H. 2011. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Molecular neurobiology* 43, 1, 27–40.
- [198] Sehba, F. A., Schwartz, A. Y., Chereshevnev, I., and Bederson, J. B. 2000. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20, 3, 604–611.
- [199] Sercombe, R., Dinh, Y. R. T., and Gomis, P. 2002. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Japanese journal of pharmacology* 88, 3, 227–249.
- [200] Sessler, D. I. 2016. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet (London, England)* 387, 10038, 2655–2664.
- [201] Siasios, I., Kapsalaki, E. Z., and Fountas, K. N. 2013. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurology research international* 2013, 571328.
- [202] Siesjo, B. K. 2008. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. (1992). *Journal of neurosurgery* 108, 3, 616–631.
- [203] Soar, J., Callaway, C. W., Aibiki, M., Böttiger, B. W., Brooks, S. C., Deakin, C. D., Donnino, M. W., Drajer, S., Kloeck, W., Morley, P. T., Morrison, L. J., Neumar, R. W., Nicholson, T. C., Nolan, J. P., Okada, K., O'Neil, B. J., Paiva, E. F., Parr, M. J., Wang, T.-L., and Witt, J. 2015. Part 4. Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 95, e71-120.
- [204] Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M., and Kikuchi, H. 2010. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke* 41, 9, 1969–1977.
- [205] Sossdorf, M., Marx, S., Schaarschmidt, B., Otto, G. P., Claus, R. A., Reinhart, K., Hartog, C. S., and Lösche, W. 2009. HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Critical care (London, England)* 13, 6, R208.
- [206] Spitzer, D., Spitzer, N. J., Deininger, M., Wirtz, C. R., Konig, R., Burster, T., and Kapapa, T. 2017. Activation of Cytotoxic Natural Killer Cells After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery*.

- [207] Suarez, J. I. 2004. Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleveland Clinic journal of medicine* 71 Suppl 1, S9-13.
- [208] Takenaka, K., Kassell, N. F., Foley, P. L., and Lee, K. S. 1993. Oxyhemoglobin-induced cytotoxicity and arachidonic acid release in cultured bovine endothelial cells. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 24, 6, 839.
- [209] Tanno, Y., Homma, M., Oinuma, M., Kodama, N., and Ymamoto, T. 2007. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *Journal of the neurological sciences* 258, 1-2, 11–16.
- [210] Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., and Villiers, J. C. de. 1988. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51, 11, 1457.
- [211] Temes, R. E., Tessitore, E., Schmidt, J. M., Naidech, A. M., Fernandez, A., Ostapkovich, N. D., Frontera, J. A., Wartenberg, K. E., Di Tullio, M. R., Badjatia, N., Connolly, E. S., Mayer, S. A., and Parra, A. 2010. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* 13, 3, 359–365.
- [212] ter Berg, H. W., Bijlsma, J. B., Veiga Pires, J. A., Ludwig, J. W., van der Heiden, C., Tulleken, C. A., and Willemsse, J. 1986. Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. *Archives of neurology* 43, 1, 30–33.
- [213] Teunissen, L. L., Rinkel, G. J., Algra, A., and van Gijn, J. 1996. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 27, 3, 544–549.
- [214] Thal, S. C., Mebmer, K., Schmid-Elsaesser, R., and Zausinger, S. 2008. Neurological impairment in rats after subarachnoid hemorrhage--a comparison of functional tests. *Journal of the neurological sciences* 268, 1-2, 150–159.
- [215] Thampatty, B. P., Sherwood, P. R., Gallek, M. J., Crago, E. A., Ren, D., Hricik, A. J., Kuo, C.-W. J., Klamerus, M. M., Alexander, S. A., Bender, C. M., Hoffman, L. A., Horowitz, M. B., Kassam, A. B., and Poloyac, S. M. 2011. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Neurocritical care* 15, 1, 19–27.
- [216] Thomas, S., Herrmann, B., Samii, M., and Brinker, T. 2008. Experimental subarachnoid hemorrhage in the rat: influences of nimodipine. *Acta neurochirurgica. Supplement* 102, 377–379.
- [217] Thomé, C., Schubert, G. A., and Schilling, L. 2005. Hypothermia as a neuroprotective strategy in subarachnoid hemorrhage: a pathophysiological review focusing on the acute phase. *Neurological research* 27, 3, 229–237.
- [218] Todd, M. M., Hindman, B. J., Clarke, W. R., and Torner, J. C. 2005. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *The New England journal of medicine* 352, 2, 135–145.
- [219] Togashi, K., Joffe, A. M., Sekhar, L., Kim, L., Lam, A., Yanez, D., Broeckel-Elrod, J. A., Moore, A., Deem, S., Khandelwal, N., Souter, M. J., and Treggiari, M. M. 2015. Randomized pilot trial of intensive management of blood pressure or volume expansion in subarachnoid hemorrhage (IMPROVES). *Neurosurgery* 76, 2, 125.
- [220] Torok, E., Klopotoski, M., Trabold, R., Thal, S. C., Plesnila, N., and Scholler, K. 2009. Mild hypothermia (33 degrees C) reduces intracranial hypertension and improves functional outcome after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosurgery* 65, 2, 352.

- [221] Trojanowski, T. 2008. How intracranial aneurysm rupture damages the brain. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 14 Suppl 1, 9–12.
- [222] Uhl, E., Lehmeberg, J., Steiger, H.-J., and Messmer, K. 2003. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 52, 6, 1307.
- [223] van Asch, C J J, van der Schaaf, I C, and Rinkel, G. J. E. 2010. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR. American journal of neuroradiology* 31, 1, 67–70.
- [224] van Gijn, J., Kerr, R. S., and Rinkel, G. J. E. 2007. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)* 369, 9558, 306–318.
- [225] Veelken, J. A., Laing, R. J., and Jakubowski, J. 1995. The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 26, 7, 1279.
- [226] Venti, M. 2012. Subarachnoid and intraventricular hemorrhage. *Frontiers of neurology and neuroscience* 30, 149–153.
- [227] Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., and Rinkel, G. J. 2011. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 10, 7, 626–636.
- [228] Voldby, B. and Enevoldsen, E. M. 1982. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations. *Journal of neurosurgery* 56, 2, 186–196.
- [229] Wahl, M., Unterberg, A., Baethmann, A., and Schilling, L. 1988. Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 8, 5, 621–634.
- [230] Wartenberg, K. E. and Mayer, S. A. 2010. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery clinics of North America* 21, 2, 325–338.
- [231] Westermaier, T. 2011. Impact of various extents of experimental subarachnoid hemorrhage induced by the endovascular filament model on mortality and changes of cerebral blood flow. *J Exp Stroke Transl Med* 2011, 4, 8–15.
- [232] Westermaier, T., Jauss, A., Eriskat, J., Kunze, E., and Roosen, K. 2009. Acute vasoconstriction: decrease and recovery of cerebral blood flow after various intensities of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J. Neurosurg.* 110, 5, 996–1002.
- [233] Westermaier, T., Jauss, A., Eriskat, J., Kunze, E., and Roosen, K. 2009. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6 h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 29, 4, 771–779.
- [234] Westermaier, T., Jauss, A., Eriskat, J., Kunze, E., and Roosen, K. 2011. The temporal profile of cerebral blood flow and tissue metabolites indicates sustained metabolic depression after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosurgery* 68, 1, 223.
- [235] Westermaier, T., Pham, M., Stetter, C., Willner, N., Solymosi, L., Ernestus, R.-I., Vince, G. H., and Kunze, E. 2014. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocritical care* 20, 3, 406–412.

- [236] Westermaier, T., Stetter, C., Koehler, D., Weiland, J., and Lilla, N. 2019. Acute reaction of arterial blood vessels after experimental subarachnoid hemorrhage - An in vivo microscopic study. *Journal of the neurological sciences* 396, 172–177.
- [237] Westermaier, T., Stetter, C., Kunze, E., Willner, N., Holzmeier, J., Kilgenstein, C., Lee, J.-Y., Ernestus, R.-I., Roewer, N., and Muellenbach, R. M. 2014. Controlled transient hypercapnia: a novel approach for the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage? *Journal of neurosurgery* 121, 5, 1056–1062.
- [238] Westermaier, T., Stetter, C., Raslan, F., Vince, G. H., and Ernestus, R.-I. 2012. Brain edema formation correlates with perfusion deficit during the first six hours after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Experimental & translational stroke medicine* 4, 1, 8.
- [239] Westermaier, T., Zausinger, S., Baethmann, A., Steiger, H. J., and Schmid-Elsaesser, R. 2000. No additional neuroprotection provided by barbiturate-induced burst suppression under mild hypothermic conditions in rats subjected to reversible focal ischemia. *Journal of neurosurgery* 93, 5, 835–844.
- [240] Wijdicks, E. F., Vermeulen, M., Haaf, J. A. ten, Hijdra, A., Bakker, W. H., and van Gijn, J. 1985. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Annals of neurology* 18, 2, 211–216.
- [241] Wilkinson, I. M. 1972. The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure. *Archives of neurology* 27, 5, 392–396.
- [242] Wolf, S. and Wartenberg, K. E. 2012. "Delayed cerebral ischemia" nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Prävention, Diagnostik und Therapie. *Der Nervenarzt* 83, 12, 1542–1550.
- [243] Yamaoka, Y., Shimohama, S., Kimura, J., Fukunaga, R., and Taniguchi, T. 1993. Neuronal damage in the rat hippocampus induced by in vivo hypoxia. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie* 45, 4, 205–209.
- [244] Yen, T. S., Chan, K. C., and Cheng, Y. J. 2008. Intraoperative coagulation was more interfered by HES 200/0.5 than normal saline in off-pump coronary artery bypass surgery. *The Journal of cardiovascular surgery* 49, 5, 679–684.
- [245] Yoneda, H., Nakamura, T., Shirao, S., Tanaka, N., Ishihara, H., Suehiro, E., Koizumi, H., Isotani, E., and Suzuki, M. 2013. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage. Hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke* 44, 8, 2155–2161.
- [246] Zausinger, S., Westermaier, T., Plesnila, N., Steiger, H.-J., and Schmid-Elsaesser, R. 2003. Neuroprotection in transient focal cerebral ischemia by combination drug therapy and mild hypothermia: comparison with customary therapeutic regimen. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34, 6, 1526–1532.
- [247] Zdolsek, H. J., Vegfors, M., Lindahl, T. L., Tornquist, T., Bortnik, P., and Hahn, R. G. 2011. Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 55, 6, 677–685.
- [248] Zetterling, M., Hallberg, L., and Ronne-Engstrom, E. 2010. Early global brain oedema in relation to clinical admission parameters and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica* 152, 9, 1527.
- [249] Zgavc, T., Geyter, D. de, Ceulemans, A.-G., Stoop, W., Hachimi-Idrissi, S., Michotte, Y., Sarre, S., and Kooijman, R. 2013. Mild hypothermia reduces activated caspase-3 up to 1

week after a focal cerebral ischemia induced by endothelin-1 in rats. *Brain research* 1501, 81–88.

- [250] Zhang, G., Zhang, J. H., and Qin, X. 2011. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica. Supplement* 110, Pt 1, 239–243.
- [251] Zheng, V. Z. and Wong, G. K. C. 2017. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage: A review. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (2018): Altersverteilung der SAB-Patienten im Raum Würzburg 2017	- 10 -
Abbildung 2 (2015): Darstellung der katheterisierten Schwanzarterie bei Ratten.....	- 32 -
Abbildung 3 (2015): Darstellung der Bohrlochtrepanationsstellen für die LDF-Sonden sowie für die Hirndruckmesssonde bei Ratten	- 35 -
Abbildung 4 (2015): Darstellung der geclippten A. carotis communis (A), der geclippten A. carotis interna (B) sowie der kranial legierten A. carotis externa (C) bei kaudal vorgelegter Fadenligatur (D) bei Ratten	- 37 -
Abbildung 5 (2018): Schematische Darstellung des endoluminalen Fadenmodells der SAB bei Ratten; ACA= A. cerebri anterior, MCA= A. cerebri media, PCA= A. cerebri posterior, PA= A. palatina, ICA= A. carotis interna, ECA= A. carotis externa, OA= A. occipitalis	- 38 -
Abbildung 6 (2015): Darstellung des Fadenverlaufes in der A. carotis interna nach intrakraniell (C) am sorgfältig präparierten und geschonten N. Vagus (B) und Fadenligatur am umgeklappten Stumpf der A. carotis externa bei Ratten (A).....	- 39 -
Abbildung 7 (2015): Versuchshirn mit Subarachnoidalblutung Fisher Grad 3.....	- 47 -
Abbildung 8 (2017): Zusammenstellung der histologischen Färbemethoden; A: Hämatoxylin-Eosin-Färbung; B: 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI)-Färbung; C: Caspase-3-Färbung; D: Overlay DAPI/Caspase-3-Färbungen; Pfeile in A und D verweisen jeweils auf Zellkerne mit Läsionszeichen in Anlehnung an Prunell et al. 2003 [177] und Wolf & Wartenberg 2012 [250] ..	- 50 -
Abbildung 9 (2016): zeitliche Verläufe des MABP, des ICP sowie des CPP vor und nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 54 -
Abbildung 10 (2016): zeitliche Verläufe des ipsi- sowie kontralateralen LCBF vor und nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 56 -
Abbildung 11 (2016): Vergleich der neurologischen Funktion nach Aktivität in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe nach SAB.....	- 58 -
Abbildung 12 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 60 -
Abbildung 13 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in immunhistochemischer Färbung nach SAB in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 61 -
Abbildung 14 (2016): zeitliche Verläufe des MABP, des ICP sowie des CPP vor und nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 63 -
Abbildung 15 (2016): zeitliche Verläufe des ipsi- sowie kontralateralen LCBF vor und nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 65 -
Abbildung 16 (2016): Vergleich der neurologischen Funktion nach Aktivität in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe nach SAB	- 67 -
Abbildung 17 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach SAB in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 69 -
Abbildung 18 (2016): Vergleich des Zellschadens im Hippocampus in immunhistochemischer Färbung nach SAB in der HyperHES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 70 -
Abbildung 19 (2017): zeitlicher Verlauf einer SAB ohne Therapie (SAH) in Bezug auf den CPP im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne SAB (control) nach Westermaier et al. 2009 [232]-	- 73 -
Abbildung 20 (2017): zeitlicher Verlauf einer SAB ohne Therapie (SAH) in Bezug auf den ipsilateralen LCBF im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne SAB (control) nach Westermaier et al. 2009 [232]	- 73 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (2019): Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt & Hess in Bezug auf WFNS und GCS in Anlehnung an Teasdale et al. 1988 [210]	- 15 -
Tabelle 2 (2019): Bederson-Hemiparese-Score in Anlehnung an Bederson et al. 1986 [14]..	- 45 -
Tabelle 3 (2017): pH-, PaO ₂ -, PaCO ₂ -Wertevergleich der Blutgasanalysen in der Hypothermie-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 53 -
Tabelle 4 (2017): pH-, PaO ₂ -, PaCO ₂ -Wertevergleich der Blutgasanalysen in der HES-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe	- 62 -

Danksagung

Ohne Unterstützung auf allen denkbaren Ebenen sowie einen gewissen Erwartungsdruck an mich selbst und von außen wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Zu danken habe ich dafür vielen. Ohne Wertung seien besonders erwähnt: Thomas, Franzi, Nadine, meine Mutter, meine Schwestern, meine Großeltern, Nadine, Corinna, Benedikt, Kollegen der Arbeitsgruppe für Neurovaskuläre Forschung, das Tierlabor und das Tumorklabor der Neurologisch-Neurochirurgischen Klinik und Herr Olson.

Genannt werden sollen hier außerdem die für die Experimente operierten und verstorbenen Versuchstiere.

Erklärung an Eidesstatt

„Ich, Christoph Rinne, geboren am 20. Januar 1983 in Tübingen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: - *Ischämie- und Neuroprotektion in der Akutphase der experimentellen Subarachnoidalblutung* - selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Diese Schrift wurde ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar.“

Ort und Datum

Unterschrift

Publikationen aus diesem Versuchsvorhaben

- Vortrag und Diskussion der Hypothermie-Ergebnisse im Rahmen der Sektionstagung Neurotraumatologie / Neurointensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie am 11. und 12. März 2016 in Innsbruck, Österreich

Akutphasentherapie mit milder Hypothermie bei experimenteller Subarachnoidalblutung im Rattenmodell

- Publikation im World Neurosurgery am 23. September 2017 (World Neurosurg. 2018 Jan;109:e88-e98. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.109. Epub 2017 Sep 23.)

Early Transient Mild Hypothermia Attenuates Neurologic Deficits and Brain Damage After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats.

Lilla N¹, Rinne C², Weiland J², Linsenmann T², Ernestus RI², Westermaier T².

- 1) Department of Neurosurgery, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany. Electronic address: lilla_n@ukw.de.
- 2) Department of Neurosurgery, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

- Publikation im World Neurosurgery am 05. April 2018 (World Neurosurg. 2018 Aug;116:e57-e65. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.205. Epub 2018 Apr 5.)

Early Administration of Hypertonic-Hyperoncotic Hydroxyethyl Starch (HyperHES) Improves Cerebral Blood Flow and Outcome After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats.

Lilla N¹, Rinne C², Weiland J², Linsenmann T², Ernestus RI², Westermaier T².

- 1) Department of Neurosurgery, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany. Electronic address: lilla_n@ukw.de.
- 2) Department of Neurosurgery, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany