

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Stummer-

**„Experimentelle Modelle zur Untersuchung der aneurysmatischen
Subarachnoidalblutung beim Menschen, speziell des Vasospasmus –
Systematische Übersichtsarbeit“**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

vorgelegt von
Paul Alfred Koziol
aus Jastrzebie, Polen

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. B. Fischer

2. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Ali Gorji

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Stummer-
Referent: Priv. Doz. Dr. med. B. Fischer
Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. Ali Gorji

ZUSAMMENFASSUNG

Experimentelle Modelle zur Untersuchung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung beim Menschen, speziell des Vasospasmus – Systematische Übersichtsarbeit

Koziol, Paul

Cerebrale Aneurysmata sind Aussackungen an Hirngefäßwänden, die zur Wandverdünnung führen und in den meisten Fällen erst bei Ruptur klinisch auffällig werden. Die daraus folgenden Subarachnoidalblutungen sind häufig mit Komplikationen, wie Rezidivblutungen, Vasospasmen, Hydrocephalus (Wasserkopf) und Hyponatriämie (Natriummangel) verbunden. Das besondere Augenmerk dieser Arbeit gilt dem durch die Subarachnoidalblutung (SAB) ausgelösten cerebralen Vasospasmus (CVS).

Ziel der Arbeit ist, bereits verwendete Tiermodelle in der Erforschung aneurysmainduzierte Vasospasmen auf Ihre Validität und Übertragbarkeit auf den Menschen zu prüfen.

Zu diesem Zweck erfolgte eine Analyse der verfügbaren Literatur in der Datenbank MEDLINE. Der Umfang der Suche umfasste den Zeitraum vom Beginn der Datenbank im Jahre 1966 bis einschließlich zum Jahr 2009.

Verschiedene Autoren konnten durch ihre Untersuchungen zeigen, dass die Ergebnisse von Experimenten am Tiermodell auf den Menschen übertragbar sind. Tiere mit großen, gyrenzephalen Gehirnen, wie Schweine, Schafe oder Primaten, besitzen eine Neuroanatomie, die mit der des Menschen vergleichbar ist. Für spezielle Fragestellungen eignen sich jedoch auch Tiere mit nicht gyrenzephalen Gehirnen wie etwa Nager. Die Verwendung von Primaten sollte Fragestellungen vorbehalten sein, die sich mit keinem anderen Tiermodell beantworten lassen.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2011

**Meiner lieben Familie und Andrea
in Dankbarkeit gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen.....	3
2.1 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie intrakranieller Aneurysmen....	3
2.2 Genetik intrakranieller Aneurysmen	7
2.2.1 Vorgehensweisen genetischer Studien	8
2.2.2 Ergebnisse genetischer Studien	9
2.3 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung ..	10
2.3.1 Delayed ischaemic neurological deficit (DIND).....	12
2.3.2 Klinik der Subarachnoidalblutung	15
2.3.4 Diagnostik des Vasospasmus.....	16
2.3.5 Behandlungsmöglichkeiten des Vasospasmus.....	17
2.3.5.1 Triple-H Therapie.....	17
2.3.5.2 Nimodipin	18
2.3.5.3 Endovaskuläre Therapie	18
2.3.6 Experimentelle Therapien des Vasospasmus.....	19
3. Methodenteil	20
3.1 Einführung.....	20
3.2 Protokoll.....	21
3.2.1 Titel.....	21
3.2.2 Hintergrund	21
3.2.3 Inhalt und Ziel.....	22
3.2.4 Auswahlkriterien	22
3.2.5 Suchstrategie.....	23
3.2.6 Methodik	24
3.2.6.1 Datenselektion	24
3.2.6.2 Datenextraktion	25
3.2.6.3 Qualitätsbewertung	25
4. Tiermodelle in der Erforschung SAB bedingter Vasospasmen	26
4.1 SAB Modelle in Mäusen	26
4.2 SAB Modelle in Ratten	28
4.2.1 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle	28
4.2.2 Blut- und Blutkomponenten-Injektionsmodelle	29
4.2.3 Endovaskuläres Perforations Modell	31
4.3 SAB Modelle in Kaninchen	31
4.4 SAB Modelle in Hunden	32
4.4.1 Blut-Injektions-Modelle.....	32
4.4.2 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle	33

4.4.3 Gerinnsel-Applikations-Modelle	34
4.4.4 Endoskopische kontrollierte Methoden	35
4.5 SAB Modelle in nicht-humanen Primaten	36
4.5.1 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle	36
4.5.2 Blut-Injektions-Modelle.....	37
4.5.3 Blutgerinnsel Modelle	38
4.6 Andere Tiermodelle	39
5. Diskussion	41
6. Aussicht.....	43
7. Literaturverzeichnis	46
8. Danksagung.....	67
9. Curriculum Vitae.....	68
10. Abkürzungsverzeichnis	70

1. Einleitung

Cerebrale Aneurysmata sind Aussackungen an Hirngefäßwänden, die zur Wandverdünnung führen und in den meisten Fällen erst bei Ruptur klinisch auffällig werden. Die daraus folgende aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) gehört zum Formenkreis der Apoplexien (Schlaganfall) und ist durch Beimengung von Blut im Liquor (Hirnwasser) gekennzeichnet. Subarachnoidalblutungen sind häufig mit Komplikationen, wie Rezidivblutungen, Vasospasmen, Hydrocephalus (Wasserkopf) und Hyponatriämie (Natriummangel) verbunden. Das besondere Augenmerk dieser Arbeit gilt dem durch SAB ausgelösten cerebralen Vasospasmus (CVS). Die SAB verursacht durch vasoaktive Substanzen eine Reizung der cerebralen Blutgefäße, mit dem Resultat der aktiven Verengung der betroffenen Gefäße. Das Auftreten von Vasospasmen kann die Hirnperfusion massiv beeinträchtigen, eine protrahiert auftretende neurologische Verschlechterung (delayed ischemic neurologic deficit = DIND) kann hieraus resultieren. Die durch eine Aneurysmaruptur bedingte SAB, die darauf folgenden Vasospasmen und die sich dadurch ergebende cerebrale Ischämie sind eine der häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern [5]. Die Überlebenden kämpfen häufig mit schwerwiegenden Behinderungen und dauerhafter Invalidität. Subarachnoidalblutungen und ihre Therapie sind daher seit über einem Jahrhundert und noch heute Thema wissenschaftlicher Betrachtungen. Im 18. Jahrhundert erschienen viele wichtige Hinweise zur Lehre von den Nervenkrankheiten, die von Morgagni 1771 in deutscher Übersetzung mit dem Titel: „Vom Sitz und den Ursachen der Krankheiten“ veröffentlicht wurden. Vor allem in seinem ersten Buch mit dem Titel „Von den Krankheiten des Kopfes“ beschreibt er seine Beobachtungen über eine Subarachnoidalblutung und über Aneurysmata. Durch den langen Forschungszeitraum und die bleibende Aktualität des Themas liegen zahlreiche Studien zur Pathogenese, Diagnostik, Management und Prognose von Subarachnoidalblutungen vor. Trotzdem sind noch viele Sachverhalte, im Besonderen der Sachverhalt der Entstehung von Vasospasmen, nicht hinreichend verstanden. Anhand einer systematischen Übersichtsarbeit soll in der vorliegenden Arbeit eine wissenschaftlich fundierte Einordnung ermöglicht werden, die darstellt welche Tiermodelle sich in der Erforschung von aneurysmainduzierten SABs für die besondere Fragestellung des cerebralen Vasospasmus eignen. Ziel der Übersichtsarbeit ist es also darzulegen, ob es SAB Modelle in Tieren gibt, deren Ergebnisse

und Qualität Rückschlüsse auf die Entstehung von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung beim Menschen zulassen.

2. Grundlagen

2.1 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie intrakranieller Aneurysmen

Aneurysmen an den Hirnbasisgefäßen sind überwiegend sogenannte sacculäre (beerenförmige) Aneurysmen. Solche Malformationen können entstehen, wenn Schädigungen in der Gefäßwand von Arterien auftreten. Die Tunica media stellt die Struktur dar, welche die mechanische Stabilität der Blutgefäßwand gewährleistet. Diese Wandschicht setzt sich bei den mittelgroßen Arterien überwiegend aus glatten Muskelzellen zusammen, die in ein Netzwerk aus Kollagen und elastischen Fasern eingebettet sind. Treten innerhalb dieser Wandschicht Stellen mit geringerer mechanischer Festigkeit oder Lücken zwischen dem Netzwerk aus Muskelzellen und Bindegewebsfasern auf, so buchten sich Anteile der inneren Gefäßwand sackförmig nach außen vor, so dass ein mit dem Gefäßlumen in Verbindung stehendes blindsackförmiges Lumen entsteht. Dieser Vorgang kann als Folge von angeborenen Bindegewebsstörungen wie dem Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom, beim Pseudoxanthoma elasticum oder bei der fibromuskulären Dysplasie auftreten. Zumeist findet sich bei den betroffenen Patienten jedoch kein Hinweis auf eine solche Erkrankung mit Synthesestörungen oder Defekten des Bindegewebes. Es müsste folglich auch spontan zu Schädigungen im Bereich der Tunica media der betroffenen Gefäße kommen.

Wissenschaftliche Studien, welche die Prävalenz von symptomlosen, intrakraniellen Aneurysmen untersuchen, geben Hinweise darauf, dass wahrscheinlich ein Anteil von 1% bis 2% der Bevölkerung Träger einer solchen Gefäßveränderung sind. Solche Daten lassen sich bei der Autopsie [68] von Verstorbenen gewinnen, bei denen zuvor und auch im Zusammenhang mit der Todesursache kein Hinweis auf das Vorhandensein eines Hirngefäßaneurysmas bestand. Bei Screeninguntersuchungen der intrakraniellen Zirkulation bei Patienten mit kardiologischer Indikationsstellung, die gleichzeitig einer Coronarangiographie unterzogen wurden, ergab sich, dass bei ca 5% der Untersuchten Patienten inzidentielle (Zufallsbefund) Aneurysmen der Hirnbasisarterien vorlagen [70]. Dabei bleiben die meisten Aneurysmen asymptomatisch. Die jährliche Inzidenz der Subarachnoidalblutung, die aus einer Aneurysmaruptur resultiert, beträgt zwischen 1:15000

[16] und 1: 7000 [93]. Hiernach scheint das Risiko einer SAB zunächst selbst für einen Träger eines asymptomatischen Aneurysmas gering zu sein. Bei über 40-jährigen ist die Inzidenz schon 1:1000 [81]. Die Gefahr der Ruptur eines Aneurysmas und somit einer SAB steigt also mit zunehmendem Lebensalter an. Als Ursache hierfür kommt die mit dem Alter steigende Inzidenz an arteriosklerotischen Erkrankungen in Betracht, was zu einer verminderten Elastizität der Gefäßwände führt. Hinzu kommen systemische Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie, die das Rupturrisiko eines vorhandenen Aneurysmas noch steigern. Des Weiteren besitzen die sackförmigen Hirngefäßaneurysmen eine tendenzielle Volumenzunahme. Das Lumen eines vorhandenen Aneurysmas tendiert über lange Zeiträume zu einer Größenprogredienz [81]. Mit dieser makroskopisch zu beobachtenden Veränderung der Aneurysmamorphologie geht eine Destabilisierung der Aneurysmawand einher, in der im Vergleich zur Gefäßwand einer gesunden Arterie, die Tunica media weitgehend fehlt. Die Ursache für diese Destabilisierung ist die mit zunehmendem Aneurysmadurchmesser größer werdende Wandspannung.

Der in den Gefäßen vorherrschende Blutdruck bewirkt, dass die Wandstrukturen sowohl der gesunden als auch die der pathologisch veränderten Blutgefäße ständigen Dehnungskräften ausgesetzt werden. Diesen Dehnungskräften wirkt bei gesunden Arterien die elastische Rückstellkraft der Bindegewebelemente in der Tunica media entgegen. Die Wand des sacculären Aneurysmas wird durch die Dehnungskräfte zunehmend plastisch verformt, dabei wird das Aneurysmalumen erweitert und die Aneurysmawand wird immer mehr ausgedünnt. Durch die Zunahme des Volumens erhöhen sich nach den Gesetzen der Mechanik wiederum die Dehnungskräfte, die auf die Aneurysmawand wirken und die als deren Wandspannung erfasst werden können. Den Zusammenhang zwischen der Volumenzunahme und der daraus resultierenden Wandspannung beschreibt das La Place-Gesetz. Dieses lässt sich so umschreiben, so dass sich die integrierte Wandspannung über die Dicke der Gefäßwand wie folgt ergibt:

$$T_h = P_t \cdot r_i / h \text{ (N/m}^2\text{)}.$$

T_h ist die über die Gefäßwanddicke integrierte Wandspannung, welche dem transmuralen Druck **P_t** entgegenwirkt, **r_i** ist der Innenradius des Gefäßlumens und **h** die Wanddicke des Gefäßes. Der Zusammenhang zwischen Wandspannung und Aneurysmavolumen ist folglich

linear. Bei zunehmender Aneurysmagröße vergrößern sich im gleichen Maße wie der Aneurysmradius auch die Dehnungskräfte, die auf die Aneurysmawand wirken. Dieser Vorgang schreitet solange voran, bis die Wandspannung die Reißfestigkeit der Aneurysmawand an deren dünnster und damit anfälligster Stelle überschreitet und es zur Aneurysmaruptur mit dem klinischen Bild einer Subarachnoidalblutung kommt. So finden sich in Autopsiestudien häufig asymptotische Aneurysmen mit Durchmessern von 7mm [121] bis maximal 9mm [32], was wahrscheinlich die kritische Größe eines Aneurysmas an der Grenze zur Ruptur darstellt. Aneurysmen mit größerem Durchmesser besitzen bereits ein erheblich höheres Rupturrisiko, das sich aus den zuvor angestellten Überlegungen erklärt.

Insbesondere die räumliche Anordnung von Aneurysmen und die daraus resultierende hämodynamische Belastung scheinen für das Wachstum und die Rupturgefahr des Aneurysmas von entscheidender Bedeutung zu sein. Die Hirnbasisaneurysmata beim Menschen entstehen bevorzugt an den Teilungsstellen der Gefäße des Circulus arteriosus Willisii. Hier kommt es in Verlängerung der Richtung des zuführenden Gefäßes durch den Druck, den das fließende Blut auf diese Stelle des Gefäßes ausübt, wenn es in die neue Flußrichtung der abzweigenden Arterien umgelenkt wird, zur Ausstülpung von Intimaanteilen durch Schwachstellen in der Media und somit zur Entstehung eines beerenförmigen Aneurysmas.

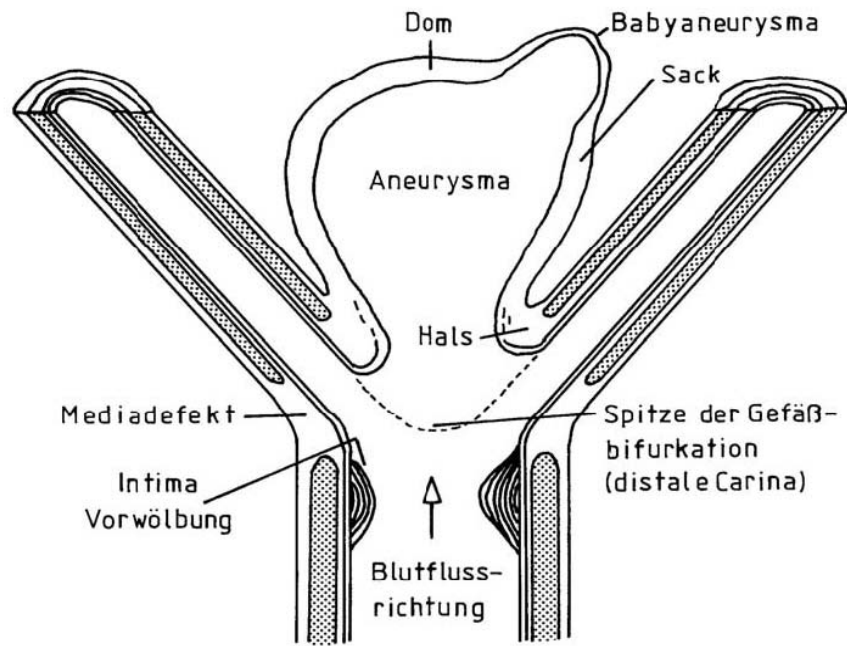


Abbildung 1:

Schematische Darstellung des Auftretens eines intrakraniellen Aneurysmas, besonders an den Teilungsstellen von Gefäßen. Die Blutflussrichtung in Richtung auf die distale Carina kann bei einem Mediadeфекt in der Gefäßwand die Wandaussackung bewirken.

(modifiziert nach Weir (1985) Neurosurgery, Fig. 159-5, p 1315)

Folgendes Verteilungsmuster von Aneurysmen findet sich an den Hirnbasisarterien: 40% der Malformationen betreffen die A. cerebri anterior (ACA), davon die meisten am Abgang der A. communicans anterior (ACoA), 30% treten im Bereich der A. carotis interna (ICA) auf, meist am Abgang der A. communicans posterior (ACoP), 20% im Gebiet der A. cerebri media (MCA) und 10% im Bereich von A. basilaris und Aa. vertebrales [77].

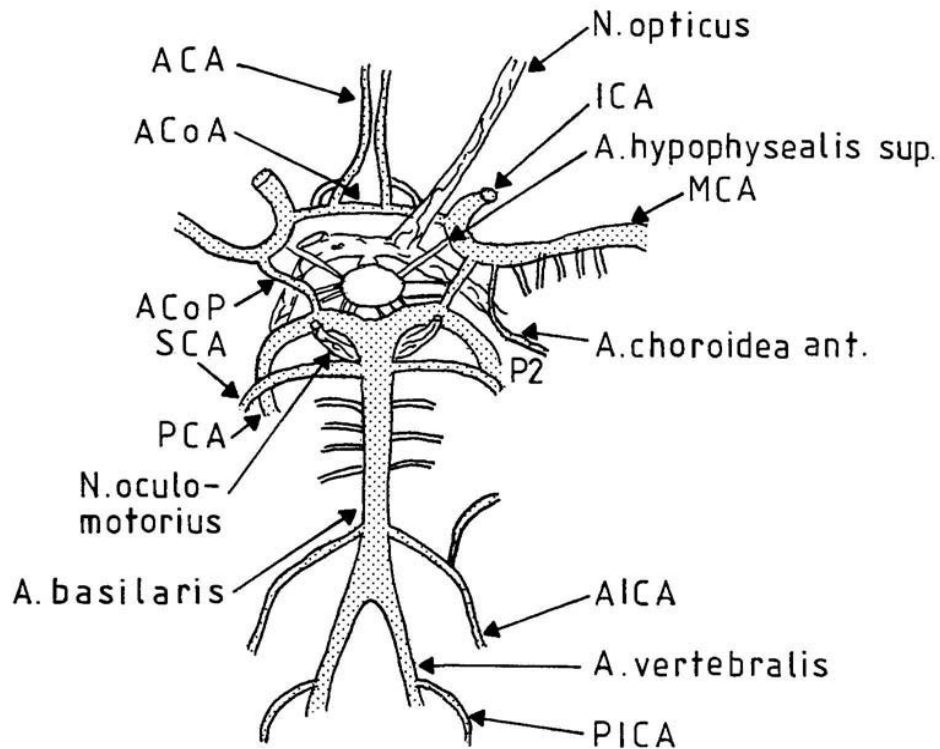


Abbildung 2:

Darstellung des Circulus arteriosus Willisii, von unten betrachtet (modifiziert nach **Greenberg (1997)** Handbook of Neurosurgery, Fig. 2-10, p 52).

In Studien konnte durch eine Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdruckes bei gesunden Tieren an den typischen Stellen in Hirnbasisgefäßen die Entwicklung von Aneurysmen hervorgerufen werden [80]. Dies spricht dafür, dass nicht nur primär geschädigte Gefäßwandstrukturen als alleinige Ursache in Frage kommen. Vielmehr scheint die hämodynamische Situation an der Gefäßverzweigung, eventuell auch in Verbindung mit einem Hypertonus, die Entstehung der Gefäßmalformation zu erklären. Andere prädisponierende Faktoren scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen, auch wenn eine genetische Disposition immer wieder diskutiert wird [26].

2.2 Genetik intrakranieller Aneurysmen

Das Auftreten durch aneurysmatisch verursachte SAB steigt im Alter an, wobei die Hälfte der SAB Patienten jünger als 55 Jahre alt sind [27]. Die Risikofaktoren für Aneurysmen sind das Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, exzessiver Alkoholgenuss und familiäre Vorbelastung [47]. Die beeinflussbaren Faktoren sind die häufigsten, wobei eine familiäre Vorbelastung

der größte Risikofaktor ist [143]. Ohne Zweifel lässt sich ein Teil der familiär gehäuften Vorfälle von SAB durch die anderen Risikofaktoren erklären, aber diese angeeigneten Risikofaktoren erklären nur einen Teil der familiären Vorfälle [17]. Daher sind genetische Faktoren an der Entwicklung intrakranieller Aneurysmen in Betracht zu ziehen. Insbesondere die Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne familiäre Vorbelastung unterstützt diese These. Im Vergleich zu sporadisch auftretenden Aneurysmen sind familiär bedingte Aneurysmen zum Zeitpunkt der Ruptur größer, liegen öfter an der mittleren kraniellen Arterie (MCA) und haben eine höhere Wahrscheinlichkeit vielfältig (multipel) als sporadisch zu sein [144]. Außerdem ereignet sich die Ruptur der Aneurysmata mit familiärer Vorbelastung in einem jüngeren Alter [145]. Das Konzept der beteiligten genetischen Faktoren hat in den vergangenen Jahren zu vielen Studien in diesem Bereich geführt.

2.2.1 Vorgehensweisen genetischer Studien

Um bestimmte genetische Faktoren, die für komplexe Krankheiten wie intrakranielle Aneurysmen verantwortlich sind, zu identifizieren, gibt es zwei verschiedene Forschungsansätze. Ein Ansatz ist der sogenannte hypothesen- basierte Ansatz, der die Charakterisierung von Genen, die aufgrund ihrer Funktion mögliche Auslöser für die Entwicklung von Aneurysmen sind, beinhaltet. Dieser Ansatz nutzt Assoziationsstudien, die Aneurysmen und ein spezifisches Allel innerhalb eines Funktionskandidaten - Gens zwischen Aneurysmapatienten und einer Kontrollgruppe analysieren. Der Hauptnachteil dieses Ansatzes besteht darin, dass Gene, die auf zurzeit unbekannte Weise an der Pathogenese von Aneurysmen beteiligt sind, nicht erkannt werden. Um diesen Nachteil zu kompensieren wurde der hypothesen- freie Ansatz entwickelt, der entweder ganze Genome mit Bindungsstudien oder genomweite Assoziationsstudien nutzt. Die genomweiten Assoziationsstudien untersuchen die Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Allelen zwischen Patienten und Kontrollgruppen. Hauptvorteil solcher Studien ist die Möglichkeit genetische Faktoren mit geringem Aufwand aufzudecken. Hauptnachteil ist, dass Krankheitsgene nicht aufgedeckt werden können, wenn ein Aneurysma durch mehrere seltene Varianten in einem Gen verursacht wird [25]. Die Bindungsstudien analysieren, ob die Ansammlung von Aneurysmen (oder andere Krankheitsphenotypen) in erkrankten Familien mit DNA Markern auf bekannten Positionen auf einem Genom zusammenfallen. Die

Bindung eines bestimmten Krankheitsphenotypen mit einem spezifischen DNA Marker bedeutet, dass der Marker und das krankheitsverwandte Gen nahe beieinander auf der DNA lokalisiert werden. Bindungsstudien identifizieren sogenannte Loci, wo sich das krankheitsverwandte Gen befindet. Die so identifizierten Gene bezeichnet man als sogenannte Positionskandidaten-Gene. Den Bindungsstudien folgt häufig eine Assoziationsstudie, die Positionskandidaten auf den identifizierten Loci analysiert.

2.2.2 Ergebnisse genetischer Studien

In den genomweiten Bindungsstudien bei Familien und Geschwisterpaaren mit intrakraniellen Aneurysmen wurden verschiedene Loci auf Chromosomen gefunden. Von diesen Loci sind die vielversprechendsten auf den Chromosomen 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3, und Xp22, weil diese Loci in verschiedenen Bevölkerungen repliziert wurden, obwohl 7q11 nicht in allen untersuchten Populationen nachgewiesen werden konnte. Für die Loci auf 1p34.3-p36.13 und 7q11 sind auch Verbindungen mit Positionskandidaten Genen aufgezeigt worden: Für Genlocus 1p34.3-p36.13 eine Verbindung zum Perlecan Gen, das ein Proteoglykan bildet, welches sich in der Basalmembran verschiedener Epitheltypen als Strukturprotein an andere Proteine bindet. Für 7q11 eine Verbindung zum Elastin Gen, das ein Faserprotein bildet und ebenfalls zu den Strukturproteinen gehört und in seiner Funktion für Formgebung und Halt der tunica media verantwortlich ist. Das Strukturprotein sorgt für die Dehnungsfähigkeit großer Blutgefäße. Ferner gibt es Verbindungen zum Kollagen Typ 1 A2 Gen, dass für die Bildung von fibrillärem Kollagen verantwortlich ist, welches insbesondere als Strukturprotein des Bindegewebes (genauer: der extrazellulären Matrix) im menschlichen Körper mit einem Anteil von ca. 30% am Gesamtgewicht aller Proteine das am meisten verbreitete Protein ist. Es ist ein wesentlicher organischer Bestandteil von Knochen, Zähnen, Knorpel, Sehnen, Bändern und Haut. Kollagenfasern besitzen eine enorme Zugfestigkeit und sind kaum dehnbar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Fortschritt bei der Identifizierung genetischer Determinanten für intrakranielle Aneurysmen zurzeit noch sehr moderat ist. Gründe dafür liegen sowohl in den Einschränkungen der derzeitigen Studien, als auch den Einschränkungen aufgrund der Natur der Krankheit und unserem Konzept von Aneurysmen und der Aneurysma Entwicklung [193].

2.3 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung

Bei der akuten, nicht traumatischen Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich etwa in 80% der Fälle um eine arterielle Blutung aus einem Aneurysma einer versorgenden Hirnarterie in dem mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater [13]. Subarachnoidalblutungen, welche in Ruhe oder Anstrengungsphasen auftreten, werden auch als spontane SAB bezeichnet. In einigen Fällen ist das Aneurysma partiell in Hirngewebe eingebettet, so dass dessen Ruptur zu einer intrazerebralen Blutung mit oder gelegentlich auch ohne SAB führt. Zusätzlich können die äußeren Liquorräume (basale Zisternen und die Konvexität), als auch die inneren Liquorräume (Ventrikel) betroffen sein. Auch der Durchbruch in das Hirngewebe und den Subduralraum ist möglich.



Abbildung 3:

Nativ-Computertomographische Darstellung einer ausgedehnten Subarachnoidalblutung nach Ruptur eines A. communicans posterior-Aneurysmas bei einer Frau W. (80 J) (Einlieferung im Stadium Hunt und Hess 5 [s. Tab.1]. Die basalen Zisternen, die Sylvische Fissur beidseits und der Interhemisphärenspalt sind mit hyperdensem Blut ausgefüllt.

(Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster)

Traumatische Schädelverletzungen stellen eine weitere Ursache für eine Subarachnoidalblutung dar, wobei meist Gefäße der Pia mater zerreißen. Dies führt meist zu einer Blutung ohne Raumforderung und verursacht somit keine primären Komplikationen.

Das durch die Aneurysmaruptur sich im Subarachnoidalraum befindende Blut kann zu Zirkulationsstörungen des Liquor cerebro spinalis (Hirnwassers) führen mit der Konsequenz eines posthämorrhagischen Verschlusshydrocephalus, einer isolierten Aufweitung der drei supratentoriellen Hirnkammern. Der Verschlusshydrocephalus kann zu einer zunehmenden Eintrübung des Patienten führen und macht eine rasche Behandlung in Form einer Ableitung erforderlich.

Auch die Funktion der Nervenzellen wird durch das Blut gestört, es kann zur Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma kommen. Des Weiteren wird die ansonsten fein regulierte Hirndurchblutung beeinträchtigt, so dass es zu einer Minderversorgung der Zellen mit Sauerstoff und Glucose kommt, woraus eine Fließbeschleunigung des Blutes und mögliche Wiederholungsblutungen resultieren.

Durch die lokale Gefäßwandschädigung bei der Ruptur eines Aneurysmas werden vasoaktive Substanzen und Prostaglandine vermehrt ausgeschüttet, die über einige Tage Anlaufzeit einen deutlich gesteigerten Sympathikotonus bewirken, der zur Ausbildung einer spastischen Einengung der intrakraniellen Hirnarterien führt, auch Vasospasmus genannt. Bei gutem Kollateralkreislauf kann ein umschriebener Spasmus symptomlos bleiben, in den anderen Fällen kann die durch den Vasospasmus verursachte Minderversorgung des Gehirns ischämische Defizite verursachen, dass sogenannte delayed ischaemic neurological deficit (DIND).



Abbildung 4:

Sektionspräparat einer ausgedehnten Subarachnoidalblutung infolge einer Ruptur eines Hirnbasisarterienaneurysmas (Berlin S 488/84).

Links: Ausgedehnte Subarachnoidalblutung an der Hirnbasis über Pons und Cerebellum.

Rechts: Nach Abpräparieren treten mehrere Aneurysmata in Erscheinung: ein kleines Aneurysma an der A. carotis interna rechts, je ein großes Aneurysma an der A. communicans posterior bds.

(Institut für Pathologie, Krankenanstalten Gilead, Bielefeld)

2.3.1 Delayed ischaemic neurological deficit (DIND).

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist eine Erkrankung mit einer sehr hohen Mortalitätsrate. So erreichen etwa 20 % der Patienten im Rahmen der akuten Blutung nicht lebend das Krankenhaus. Für die Patienten, die die initiale Blutung und die Versorgung des Aneurysmas überlebt haben, ist die häufigste und gefürchtetste Komplikation der symptomatische cerebrale Vasospasmus (VSP), der durch eine lokale oder diffuse Gefäßkonstriktion verursacht wird. Die Veränderungen in den größeren Gefäßen, die durch die Vasospasmen hervorgerufen werden, können angiographisch dargestellt werden. Der DIND kann bereits 3 bis 4 Tage nach der SAB auftreten, das Maximum wird um den siebten Tag nach SAB erreicht. Generell können Vasospasmen noch bis zum 14. Tag beobachtet werden. Die Häufigkeit des DIND korreliert direkt mit der Ausdehnung des subarachnoidalen Blutgerinnsels und der Menge des computertomographisch nachgewiesenen Blutes in den

basalen Zisternen [51]. Die Angaben über die Auftretshäufigkeit des DIND liegen zwischen 4% [136] und etwa 40% [61]. Bei 6% der SAB führt der DIND zu bleibenden, schweren Behinderungen und bei 7% zum Tod [77]. Als histopathologisches Korrelat sind am Hirn weitverteilte glockenförmige und laminäre cortikale Mikroinfarkte nachweisbar [118] [166]. Man nimmt an, dass der Vasospasmus ein multifaktorielles Ereignis ist, dessen Entstehung mit Hämolyseprodukten, vor allem Oxyhämoglobin, und der Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Endothelin, Serotonin, Katecholamin und Prostaglandin zusammenhängt [98] [194], außerdem ist nach einer Subarachnoidalblutung die Stickstoffmonoxid (NO) induzierte Vasodilatation eingeschränkt [9]. Die Pathogenese konnte bisher nicht vollständig geklärt werden.

Durch einen Vasospasmus kann eine kritische Reduktion des zerebralen Blutflusses aufgrund von Störungen der Mikrozirkulation durch hypotone Phasen zur zerebralen Ischämie führen [188]. Der Zeitpunkt und die Dauer der zerebralen Ischämie sind wichtige Prognosefaktoren [54]. Die zerebrale Ischämie ist definiert als Sauerstoff und Substratmangel aufgrund eines unzureichenden Blutflusses. Sinkt der zerebrale Blutfluss unter 20 ml pro 100 g Hirngewebe pro Minute, kommt es zu einem Funktionsverlust der Neuronen. Dieser Funktionsverlust ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einem morphologischen Zelluntergang. Ein Blutfluss von 20 ml / 100 g / min kann ausreichend für den Erhalt des Zellstrukturstoffwechsels und somit das Überleben der Nervenzellen sein. Diese Zone des funktionslosen, jedoch reaktivierbaren Hirngewebes nennt man Penumbrazone, die es unter allen Umständen zu erhalten gilt [5] [158]. Sinkt der Blutfluss jedoch weiter unter 10 ml / 100 g / min, kommt es zu morphologischen Veränderungen mit einem nachfolgenden Zelluntergang. Die Aktivierung dieses Prozesses ist abhängig von der Dauer der Ischämie. Bei einer Hirndurchblutung von unter 10 ml / 100 g / min sind nach 20 Sekunden aufgrund des Energiemangels keine synaptischen Übertragungen mehr möglich. Nach 5 Minuten ist der Energieträger ATP im Zellkern nicht mehr nachweisbar. Es erfolgt die Umstellung auf anaerobe Stoffwechselwege, die zu einer Gewebsazidose führt. Der ATP-Mangel führt zu einem Funktionsverlust der ATP-abhängigen Ionenpumpen und in Folge zu einem Zusammenbruch der Ionengradienten.

Der Einstrom von Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen bewirkt einen osmotisch bedingten Einstrom von Wasser und damit eine Volumenzunahme der Nervenzellen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind alle Veränderungen bei ausreichender Reperfusion potentiell reversibel. Kommt es aufgrund

der intrazellulären Wasseransammlung jedoch zum Zerreißen der Zellmembran, entsteht eine irreparable Nekrose [188]. Die Reduktion des zerebralen Blutflusses führt zu einer unabhängigen Ausschüttung von Stressmediatoren und zur Initiierung sekundärer Schädigungsmechanismen.

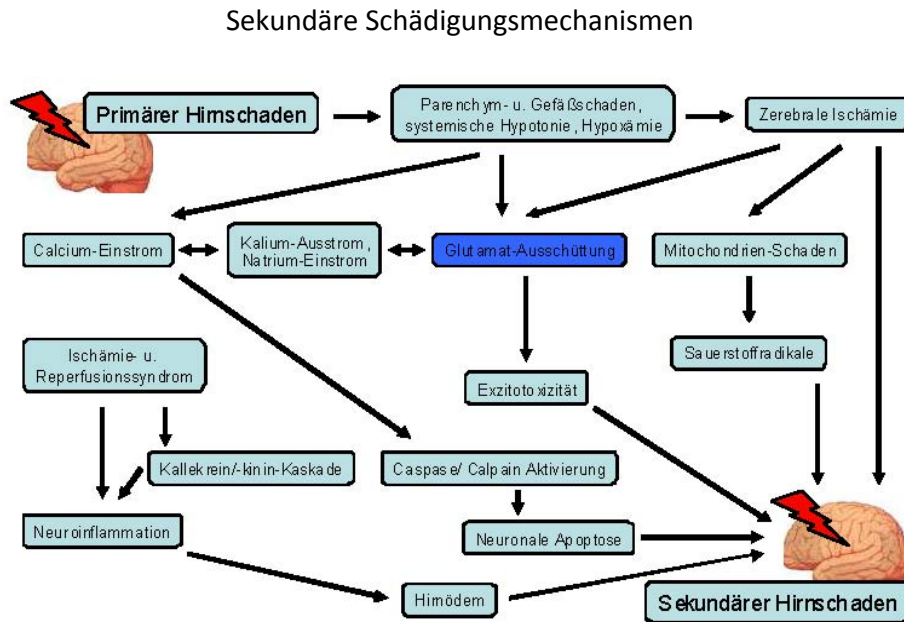


Abb. 1: Modifiziert nach Beauchamp et al. [9]

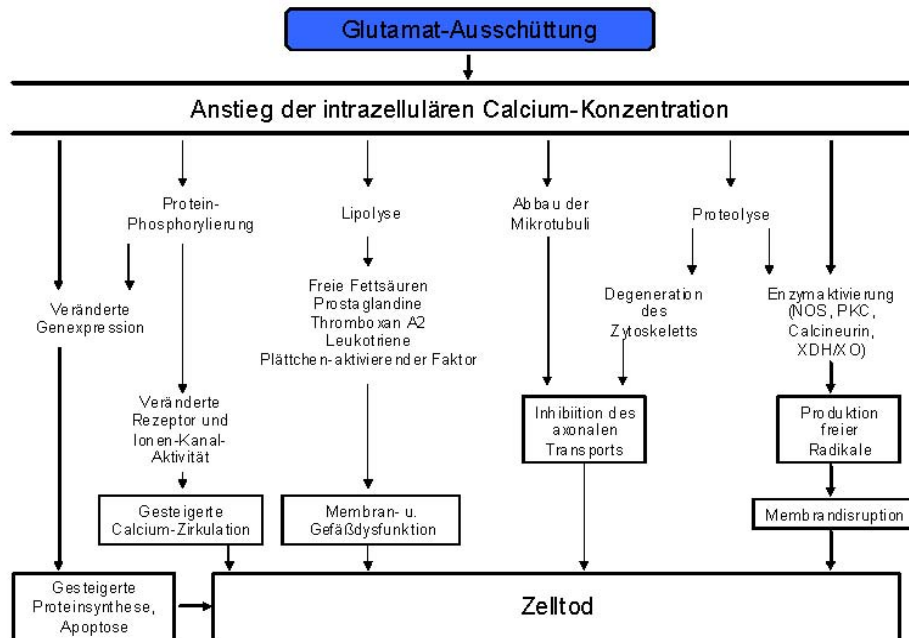


Abb. 2: Modifiziert nach Uchino et al. [179] (NOS = Stickoxidsynthase)

PKC = Proteinkinase C, XDH/XO = Xanthin-System

2.3.2 Klinik der Subarachnoidalblutung

Typische klinische Zeichen der SAB sind plötzlich auftretende, massive Kopfschmerzen, ein sogenannter Vernichtungskopfschmerz, der häufig mit Erbrechen, Schwindel und in einigen Fällen mit Bewusstlosigkeit sowie neurologischen Ausfällen einhergehen kann [135]. Der klinische Schweregrad einer SAB wird nach WFNS [World Federation of Neurological Surgeons] angegeben.

Klinische Schweregradeinteilung nach WFNS (World Federation of Neurological Surgeons), HUNT und HESS in Relation mit <u>Glasgow Coma Scale</u>		
Grade von WFNS oder HUNT und HESS		entspricht Glasgow Coma Scale
I	leichter Kopfschmerz und/oder <u>Meningismus</u> (Nackensteifigkeit), keine neurologischen Ausfälle	15
II	mäßiger bis schwerer Kopfschmerz/ <u>Meningismus</u> , keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenstörungen (hier in Kombination!), keine Bewusstseinsveränderungen	13–14
III	<u>Somnolenz</u> oder Verwirrtheit und/oder neurologische Ausfälle	13–14
IV	<u>Sopor</u> , schwere neurologische Ausfälle, <u>vegetative Störungen</u>	7–12
V	<u>Koma</u> (Bewusstlosigkeit), Strecksynergismen, <u>moribunder Patient</u>	3–6

Tab. 1
Schweregradeinteilung der SAB nach WFNS, HUNT & HESS in Relation zu Glasgow Coma Scale

2.3.3 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Zur Diagnostik einer SAB wird die cerebrale Computertomographie (CCT) eingesetzt. Die Einteilung, bezüglich der Lokalisation und Menge der Blutung, erfolgt nach der Fischer – Skala.

Dichte der SAB im CCT	
Grad 1	Kein Blut sichtbar
Grad 2	Diffuse oder vertikale Schichten < 1 mm Dicke
Grad 3	Lokalisierter Clot und/ oder vertikale Schicht ≥ 1 mm
Grad 4	Intrazerebraler oder intraventrikulärer Clot mit diffuser oder keiner SAB

Tab. 2
Gradeinteilung der SAB nach Fischer

Ist die SAB im CCT nicht eindeutig nachweisbar, aber eindeutige klinische Zeichen einer SAB sind vorhanden, so muss eine Liquorpunktion durchgeführt werden. Ist der Befund einer SAB eindeutig gesichert, erfolgt der bildgebende Nachweis der Blutungsquelle (CT- oder MR-Angiographie, eine intraarterielle Angiographie als Goldstandard).

2.3.4 Diagnostik des Vasospasmus

Diagnostiziert werden kann der Vasospasmus mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD), vor allem bei proximalen Spasmen [90]. Die Einengung des Gefäßlumens verursacht eine Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit. Die normale Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (MCA) beträgt ≤ 120 cm pro sec., ein Wert ≥ 140 cm pro sec. ist verdächtig und weist auf einen Vasospasmus hin. Liegt ein Wert von > 200 cm pro sec. vor, so handelt es sich meist um einen schweren Vasospasmus. Auch ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit um > 40 cm pro sec. innerhalb von 24h lässt einen Vasospasmus annehmen [55] [56].

Trotz hoher Flussgeschwindigkeiten bleiben einige Patienten asymptomatisch [88]. Durch die Triple-H-Therapie, zur Behandlung des Vasospasmus, kann es ebenfalls zu einer Erhöhung der Flussgeschwindigkeit kommen, die aber asymptomatisch bleibt [187]. Um periphere Spasmen oder Flussbeschleunigungen, die nicht durch einen lokalen Gefäßspasmus, sondern durch eine Hyperämie oder eine Hypervolämie bedingt sind, diagnostisch zu trennen,

bedient man sich des sogenannten Lindegaard-Index als Quotient der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media (MCA) und der extrakraniellen A. carotis interna (ICAext) (MCA/ICAext.). Werte die zwischen 3 und 6 liegen, weisen auf einen milden und Werte > 6 auf einen schweren Vasospasmus hin [90].

Des Weiteren kann bei Verdacht auf einen Vasospasmus die cerebrale Angiographie einen Gefäßspasmus oder eine verzögerte Kontrastmittelfüllung nachweisen [48].

2.3.5 Behandlungsmöglichkeiten des Vasospasmus

Die Therapie des Vasospasmus zielt darauf ab, die Engstellung der cerebralen Gefäße zu verhindern und die cerebrale Perfusion zu verbessern, um damit neurologische Defizite (DIND) zu minimieren [176].

2.3.5.1 Triple-H Therapie

Liegt ein Vasospasmus vor, kann durch eine hypertensive, hypervolämische Hämodilution (Triple-H) versucht werden, ischämische Symptome zu verbessern. Durch Anheben des systemischen Blutdrucks mittels Volumengabe und Katecholaminen können sich fokalneurologische Ausfälle zurückbilden [76]. Die Behandlung von cerebralen Vasospasmen durch Triple-H-Therapie werden, bezüglich Mortalität und Morbidität, kontrovers diskutiert und bewertet [83] [107] [142] [153].

Triple-H-Therapie	Klinische Maßnahmen
Hypertension	Blutdruck-systolisch: 160-180 mmHg (adrenerge Substanzen: Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin)
Hypervolämie	Bis zu 10 Liter Flüssigkeit pro Tag
Hämodilution	Hämatokrit-Zielwert ca. 30

Tab. 3
Triple-H-Therapie nach Origitano et al. 1990

Die meisten Autoren empfehlen Volumenersatzmittel auf cristaloid- Kolloidbasis, um eine negative Flüssigkeitsbilanz zu vermeiden, eine mäßige Hämodilution zu bewirken und den mittleren arteriellen Druck (MAP) um 10 -20 mmHg über den Ausgangswert anzuheben.

Jedoch ist nur bei Patienten mit symptomatischem Vasospasmus die Einleitung einer Hypertension mit Katecholaminen indiziert.

Kontraindikationen für die Triple-H Therapie sind: Lungenödem, Herzinsuffizienz, Hyponatriämie, Nierenversagen, Hirnödem durch Steigerung des intrakraniellen Druckes (ICP), unversorgte Aneurysmen bzw. Blutung aus einem anderen Aneurysma und hämorrhagischer Hirninfarkt [176].

2.3.5.2 Nimodipin

Als Calciumantagonist hat Nimodipin durch Hemmung des langsamen Calcium-Einstroms (L-Typ Ca^{2+} -Kanal) in die glatte Muskelzelle der Gefäße einen vasodilatatorischen Effekt und besitzt darüber hinaus neuroprotektive Eigenschaften, die jedoch nicht eindeutig belegt sind [176] [153] [128]. Mit Nimodipin konnte eine signifikante Abnahme der Inzidenz cerebraler Infarkte nach SAB um 34% und eine Verbesserung des Outcomes um 40% erreicht werden [129]. Eine Metaanalyse von 11 randomisierten Studien prophylaktischer Gabe von Calciumantagonisten mit insgesamt 2804 Patienten, davon 1376 Patienten in der Behandlungs- und 1428 Patienten in der Kontrollgruppe, zeigte ein besseres Outcome und eine Senkung des DIND, allerdings mit einer nur geringen Risikoreduktion von 5,1% [46]. Die häufigsten Nebenwirkungen der Nimodipintherapie sind Hypotension und Kopfschmerzen, seltener Nierenversagen, akuter Ileus oder Lungenödem [129].

2.3.5.3 Endovaskuläre Therapie

Möglichkeiten der endovaskulären Therapie bei Vasospasmus sind die mechanische oder die medikamentöse Aufweitung der eng gestellten Arterien. Dieses ist mechanisch durch die Ballon-Angioplastie möglich. Die Gabe von Medikamenten (Papaverin und z.B Nimodipin) sind ebenso Möglichkeiten den Spasmus aufzuheben. Die Datenlage zu allen diesen Vorgehensweisen ergibt keine sichere Evidenz. Daher ist diese mechanische und medikamentöse Dilatation der Gefäße bei ausgewählten refraktären Fällen angezeigt. Eine Studie zeigte, dass trotz intraarteriellem Papaverin zwar der neurologische Status gebessert werden konnte [43], jedoch nicht das Outcome.

2.3.6 Experimentelle Therapien des Vasospasmus

Therapieansätze, die nicht zur Standardtherapie gehören sind: Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) [21] [24] [112] [200], die in experimentellen Ansätzen eine Verminderung des Vasospasmus gezeigt haben.

Tirilazad, ein 21-Aminosteroid, hemmt freie Radikale und kann dadurch Zellschäden verhindern [60] [87]. Ein Vorteil ist das Fehlen von Nebenwirkungen wie sie bei Gluco- bzw. Mineralkortikoiden vorkommen [190]. Im Tierexperiment ist es gelungen, die Inzidenz von Vasospasmen zu reduzieren, sowie einen angiographisch nachweisbaren Vasospasmus zurückzubilden [4].

Tirilazad in Kombination mit Nimodipin konnte in einer Studie eine Reduktion von symptomatischem Vasospasmus und Verminderung der Mortalität, sowie ein besseres Outcome nach 3 Monaten bewirken [75]. In einer anderen Studie mit insgesamt 897 Patienten konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität, Outcome und Vasospasmus in der Tirilazadgruppe nachgewiesen werden [62]. Des Weiteren wurde in experimentellen Ansätzen eine intrathekale Natrium-Nitroprussid-Injektion angewendet, mit dem Vorteil der Vermeidung systemischer Hypotension durch perivaskuläre lokale Wirkung. Es besteht allerdings die Gefahr eines intrakraniellen Druckanstieges [176].

2.3.7 Tierexperimentelle Therapieversuche des Vasospasmus

Intravaskuläre NO-Donatoren die im Tiermodell zur Anwendung gekommen sind, ergaben zwar eine Reduktion des arteriellen Vasospasmus, jedoch auch eine arterielle Hypotonie [134]. Andere Versuche waren die intrazisternale Lyse mit RTPA-Injektionen (recombinant tissue plasminogen activator) [116] [176] und die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure [186], die aber entweder keinen signifikanten Einfluss auf den cerebralen Vasospasmus hatten, oder von denen aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen abgesehen wurde.

3.Methodenteil

3.1 Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit, welche sich an den Standards der von der Cochrane Collaboration durchgeführten Übersichtsarbeiten orientiert. Für das Erreichen eines hohen Qualitätsstandards ist es vorgesehen, dass zwei Personen unabhängig voneinander die Auswahl der einzuschließenden Studien treffen und eine anschließende Qualitätsbeurteilung derselben durchführen. Bei Abweichungen sollte das Ergebnis durch einen Dritten überprüft oder von den ersten beiden Personen diskutiert werden. Der Zweite sogenannte Reviewer der vorliegenden Arbeit ist, Herr Priv. Doz. Dr. Bernhard Fischer, Facharzt für Neurochirurgie. Bei abweichenden Ergebnissen zwischen beiden wurde über eine Diskussion ein einheitliches Resultat herbeigeführt. Der Dritte Reviewer ist, Herr Prof. Dr. Ali Gorji, der auf Neurophysiologie spezialisiert ist.

Die zugrunde liegende Systematik soll im Nachfolgenden anhand eines Protokolls dargestellt werden.

Zunächst wurde das Protokoll erstellt, an dem sich die Entwicklung der Übersichtsarbeit orientierte. Bis auf geringfügige Anpassungen im Verlauf der Erstellung der Übersichtsarbeit, hat sich die Arbeit an die Vorgaben des Protokolls gehalten, in das der Großteil der für die vorliegende Arbeit relevanten methodischen Grundlagen eingearbeitet ist.

Während der Ausarbeitung des Protokolls wurde die Suchstrategie für die verschiedenen Datenbanken erarbeitet, die im Protokoll ausführlich dargestellt wird. Des Weiteren wurden die Ein- und Ausschlusskriterien und die Kriterien zur Qualitätsbeurteilung festgelegt. Es wurde eine quantitative und qualitative Analyse der in der Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien angestrebt.

Abweichend von den Vorgaben der Cochrane Collaboration, bei deren Übersichtsarbeiten nur RCTs (Randomized Controlled Trials) Berücksichtigung finden, werden in der vorliegenden Arbeit auch weniger valide Studiendesigns wie z.B. Kohortenstudien ohne

Verlaufskontrollen miteinbezogen, um einen möglichst umfassenden Überblick zu erlangen. Es konnten daher nicht ausschließlich RCTs (Randomized Controlled Trials) berücksichtigt werden.

Nachfolgend ist das Protokoll mit seinen sechs Kapiteltiteln, Hintergrund, Inhalt und Ziel, Auswahlkriterien, Suchstrategie und Methodik aufgeführt:

3.2 Protokoll

3.2.1 Titel

„Experimentelle Modelle zur Untersuchung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung beim Menschen, speziell des Vasospasmus – Systematische Übersichtsarbeit“

3.2.2 Hintergrund

Die durch eine Aneurysmaruptur bedingte SAB, die darauf folgenden Vasospasmen und die sich dadurch ergebende cerebrale Ischämie ist eine der häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern. Die Überlebenden kämpfen häufig mit schwerwiegenden Behinderungen und dauerhafter Invalidität. Aus medizinisch-ökonomischer Sicht betrachtet stellt das eine enorme finanzielle Belastung dar. So schätzt man, dass in Deutschland derzeit ca. 1 Million Menschen an den Folgeerscheinungen einer aneurysmainduzierten SAB leiden. Nur etwa ein Drittel der Patienten erholen sich soweit, dass sie ohne Einschränkungen ihren Lebensalltag bestreiten können. Ein weiteres Drittel der Betroffenen kann, nach entsprechender Therapie, selbstständig einfache Dinge verrichten, wobei sie jedoch Hilfe benötigen und somit eine Teilnahme am Berufsleben nicht oder nur geringgradig möglich ist. Der Rest der Patienten bleibt dauerhaft pflegebedürftig. Obwohl das Gehirn nur 2% des Körpergewichts ausmacht, benötigt es etwa 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs. Wird die Sauerstoffzufuhr nicht gewährleistet, so wird die Funktion zunächst reversibel eingestellt und bei einer weiteren Reduktion der Sauerstoffzufuhr kommt es zu einem irreversiblen strukturellen Schaden [5]. Die Subarachnoidalblutung tritt am häufigsten in der 5. und 6. Lebensdekade auf. Man schätzt, dass 1/3 der Patienten sterben, bevor sie das Krankenhaus erreichen. Weitere 20% sterben während des stationären Aufenthaltes, und von den

restlichen Überlebenden bleibt die Hälfte dauerhaft behindert und damit pflegebedürftig bis an ihr Lebensende.

3.2.3 Inhalt und Ziel

Das Ziel dieser Arbeit ist es bereits verwendete Tiermodelle in der Erforschung aneurysmainduzierte Vasospasmen auf Ihre Validität und Übertragbarkeit auf den Menschen zu prüfen. Dabei gilt es ein Tiermodell zu beschreiben, das den Traumamechanismus von aneurysmainduzierten Subarachnoidalblutungen imitiert, die daraus folgenden Vasospasmen zuverlässig auslöst, reproduzierbar ist und der Neuroanatomie des Menschen so nahe kommt wie möglich.

3.2.4 Auswahlkriterien

Allgemein:

Einschlusskriterien:

Studienarten:

Tierversuchstudien mit folgenden Studiendesigns:

- Kohortenstudien mit Verlaufskontrollen
- Randomisierte-Placebo-kontrollierte Studien (RCT)
- Randomisierte kontrollierte Studien mit Vergleichsversuchen
- Nicht-randomisierte kontrollierte Studien
- Kohortenstudien mit passender Kontrollgruppe
- Kohortenstudien ohne passende Kontrollgruppe

Ausschlusskriterien:

Studieninhalte:

- Studien am Menschen
- Studien zu Wirkungsmechanismen in vitro (Biochemische Studien)
- Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik (Pharmakologische Studien)

Studienarten:

- Case-reports
- Reviews
- Übersichtsartikel

Speziell:

Einschlusskriterien:

Art der Intervention:

Chirurgisch herbeigeführte Subarachnoidalblutung. Dabei konnte die SAB durch das Durchtrennen, Durchstechen und Abreißen eines Hirngefäßes, oder durch Applikation von Blut mit geeigneten Hilfsmitteln in den Subarachnoidalraum erfolgen

- Versuchstierpopulation:
Tiere beider Geschlechter und aller Altersgruppen

3.2.5 Suchstrategie

Es wird die MEDLINE Datenbank mit einer angepassten Suchstrategie durchsucht:

Dabei wird die Suche auf Subarachnoidalblutung, Tiermodell, Ratte, Hund, Maus, Schwein, Kaninchen, andere Tiermodelle und nicht-humane Primaten bezogen. Welche Studien letztlich relevant für diese Übersichtsarbeit sind, wird nach Vorliegen sämtlicher Abstracts und gegebenenfalls der Vollversionen anhand der oben genannten Auswahlkriterien entschieden.

Der Umfang der Suche umfasste den Zeitraum vom Beginn der Datenbank MEDLINE im Jahre 1966 bis einschließlich zum 14.04.2009.

Unterschiedliche Begriffskombinationen fanden, angepasst an das jeweils vorhandene, kontrollierte Vokabular (Thesaurus), als Suchbegriffe Verwendung. Bei MEDLINE entspricht das Vokabular den MeSH-Terms (Medical Subject Headings, Subheadings).

Die so formulierte Suchanfrage lautete:

(clinical trials or clinical trials, phase i or clinical trials, phase ii or clinical trials, phase iii or clinical trials, phase iv or controlled clinical trials or multicenter studies or randomized controlled trials) and (subarachnoid hemorrhage)

Darüber hinaus wurde eine Freitextsuche durchgeführt:

(clinical trials.mp. or clinical trial.mp. or controlled clinical trials.mp. or controlled clinical trial.mp. or randomized controlled clinical trials.mp. or randomized controlled clinical trial.mp. or case reports.mp. or case report.mp.) and subarachnoid hemorrhage.mp.

Die Ergebnisse aus indexierter Suche und Freitextsuche wurden anschließend auf „animal“ beschränkt. Zum Schluss wurden die Duplikate entfernt, was schließlich zu 53 Treffern führte.

3.2.6 Methodik

3.2.6.1 Datenselektion

Zunächst wurde die oben beschriebene Suchstrategie durchgeführt und anschließend die Auswahlkriterien von zwei unabhängigen Reviewern auf die daraus hervorgehenden Abstracts und Überschriften angewendet. Dabei wurden alle Literaturstellen, die die Auswahlkriterien möglicherweise erfüllen könnten oder die zumindest nicht von vorneherein sicher ausgeschlossen werden konnten, in der vollständigen Originalversion besorgt, ebenso alle Literaturstellen, die für die weitere Literatursuche von Nutzen sein könnten wie z. B. thematisch relevante Übersichtsartikel. Die hierfür erforderliche Suche nach Übersichtsartikeln wurde in die oben angeführte Suchstrategie integriert. Nach Durchsicht sämtlicher Abstracts wurden die Ergebnisse zunächst verglichen und bei Abweichungen diskutiert.

Das Gleiche erfolgte nach Vorliegen der Originalstudien, womit die Selektion aus den primär beschafften Studien abgeschlossen war. Im Anschluss daran erfolgte – wiederum durch zwei Reviewer – eine Durchsicht der Referenzlisten aller eingeschlossenen und aller übrigen in der Originalversion vorliegenden Studien, um weitere relevante Arbeiten aufzufinden.

3.2.6.2 Datenextraktion

Nach der Identifikation aller relevanten Studien erfolgte mittels eines Datenerhebungsbogens die Extraktion der für die Beurteilung der jeweiligen Studie wichtigen Daten. Die zu erhebenden Daten umfassten die Verifikation der Studieneignung, die Populationscharakteristika, die methodologische Qualität, die Interventionen und Zielgrößen, sowie die Analysemethoden. Die Datenextraktion wurde durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen und nach Abschluss verglichen und diskutiert.

3.2.6.3 Qualitätsbewertung

Der Bewertung der Studien lagen die Originalstudien und speziell die Ergebnisse aus den dazugehörigen Datenerhebungsbögen zugrunde. Im Anschluss an die Bewertung der Qualität der gewonnenen Daten erfolgte die Diskussion der dabei aufgetretenen Abweichungen. Wann immer es möglich war, wurde versucht, über die quantitative Bewertung hinaus, auch eine Analyse der Studienqualität durchzuführen. Die Qualitätsbeurteilung orientierte sich nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration und anderer relevanter Literatur zur Qualitätsbewertung von RCTs. Hervorzuheben sind dabei vor allem Chalmers (1981), Jüni (1999), Moher (1994), sowie Jadad (1996). Zusätzlich wurden die klinische Relevanz der Zielkriterien, ethische Gesichtspunkte und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis in die Bewertung miteinbezogen.

4. Tiermodelle in der Erforschung SAB bedingter Vasospasmen

Das erste dokumentierte SAB-Tiermodell wurde 1928 durch Bagley [6] publiziert. Im Fokus seiner Studien stand der Hund. Seitdem wurden eine Vielzahl verschiedener Tiermodelle mit ähnlicher Fragestellung entwickelt und etabliert, die zum Teil noch heute Anwendung finden. Im Allgemeinen haben sich drei Methoden zur Induktion von SAB im Tiermodell etabliert. Zum einen die Blutinjektion direkt in den Subarachnoidalraum, zum anderen die Gefäß-Punktion oder Avulsion einer Hirnarterie und die Applikation eines Blutgerinnsels, um ein Hirngefäß herum.

4.1 SAB Modelle in Mäusen

- Kamii et al. [73] modifizierte das endovaskuläre Monofilamentmodell bei Ratten für Mäuse, indem er die Filamentgröße anpasste, die dann zur Perforation der ACA eingesetzt wurde. Das Resultat der Perforation war eine diffuse Blutverteilung in der basalen Cisterna des Gehirns, besonders um die ipsilaterale ACA [73][106][109]. Die Sterblichkeitsrate, die in einer Versuchsgruppe nach 72 Stunden gemessen wurde, lag bei 20-29% in nicht transgenischen und bei 27-19% in SOD- transgenischen Mäusen [73][109][147]. Unter der Leitung einer anderen Gruppe führt dieselbe Operation zu einer 11,1% (4/36) Sterblichkeitsrate bei „wild-typ“ Mäusen [106]. Die schwersten MCA Vasospasmen, die mit der cerebrovaskulären casting (Auswahlverfahren) gemessen wurden, wurden 72 Stunden nach der SAB Einleitung erfasst (57% Reduktion des Durchmessers). Die Durchmesser der A. basilaris waren bei den Vergleichstieren und den SAB Tieren gleich. Die Erholung von den Vasospasmen erfolgte am siebten Tag der Beobachtung [73]. Ein deutliches neurologisches Defizit wurde in diesem Modell nach 24 Stunden [169] und nach 72 Stunden [125][105] nach SAB festgestellt. Während diese Methodik deutliche Vorteile bietet, gibt es doch eine hohe Sterblichkeit. Zusätzlich wurde aufgrund der kurzen Blutungszeit, die nur Sekunden dauerte, oft eine milde Blutung beobachtet.
- Matz et al. [101] injizierte in einem Mausmodell hemolysiertes arterielles Vollblut (50µl). Die Injektion erfolgte in den subarachnoidalen Raum über dem Neocortex

durch ein Bohrloch, das nahe der rechten parietalen und occipitalen Knochenplatte gebohrt wurde [101]. Da große cerebrale Arterien keinen Kontakt mit dem injizierten Blut hatten, wurden keine Gefäßdurchmesser erfasst. Dieses Modell stellte sich als nützlich für die Untersuchung von apoptotischen Mechanismen nach SAB mit genetisch modifizierten Mäusen heraus [101][102].

- Lin et al. [89] entwickelte ein murines cisterna magna Blutinjektionsmodell. Die so verursachten SAB's wurden mit Minutentod und der Abwesenheit von fokalen neurologischen Defiziten assoziiert. Zur Bestimmung der Vasospasmen wurden die Gefäße mit einer Mixtur aus Gelatine und Tinte gleichzeitig gefärbt und fixiert. Die Autoren beobachteten zwei Phasen der Vasospasmen in ACA, MCA und BA mit der Initialphase beginnend nach 1 - 6 Stunden post SAB und einem Höhepunkt nach 6 - 12 Stunden. Die zweite Phase der Vasokonstriktion hielt vom 1,5 - 4 Tage an mit anschließender Erholung nach sieben Tagen.

Im Allgemeinen basiert dieses Modell auf dem cisterna magna Modell der Ratte, mit den sich daraus ergebenden Vor- und Nachteilen. Die niedrige Sterblichkeit des cisterna magna Rattenmodells im Vergleich zum Perforationsmodell, ist ein Ergebnis der geringeren Hirnverletzungen und nachfolgend imitiert es daher nicht die klinische Situation inklusive des Gefäßeinrisses. Mit dem murinen (Maus) cisterna magna Modell erhält man schwerere und weitverbreitete Vasospasmen mit zwei klar zu beobachtenden Phasen, während im Perforationsmodell die Vasospasmen meist begrenzt sind mit einem einzigen Höhepunkt 72 Stunden nach Beginn. Die Auflösung der Vasokonstriktion findet in beiden Modellen um den siebten Tag statt [125][89].

Bis vor kurzem wurde es wegen technischer Schwierigkeiten, nicht zuletzt aufgrund der winzigen anatomischen Verhältnisse, als unwahrscheinlich angesehen verlässliche murine Modelle für SAB- induzierte cerebrale Vasospasmen zu erstellen. Reale oder nahe realzeitliche Untersuchungen der CVS werden immer noch erforscht, aber die oben beschriebenen experimentellen Ansätze ermöglichen die Studien von Vasospasmen an Mausmodellen. Außerdem scheint der Gebrauch von genmodifizierten Mäusen ein

unerlässliches Werkzeug für die Studien von molekularen Mechanismen der SAB zu sein [73][147][91][53].

4.2 SAB Modelle in Ratten

Recherchen haben ergeben, dass Ratten sich in den vergangenen Jahren als die am häufigsten genutzten Versuchstiere für SAB Studien etablierten. Ratten sind vergleichsweise kostengünstig, einfach unterzubringen und zu versorgen. Es gibt Aufzeichnungen von biphasisch akuten und verspäteten cerebralen Vasospasmen, die nach SAB aufgetreten sind. Die heutige hochentwickelte labortechnische Ausstattung ermöglicht die kontinuierliche Beobachtung des cerebralen Metabolismus und der cerebralen Funktion. Eine Vielzahl von Techniken, zur Darstellung und Untersuchung von cerebralen Vasospasmen und SAB-induzierten Gehirnverletzungen, finden heutzutage Anwendung. Dies umfasst die digitale Subtraktions-Angiographie [184], die cerebrale Computertomographie [178] und die Magnetresonanztomographie [180]. Mittlerweile ist es durch verschiedene Studien und die sich daraus ergebenden Evidenzen hinreichend belegt, dass unterschiedliche Rattenmodelle für die Studien von cerebralen Vasospasmen eine große Aussagekraft besitzen. So wurden zum Beispiel in Studien Doppel-Blut-Injektions- und Endovaskuläre- Perforations-Modelle verwendet, um cerebrale Vasospasmen und sich cortical ausbreitende Einblutungen bildlich darzustellen [184][181].

4.2.1 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle

Verschiedene frühe Modelle bezogen sich auf die transclivale Punktion der Arteria basilaris [8][72]. Bei dieser Methode erschienen die Schwere der Vasospasmen und die Sterblichkeit mit dem Durchmesser des Gegenstandes, der zur Perforation der cerebralen Arterie genutzt wurde, zu korrelieren [2][1]. Auch neuere Modifikationen dieser Vorgehensweisen erbrachten keine Veränderungen in Bezug auf Vasospasmen und Sterblichkeit [177]. Interessanterweise gibt es keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von akuten und chronischen cerebralen Vasospasmen nach einer einzelnen, im Vergleich zu einer multiplen Blutung, ausgehend von der Arteria basilaris der Ratte [177].

Es gibt einige allgemeine Charakteristika der Modelle, die die transclivale Punktion der Arteria basilaris (BA) verwendeten. Vasospasmen, die aus dieser Methode resultieren sind

24 Stunden und 48 Stunden nach dem Eingriff am markantesten, bilden sich jedoch nach 72 Stunden komplett zurück [8]. In neueren Studien wurde herausgefunden, dass das Zusammenziehen der Arteria basilaris biphasisch ist und dass der mit der SAB Induktion einhergehende Abfall des lokalen CBF ein starker Prediktor für die Sterblichkeit ist (unabhängig von Veränderungen im ICP und CPP) [1].

4.2.2 Blut- und Blutkomponenten-Injektionsmodelle

Als Voraussetzung gilt, dass der Druck der Blutinjektion die Belastung des Gehirns durch systemischen arteriellen Druck während einer SAB imitiert, dieser kann 20-40 mal höher sein als der normale ICP [196][150]. Deshalb können die Blutinjektionsmodelle in zwei Gruppen eingeteilt werden: Beliebige Druckmodelle und Druck-Kontrollierte Modelle. In der ersten Gruppe wird der gewünschte Injektionsdruck erreicht, indem das Volumen des injizierten Bluts und die Dauer der Injektion angepasst werden. In der zweiten Gruppe wird der Injektionsdruck entweder manuell [138] oder durch eine Injektionspumpe [82] kontrolliert. Es wurde auch festgestellt, dass Veränderungen der perivasulären, adrenergischen Innervation die Reaktion der Arterien besonders in Verbindung mit Vasospasmen beeinflussen. Dieser Einfluss wird bei Injektions- oder Blut-Platzierungsmodellen vernachlässigt [154].

Nach der einmaligen Injektion von Blut in die Cisterna magna beschrieben mehrere Autoren biphasische Vasospasmen [162][170][28].

- Delegado et al. [28] beobachteten biphasische Vasospasmen mit einem zweiten Höhepunkt am zweiten Tag nach der Injektion und einer darauffolgenden Erholung am fünften Tag. Fokale neurologische Defizite wurden nicht erfasst, die Sterblichkeitsrate lag bei 11,5 %, wobei die totale Zahl der Versuchstiere nicht angegeben wurde. Auch eine verspätete Abnahme des cerebralen Blutflusses konnte nicht nachgewiesen werden. So war der CBF 24 Stunden nach Einsetzen der Vasospasmen wieder auf normalem Niveau. Messungen, zwei Wochen nach der SAB, zeigten keinerlei Hinweise auf eine Vasculopathie [172].

- Weitere Entwicklungen des Blutinjektionsmodells wurden 1999 durchgeführt. Suzuki et al. [168] beschrieb eine zweizeitige intrazisternale Injektion bei Ratten, im Abstand von 48 Stunden. Radiologisch konnten die biphasischen Vasospasmen in der Arteria basilaris akut nach 10 Minuten und am 5. bis 7. Tag nach SAB, nachgewiesen werden [184][57][58][108]. Neurologische Defizite wurden weder nach der ersten, noch nach der zweiten Blutinjektion, die 48 Stunden nach der ersten stattfand, nachgewiesen [57][19]. Erfolgte die zweite Injektion jedoch 24 Stunden nach der ersten, kam es zu neurologischen Veränderungen, die bis zu 5 Tage (oder 3 Tage nach Injektion) anhielten. Die Sterblichkeitsrate lag bei 4 bis 9% [57][19].

Nachteile dieser Modelle sind die unkontrollierte Blutverteilung (Menge und Ausdehnung), das hohe Risiko der mechanischen Verletzung des cerebralen Gewebes und die Mortalitätsrate [34][33].

Angiographisch nachweisbare Vasospasmen können auch durch die Blutinjektion in die prä-chiasmatische cisterna hervorgerufen werden. Der Zugang erfolgt durch die Orbita und das Foramen opticum [130]. Sterblichkeit und neurologische Defizite wurden in diesem Modell nicht beobachtet [173].

- Zhao et al. [196] beschrieb 1999 ein neues Modell zur Studie von Mechanismen von fatalen SAB in Ratten. Er kombinierte arterielle Blutungen bei normalem systemischem Blutdruck mit einer kontrollierten Blutungszeit (Menge des Blutes). Dieses Modell ist für die Studie fataler SAB geeignet. Die Sterblichkeit lag nach 2 Stunden bei 45% bei einer 90 Sekunden andauernden Blutung. Dabei stellte er eine breite Verteilung des Blutes im Gehirn fest. Die druckkontrollierte prä-chiasmatische Blutinjektion sichert eine konsistentere Blutverteilung und Blutmenge im subarachnoidalen Raum [138]. In diesem Modell ist die Sterblichkeit abhängig vom Volumen des injizierten Blutes; 200µl Blut waren mit einer Sterblichkeitsrate von 25% verbunden. Dieses Modell wurde zur Studie der frühen Auswirkungen von SAB benutzt, da es die akuten intrakraniellen Phänomene imitiert [139].

4.2.3 Endovaskuläres Perforations Modell

Dieses Modell wurde, unabhängig voneinander, durch Benderson et al. [10] und Veelken et al. [185] beschrieben. Der chirurgische Eingriff zielte darauf ab die A. carotis interna nahe ihrer intrakraniellen Bifurkation zu durchstechen, indem man einen spitzen Draht durch die A. carotis externa einführte. Das Perforationmodell benötigt keine Craniotomie und gilt als repräsentativ für die klinische Situation, weil es den Riss der A. carotis interna Wand imitiert. Die Sterblichkeit liegt zwischen 37,5% und 50% nach 24 Stunden [139][10][185]. Die Fehlerquote von 12,5% [184], die intrazerebralen Blutungen von 11% [10] und die unkontrollierbare Blutverteilung sind bekannte Schwächen dieses Modells. Eine veränderte Drahtgröße kann dazu führen, dass sich das Blutungsvolumen verändert [151]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass das endovaskuläre Perforationsmodell mit einer ca. 20% Reduktion des cerebralen Gefäßdurchmessers am zweiten Tag post - ictus verbunden ist [57]. Neuere Studien zeigen aber eine schwere arterielle Verengung 24 Stunden nach der Blutung [18], womit sich dieses Modell als nutzbar für Studien der Initialphase von Vasospasmen erweist.

4.3 SAB Modelle in Kaninchen

Die Modelle sind ein mögliches Beispiel für das Zusammenspiel von reduzierten Kosten der Modelle und Aufrechterhaltung eines angiographisch verlässlichen Modells bei der Untersuchung von CVS. Bei diesen experimentellen Modellen der SAB wurde die MCA und der Sinus sagittalis oder die Arteria basilaris über eine parasagittale Craniotomie transklyval punktiert [92][41]. Durch die Öffnung des Schädels reduzierte sich jedoch der nicht zu vernachlässigende Effekt des intrakraniellen Drucks (ICP) bei Vasospasmen [92]. Durch die Craniotomie, aber ohne weitere traumatische chirurgische Prozeduren, konnte nur ein Zweig der MCA punktiert werden [92]. Dennoch verursachte die Punktur der MCA einen Bluteinstrom in die Cisterna basalis und löste bei einer kleinen Anzahl von Tieren cerebrale Vasospasmen aus [92].

Einzel- (die am meisten verwendete Methode der SAB Auslösung in Kaninchen) oder Doppel-Injektion in die Cisterna magna stellen sich, wegen ihrer vergleichbaren cerebro-vasculären morphologischen Charakteristika und einer vergleichbaren Zeitspanne der Vasospasmen wie

beim Menschen, als effektive CVS-Modelle heraus [42][7][163][20]. Verglichen mit Einzel-Blut-Injektionsmodellen beim Kaninchen, verursachen die Doppel-Blut-Injektionsmodelle Vasospasmen, die mit Vasospasmen, die beim Menschen auftreten, vergleichbar sind [198]. Neurologische Defizite entwickeln sich jedoch nur in vereinzelt Fällen [198]. Um CVS klinisch symptomatisch darzustellen, verwendeten einige Autoren eine bilaterale Ligatur der ICA, um so den kolateralen Blutfluss zu verringern [42]. Die A. carotis Ligatur verursachte bei einer beträchtlichen Anzahl an Versuchstieren per se schwere neurologische Defizite, was zum einen die Anzahl der notwendigen Versuchstiere erhöhte und eine Differenzierung zwischen den Effekten der Vasospasmen und der okklusiven Ischämien schwierig macht.

4.4 SAB Modelle in Hunden

4.4.1 Blut-Injektions-Modelle

- Loughheed et al. [94] unternahm 1961 eine Studie mit 50 Versuchstieren mit dem Ziel ein neues Modell zu etablieren. Er versuchte transoral Blut in den Subarachnoidalraum in der Nähe des Circulus arteriosus Willisii zu applizieren. Das gelang ihm jedoch lediglich bei 42% der Versuchstiere. Bei 18% der Tiere wurde ein subdurales Hämatom, bei 16% der Tiere ein traumatischer Schaden des dritten Ventrikels und bei 14% der Tiere eine intraventrikuläre Blutung und Meningitis herbeigeführt. In der Gruppe bei denen die SAB gelang, wiesen nach dreimonatiger Beobachtungszeit 28.6% ein neurologisches Defizit auf und 4,8% verstarben während dieser Zeit.
- Wilkins und Levitt [191] testeten 1970 unterschiedliche Injektionstechniken zur Induktion einer SAB. Sie injizierten Blut in die Cisterna magna, konnten jedoch entweder keine arteriellen Vasospasmen beobachten oder fanden nur sehr limitierte fokale Spasmen. Außerdem stellte sich bei der Autopsie heraus, dass die Regionen mit den größten Ansammlungen von subarachnoidalem Blut nicht mit den Regionen mit den stärksten Vasospasmen im Angiogramm übereinstimmten. Die Spasmen begannen 10 Minuten nach der Applikation und dauerten von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen an. Ein neurologisches Defizit konnte beobachtet werden, konnte

jedoch nicht zwingend mit den Vasospasmen in Verbindung gebracht werden. Biphase Kontraktionen der Arterien wurden nicht erfasst.

- Kuwayama et al. [84][85] applizierte bei 48 Versuchstieren Blut in die Cisterna magna. Dabei löste er bei 90% der Versuchstiere einen durch SAB bedingten Vasospasmus aus. Als Komplikation trat in einem einzigen Fall ein Meningismus auf, andere Komplikationen wurden nicht genannt. Die Vasospasmen in diesem Modell erreichten nach 30 Minuten ein Maximum, das sich aber partiell nach 120 Minuten wieder auflöste. In dieser Zeit variierte der Durchmesser der Arterien zwischen 29-59% vom Ursprungsdurchmesser. Die Vasokonstriktion hielt zum Teil über Tage an und betrug zum Teil weiterhin 25-59% des Ursprungsdurchmessers. Der Gesamtbeobachtungszeitraum betrug 14 Tage in dem 2 Versuchstiere verstarben.
- Varsos et al. [183] modifizierte 1983 das SAB Modell, indem zweizeitig in einem Abstand von 48 Stunden autologes Blut in die Cisterna Magna appliziert wurde. Sie konnten angiographisch dargestellte Vasospasmen mit zunehmender Intensität beobachten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über fünf Tage. Im Verlauf der Versuche wurde den Versuchstieren Vasodilatoren verabreicht, welche vom ersten bis zum fünften Tag nach Auslösung der SAB die Vasospasmen nicht unterdrücken konnten. Neurologische Defizite oder Mortalität wurden in dieser Studie nicht erfasst. Durch den hohen Grad an Reproduzierbarkeit, die Schwere der Vasospasmen und einer ähnlich hohen Mortalitätsrate wie beim Menschen, findet dieses Doppelinjektions-Modell in neueren Studien häufig Anwendung [199][192][195][197][97][148][119].

4.4.2 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle

- Brawley et al. [15] stellte das erste Gefäß- Abrissmodell bei Hunden vor, dass zur Charakterisierung von biphasischen vasospastischen Reaktionen in großen cerebralen Arterien nach SAB genutzt wurde. Der Abriss der Arteria cerebri anterior (ACA) wurde bei den Versuchstieren im Wachzustand mittels Zug an einer Seidenligatur ausgelöst, was bei 70% der Tiere innerhalb der ersten Minute zum Koma führte. In einem nicht

erfassten Prozentsatz an Versuchstiere begannen Vasospasmen nach fünf Minuten und hielten bis zu einer Stunde nach Beginn der SAB an. Ein Wiederauftreten der Vasospasmen ließ sich nach 4 bis 24 Stunden feststellen, erreichte dabei nach 72 Stunden ihr Maximum und war auch am siebten Tag noch präsent. Nach Erfassung der Daten hatten 40% der Tiere keinerlei neurologische Defizite, bei 30% der Tiere ließen sich leichtere neurologische Defizite nachweisen, wobei die Mortalität insgesamt bei 30% lag.

- Nagai et al. [115] löste die SAB durch die Punktion der Arteria communicans posterior (ACoP) mit einer Nadel aus. Bei diesem Modell konnte kein klinischer Vasospasmus nachgewiesen werden, obwohl der Vasospasmus in 25 – 40% der Fälle an der Hirnbasis auftrat. Die Vasospasmen traten nach 30 Minuten auf und die Versuchstiere erholten sich zwei Stunden nach Induktion der SAB wieder. Die Studie umfasste keine Mortalitätsdaten.
- Asano et al. [3] löste eine Hirnblutung durch den Abriss der Arteria carotis interna (ICA) aus. Der Zugang erfolgte über eine laterale Craniotomie des Schädels. Sie beobachteten biphasische Kontraktionsmuster aufgrund des angestiegenen intrakraniellen Druckes (ICP). Nach der ersten ICP Erhöhung und nicht-Normalisierung von cerebralem Blutfluss und EEG Veränderungen, folgte eine weitere prolongierte Erhöhung des ICP, die in einer reaktiven Hyperämie resultierte. Über Mortalität oder andere Komplikationen wurden keine Angaben gemacht.

4.4.3 Gerinnsel-Applikations-Modelle

- Shiokawa et al. [156] stellte ein Modell vor, welches eine präzise Applikation und Lokalisation des Blutgerinnsels um die cerebralen Gefäße erlaubt. Diese Methode macht aber einen umfangreichen chirurgischen Eingriff notwendig. So benötigt zum Beispiel die Applikation eines Blutgerinnsels in der sylvischen Fissur die Retraktion des Temporallappens um die Arteria carotis interna (ICA), die Arteria cerebri media (MCA), die Arteria cerebri anterior (ACA) und die Arteria communicans posterior

(ACoP) darzustellen. Die Sterblichkeitsrate von 12,5% in den Placebo Gruppen ist daher nicht überraschend. Obwohl sich bei keinem Tier neurologische Defizite zeigten, zeigte sich bei allen Versuchstieren am siebten Tag ipsilateral ein Vasospasmus. Dieser hielt bis zum siebzehnten Tag an, welcher jeweils auch der letzte Tag der Beobachtung gewesen ist.

4.4.4 Endoskopische kontrollierte Methoden

- Mori und Asano [114] injizierten autologes Blut um die Akutphase der SAB zu untersuchen, indem sie intrathekale Dauerkatheter durch die atlanto-occipitale Membrane zur präpontinen Cisterna legten. Diese Methode resultierte in einem schweren Spasmus der Arteria basilaris am zweiten und siebten Tag. Es wurden aber keine fokalen neurologischen Defizite bei den Versuchstieren festgestellt. Die Beobachtungszeit beschränkte sich auf 3 Stunden, über Mortalität wurde keine Aussage getroffen.
- Asano und Mizuno [114][110] präsentierten ein Blutinjektionsmodell durch einen Mikrokatheter in die ventrale Cisterna magna durch den Subarachnoidalraum der lumbalen Region. Die Autoren entdeckten cerebrale arterielle Spasmen vergleichbar mit den Vasospasmen aus dem Doppel-Injektionsmodell. Die Beobachtungszeit beschränkte sich auf die Zeit des Eingriffes, die Mortalitätsrate lag bei Null. Im Gegensatz zum Doppel-Injektionsmodell erfolgt die Blutinjektion nur einzeitig [11].
- Masuda et al. [100] führte eine rein experimentorientierte Perforation der Arteria basilaris mittels Mikrokatheter durch, welcher durch die Arteria femoralis eingeführt wurde. Dabei nutzte er den Führungsdraht des Mikrokatheters um die Oberseite der Arteria basilaris zu durchdringen und eine SAB auszulösen. Die Beobachtungszeit betrug drei Stunden, über die Mortalität wurde keine Aussage getroffen. Da in diesem Modell Zeit und Schwere der Blutung nicht kontrolliert werden können, ist sie eher für Studien der Pathomechanismen bei akuten SAB's anwendbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass endoskopisch kontrollierte Blutapplikations-Methoden zur Auslösung von SAB aufgrund des intensiven technischen Aufwandes und den hohen anästhetischen Anforderungen nur begrenzt genutzt werden, aber eine hohe Zuverlässigkeit haben. Die Blutinjektions - Techniken erlauben eine gute Kontrolle der SAB Schwere durch eine genau definierbare Menge des zugeführten Blutvolumens, lösen jedoch ungleich einer Aneurysmaruptur biochemische Vorgänge aus die sich auf die Schwere der Vasospasmen auswirken. Keine dieser Techniken benötigt jedoch einen komplizierten operativen Eingriff wie die Craniotomie und löst dabei Methoden-immanente unerwünschte Nebenwirkungen aus, die sich auf die Ergebnisse auswirken. Die Trennung von Auswirkung der SAB und primären operativen Zugang wird stark erschwert und ist somit für gewisse Fragestellungen im Ergebnis unbrauchbar.

4.5 SAB Modelle in nicht-humanen Primaten

Die Anatomie und Physiologie von Primaten ist der des Menschen sehr ähnlich. Sie bietet eine außergewöhnliche große Möglichkeit die Klinik der SAB zu untersuchen und auf den Menschen zu übertragen. In der Erforschung von SAB und ihren Auswirkungen bei nicht-humanen Primaten haben sich drei Techniken der SAB Induktion etabliert. Zum einem die Gefäß Avulsion (Gefäß Abriss) und Punktion, zum anderem die Gerinnselapplikation und die Methode der Blutinjektion.

4.5.1 Gefäß-Punktion/-Abriss-Modelle

- Simeone et al. [159] veröffentlichte als Erster eine Reihe von Punktionsmodellen bei Rhesusaffen. Der operative Zugang zur Arteria carotis Interna (ICA), die punktiert wurde, erfolgte über eine Craniotomie. Die durch die Punktion ausgelöste SAB löste akute und prolongierte Vasospasmen aus, die zum Teil lokalisiert und zum Teil generalisiert auftraten, jedoch nur in 65% der Fälle verzögert [159][160]. Diese Technik erwies sich aber dennoch als besser als die Blutinjektionsmethode in der eine zweite Phase mit Vasospasmen ausblieb [160]. Es fiel auf, dass mit dem Punktions-Modell bei 40% der Versuchstiere ein niedrigerer cerebraler Blutfluss (CBF) erreicht wurde. Im Gegensatz dazu wurde mit dem Blutinjektionsmodell bei nur wenigen Tieren ein niedriger CBF erreicht. Zusätzlich könnte die akute Hirnschwellung, die mit

dem Blutinjektionsmodell einhergeht, das Resultat der schnellen und unter hohem Druck stattfindenden Blutinjektion sein. Eine Reihe von Vasospasmus- Studien nutzte die Gefäß-Avulsions-Methode. Der Zugang erfolgte transorbital und machte ein Ausweiden der Orbitahöhle notwendig. Das führte zu starken Verstümmelungen, die von Seiten der Tiere nur schwer zu tolerieren waren. Die Avulsion der Arteria cerebri media (MCA) verursachte eine SAB und zudem erkennbare morphologische Veränderungen in der Gefäßwand beginnend 3 Tage nach SAB Induktion. Parallel dazu stellte man einen erheblichen Verlust der Gefäßelastizität fest, jedoch ohne signifikanten Einfluss auf den lokalen CBF [23]. Die Ligatur mit einer Schlinge um die Arteria communicans posterior (ACoP) verursachte entweder milde neurologische Defizite (3/5 Tieren) oder mittelschwere Störungen (2/5 Tieren) binnen 48 Stunden nach der SAB Induktion [71]. Die Autoren fanden allerdings keine Verbindung zwischen der Klinik und dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP), obwohl der Abfall der CBF Werte und die Erholung durch Autoregulation bei den Versuchstieren mit schweren neurologischen Defiziten wesentlich länger dauerte. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dicke der Nadeln, welche zur Perforation der Gefäße genutzt wurden, und der Intensität der Vasospasmen festgestellt. Mit dickeren Nadeln wurde ein deutlich höheres Blutungsvolumen erreicht [52]. Weitere Studien mit Punktur-/ Abriss- Methoden brachten einige Erkenntnisse bezüglich der Auswirkung von SAB auf das Hirnwasservolumen und Autoregulation, die zur Zeit durch Studien an Nagetieren validiert werden [36][35][74][86].

4.5.2 Blut-Injektions-Modelle

- Die erste dokumentierte Methode war die Injektion von Blut in die Cisterna magna bei Makaken, die 1968 von Chow et al. veröffentlicht wurde [22]. Im Allgemeinen kann die Blutinjektion in diesen Modellen zu frühen und anhaltenden Vasospasmen führen, die jedoch in ihrer Ausprägung und Intensität von dem Ort der Injektion abhängig ist. Die Nachteile für dieses Modell bestehen demnach in der hohen Anzahl an Tieren bei denen, wegen technischer Fehler bei der Injektion, keine Vasospasmen ausgelöst wurden [22]. Weir et al. [189] stellten fest, dass die wiederholten Blutinjektionen in den subfrontalen, subarachnoidalen Raum der Tiere zu einer hohen Sterblichkeit führt. Die Autoren konnten keine Verbindung zwischen dem Grad

der Vasospasmen und der Sterblichkeitsrate feststellen. Wenn Vasospasmen auftraten, waren sie auf die intraduralen cerebralen Gefäße begrenzt und diffus und hielten nie länger als einige Stunden an. SAB Modelle in Primaten, bei denen die Blutinjektion in die Cisterna chiasmatica über einen transfrontalen Zugang vorgenommen wurde, hatten eine höhere Erfolgsrate bei der Auslösung cerebraler Vasospasmen (CVS). Es liegen jedoch nur wenige Daten in Bezug auf die Sterblichkeit und die neurologischen Auswertungen vor [159][99]. In einigen Studien war das biphasische Muster der Vasospasmen nur in Untergruppen der Tiere präsent und es gab keine neurologischen Defizite oder diese waren nur vorübergehend [127][14]. Die wiederholte Injektion von Blut in die basalen Cisternen führt zur Intensivierung der Spasmen, einem schlechteren neurologischen Status und verminderter Autoregulation [126]. Auch die Lagerung der Tiere nach der Injektion (bevorzugt: Kopf-Über Position) hat Auswirkungen auf die Ausbildung von Vasospasmen [126][146]. Um die Genauigkeit der Blutinjektion zu verbessern, wurden stereotaktische Methoden eingeführt [29][169]. Blut wurde über einen Katheter injiziert, der permanent in die Cisterna magna implantiert war und gleichzeitig durch eine spinale Nadel stereotaktisch in die Cisterna interpenduncularis eingeführt war. Diese Injektionen wurden zweizeitig vorgenommen. Als Resultat entwickelten sich bei allen Versuchstieren cerebrale Vasospasmen. Permanente fokale neurologische Defizite entwickelten sich in 15% der Tiere und die Sterblichkeit, die am 4. Tag dokumentiert wurde, lag bei 17%.

4.5.3 Blutgerinnsel Modelle

- Diese Modelle machen eine Craniotomie notwendig, bieten aber auch eine beispiellose Verlässlichkeit bei der Auslösung von Vasospasmen. Bei den Versuchen wurde eine Craniotomie mit transoralem Zugang durchgeführt, um die Auswirkung von frischem Blut oder Serum auf die Basilar- und Vertebral- Arterien zu untersuchen [39]. Diese Versuche erbrachten sehr wichtige Informationen über Gefäßreaktionen in vivo. Espinosa et al. [44] benutzte eine rechtsseitige frontotemporale Craniotomie, um jeweilige Arterien (ICA, ACoP, MCA und ACA) für die Platzierung eines

Blutgerinnsels freizulegen. Dieses Modell stellte sich als ausgezeichnet dar, um die Entwicklung von schweren Vasospasmen im menschlichen Gehirn mit hoher Reproduzierbarkeit (Vasospasmen entwickelten sich in ~ 95% der Versuchstiere) zu untersuchen [45][50][95][96]. Beweise über einen veränderten cerebralen Blutfluss wurden jedoch nicht gefunden und neurologische Defizite kamen nur bei einer sehr begrenzten Anzahl von Tieren vor. Die am häufigsten genutzte Modifikation dieses Modells ist die bilaterale Gerinnselplatzierung [49][63][167][120].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die experimentellen SAB-Modelle in Primaten mit zu den ersten und ältesten Modellen gehören, die maßgeblich zum Verständnis der Pathophysiologie der SAB beitrugen. Die Blutgerinnselapplikationsmethode wird dabei üblicherweise genutzt, um die Mechanismen von Vasospasmen oder Medikamente zu untersuchen. Die Gruppen der Blutinjektionsmodelle, so wie auch der Punkturmodelle, wurden im Allgemeinen für die Studien der Pathophysiologie von SAB genutzt.

4.6 Andere Tiermodelle

Feline (Katzen) Modelle der SAB wurden insbesondere für die Studien von akuten pathophysiologischen Veränderungen (Hirnödem, akute elektroenzephalographische Störungen) verwendet, aber weniger für Studien der CVS. Es kamen verschiedene SAB-Modelle zur Anwendung: Perforation der ICA [154], Abreißmodell mit einer Ligatur, Punktion der MCA [65] oder durch eine intracisternale Blutinjektion [103]. Die zuletzt genannte Technik diente auch der Studie von Vasospasmen mit angiographischer Evaluation. Es wird von den begrenzten Möglichkeiten des Katzenmodells morphologische Veränderungen in Arterien und biphasische Vasospasmen nachzuahmen berichtet [20].

Die Entwicklung von CT, MRT und Angiographie haben es ermöglicht, auch in Großtieren wie etwa Schweinen SAB auszulösen. Es werden verschiedene Möglichkeiten der SAB Induktion genutzt [40][123][38][113]. Dies schließt auch ein Modell ein, bei dem Blut durch einen Katheter in die Adventitia der MCA eingebracht wird [104]. Die Studie nutzte jedoch infantile Ferkel, was die Frage der klinischen Relevanz aufwarf. Es wurde gezeigt, dass der Anteil cerebraler Vasospasmen mit dem Alter der Versuchstiere ansteigt. Dies entspricht der schlechteren Prognose bei älteren Patienten [117]. Die aneurysmatische SAB beim

Menschen kommt am häufigsten zwischen dem fünfzigsten und sechzigsten Lebensjahr vor
[131].

5. Diskussion

Die Sterblichkeit durch SAB liegt etwa bei 40% in den ersten 28 Tagen postictus [69][67]. Angiographisch nachgewiesene Vasospasmen kommen bei ~ 70% der Patienten vor, mit einem maximalen Höhepunkt nach 5-7 Tagen. Eine klinische Manifestation von verspäteten cerebralen Ischämien wurde bei 32-36% der Patienten festgestellt [12][37][175]. Vasospasmen tragen also 10-12% zur totalen SAB-Sterblichkeit bei [37].

Die klinischen Daten zeigen, dass die gegenwärtigen Therapiemethoden es ermöglichen, den angiographisch messbaren Rückgang der Vasospasmen darzustellen, ohne das neurologische Ergebnis kritisch zu verändern [64][141][78][174]. Obwohl unter Umständen die Hirnverletzung in den ersten Stunden nach der SAB für den weiteren Verlauf der Krankheit am kritischsten zu sein scheint, ist der Vasospasmus nicht nur ein sekundäres Ereignis, da sein schädlicher Einfluss hinreichend nachgewiesen wurde [152][79][155][171]. Es wird vermutet, dass Vasospasmen bei der Entwicklung von ischämischen neurologischen Defiziten mit Thromboembolismen interagieren [164].

Die Modelle, die mit einem Gefäßabriss in wachen Tieren arbeiteten, sind größtenteils historisch, obwohl sie dabei geholfen haben die Pathophysiologie von akuten SAB zu verstehen. Sie benötigen allerdings eine Craniotomie oder einen ähnlich verstümmelnden Eingriff, erlaubten keine Kontrolle des Blutungsvolumens und der Blutverteilung, und stehen in Verbindung mit infektiösen Vorgängen, die zu Komplikationen und einer hohen Sterblichkeitsrate beitragen[115][3][71][52].

Unzulänglichkeiten der Punkturmodelle schließen ebenfalls die Notwendigkeit einer Craniotomie, des unkontrollierten Blutungsvolumens, die hohe Sterblichkeitsrate und den chirurgischen Misserfolg ein, und sind diesbezüglich mit den Abrissmodellen vergleichbar [159][8][1].

Trotzdem wird angenommen, dass die Punktions- bzw. Abriss-Modelle, durch einen Riss oder Punktion der Gefäße im geschlossenen Schädel und der bewiesenen Vasokonstriktion nach SAB, der klinischen Situation am nächsten kommen. Aufgrund der unkontrollierten Blutungen in diesen Modellen besteht allerdings eine erhöhte Variabilität der neurologischen Veränderungen. Daher sind diese Modelle weniger für Medikamententests geeignet, so würde eine große Anzahl an Versuchstieren benötigt, um statistisch signifikante Ergebnisse zu bekommen.

Modelle mit platzierten Blutgerinnseln in nichtmenschlichen Primaten wurden speziell für die Studie von verspäteten Vasospasmen entwickelt und brachten wertvolle Einsichten in den Mechanismus der CVS [132][133]. Sie benötigten jedoch ebenfalls eine Craniotomie und bringen somit deren Nachteile mit sich. Darüber hinaus wurde in diesen Modellen die Verletzung einer Arterie, wie sie bei der Ruptur eines Aneurysmas auftritt, vernachlässigt. Hier könnten die Mechanismen der Vasospasmusbildung unterrepräsentiert sein.

Blutinjektionstechniken und endoskopische Methoden [110][100] erlauben eine Kontrolle des Blutvolumens und des Injektionsdrucks, ohne die anatomische Integrität zu verletzen. Sie simulieren effektiv die Ansammlung von Blut im Subarachnoidalraum bei SAB Patienten mit gleichzeitig tolerabler Sterblichkeitsrate und minimalen traumatischen Gehirnverletzungen [31][30][157]. Sie verursachen reproduzierbare Vasospasmen und imitieren zugleich eine SAB bei Gefäßabriss oder bei druckkontrollierter Blutinjektion. Von Nachteil sind die hohen Anforderungen an die technische Ausstattung, die sehr kostenintensiv sind und gut geschultes Personal erfordern.

Die Injektionsmodelle mit Hunden und Hasen werden sowohl für die Vasospasmus Forschung, als auch für die Drogenforschung weitläufig genutzt. Sie sind, abgesehen von den geringen Kosten, robust und die Eingriffe sind einfacher durchzuführen als bei kleineren Spezies [100].

Endovaskuläre Perforationsmodelle, die den klinischen Mechanismus eines Arterienabrisses nachahmen, führen zu einer hohen Sterblichkeitsrate und akuten metabolischen Veränderungen [10][185][137]. Sie liefern daher ähnliche klinische Ergebnisse [139]. Dieses Modell ist somit sehr attraktiv bei Studien von Hirnverletzungen nach SAB [122][124].

6. Aussicht

Trotz verschiedener Tiermodelle in der Erforschung durch SAB bedingte Vasospasmen ist deren Ätiologie und Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Einflussfaktoren, insbesondere das im Subarachnoidalraum befindliche Blut und seine Abbauprodukte wie Oxyhämoglobin, Eisen und freie Radikale stellen eine wichtige Rolle für die Konstriktion der Arterien dar. Zudem sollen vasoaktive Substanzen wie Serotonin, Angiotensin, Endothelin-1, Prostaglandine und Katecholamine in den Subarachnoidalraum freigesetzt werden. Eine abnorme Erregbarkeit der cerebralen Blutgefäße durch Katecholamine sowie eine erhöhte Menge an zirkulierenden Katecholaminen, bedingt durch eine hypothalamische Dysfunktion, konnten festgestellt werden [66]. Außerdem ist nach einer Subarachnoidalblutung die Stickstoffmonoxid (NO) induzierte Vasodilatation eingeschränkt. In Endothelzellen wird NO durch eine Aktivierung der NO-Synthase freigesetzt und löst anschließend in Gefäßmuskelzellen eine Gefäßdilataion aus [66]. Zudem wurde bei SAB eine gesteigerte Aktivität der Proteinkinase C (PKC) nachgewiesen, wodurch eine PKC-abhängige und Calcium-unabhängige Gefäßmuskelkontraktion ausgelöst wird [161].

Auch morphologische Veränderungen konnten experimentell nach einer SAB in den betroffenen Gefäßen beobachtet werden. In der Tunica adventitia bestand eine Ansammlung von Entzündungszellen wie Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. In der Tunica media kam es zu einer Nekrose von Muskelzellen. In der Tunica intima war ein endotheliales Ödem und eine erhöhte Durchlässigkeit der tight junctions zu beobachten, was schließlich zu einer Lumenverengung des Gefäßes führte [149] [182].

Untersuchungen von Vasospasmen nach SAB und ihrer Komplikationen sind an Patienten in der Klinik nicht oder nur bedingt möglich. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant. Nur unter Betrachtung des gesamten Kreislaufsystems können aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden. Der Tierversuch hat trotz zahlreicher Alternativen seine Daseinsberechtigung nicht verloren. In-vitro-Methoden können die Komplexität des Gesamtorganismus nicht wiedergeben, so stehen sie in der Forschung nur als ergänzende Methoden zur Verfügung und stellen somit keine echte Alternative zu den Untersuchungen am lebenden Tier dar. Auch bei der Übertragbarkeit von tierexperimentellen Studien auf den Menschen zeigt sich deutlich die

Wichtigkeit des gezielt eingesetzten Tierversuchs. Verschiedene Autoren konnten durch ihre Untersuchungen zeigen, dass die Ergebnisse von Experimenten am Tiermodell zu einem großen Teil auf den Menschen übertragbar sind. Daher stellen die im Tiermodell ermittelten Ergebnisse eine noch unabdingbare Basis für die Überprüfbarkeit pathologischer Vorgänge beim Menschen dar.

In der Erforschung von Vasospasmen nach SAB hängt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen aus den tierexperimentellen Untersuchungen stark vom verwendeten Versuchstier und von der Methodik ab. Kleintiere scheiden aus verschiedenen Gründen als Tiermodell für diese Fragestellung aus. Einerseits sind diese Tiere wegen ihrer kleinen Gefäße schwerer zu instrumentieren, andererseits sind mehrfache Blutentnahmen, wie sie in diesem Modell notwendig sind, unvereinbar mit einer normalen Homöostase. Lissenzephal Nagetiere eignen sich nur für bestimmte Fragestellungen, da ihr Kortex keine komplexe Struktur aus Gyri und Sulci besitzt. Das Verhältnis von grauer zu weißer Substanz unterscheidet sich bei lissenzephalen Tieren grundlegend von dem des Menschen [145][19]. Jedoch gehören heutzutage Ratten und Mäuse zu den meistgenutzten Spezies in der SAB Forschung, weil pathophysiologische Veränderungen, die in experimentellen SAB Rattenmodellen beobachtet wurden, denen beim Menschen gleichen [184][178][140][100]. Dies umfasst die Veränderungen im cerebralen Blutfluss, ICP und zwei Phasen der arteriellen Verengung. Hinzu kommt, dass die Möglichkeiten zur Beobachtung und Untersuchung dieser Vorgänge in solch kleinen Modellen sich stark verbessert haben und stetig weiterentwickelt werden [100][184].

Tiere mit großen, gyrenzephalen Gehirnen, wie Schweine, Schafe oder Primaten, besitzen eine Neuroanatomie, die mit der des Menschen vergleichbar ist [123]. Die Verwendung von Primaten sollte jedoch Fragestellungen vorbehalten sein, die sich mit keinem anderen Tiermodell beantworten lassen. Aufgrund der Ähnlichkeiten in der evolutionären Entwicklung der Gehirnstrukturen und des Blut-Kreislauf-Systems sollte jedoch in Betracht gezogen werden, die letzten Stadien der vor-klinischen Versuche mit nicht-menschlichen Primaten mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden zu verifizieren.

Die in einem Tierversuch erhobenen Daten und Erkenntnisse können verständlicherweise nicht in vollem Umfang auf den Menschen übertragen werden. Jedoch stellen die in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse im Moment die beste Alternative bei der

Untersuchung der Entstehung von SAB induzierten Vasospasmen dar. Welches Modell in Kombination mit einer geeigneten Methode zur Induktion einer SAB die erhofften Erkenntnisse über die Entstehung von Vasospasmen bringt, bleibt abzuwarten.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Alkan T, Korfali E, Kahveci N. Experimental SAH models in Rats. **Acta Neurochir Suppl** 2002; 83: 61-69
- [2] Alkan T, Tureyen K, Ulutas M, et al. Acute and delayed vasoconstriction after SAH: Local cerebral blood flow , histopathology, and morphology in the rat basilar artery. **Arch Physiol Biochem** 2001; 109: 145-193
- [3] Asano T, Sano K, Pathogenetic role of no- reflow phenomenon in experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. **J Neurosurg** 1977; 46: 454-466
- [4] Asano T, Takakura K, Sano K, Kikuchi H, Nagai H, Saito I, Tamura A, Ochiai C,Sasaki T: Effect of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 84:792-803, 1996
- [5] Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia -the ischemic penumbra. **Stroke** 12(6):723-725
- [6] Bagley C, Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultantfunctional and organic alterations in the central nervous system – Part A: Experimental data. **Arch Surg** 1928; 17: 18-38
- [7] Baker KF, Zervas NT, Pile-Spellman J, et al. Angiographic evidence of basilar artery constriction in the rabbit: A new model of vasospasm. **Surg Neurol** 1987; 27: 107-112
- [8] Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM, Smal animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. **Stroke** 1979; 97:416-422
- [9] Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E, Stahel PF (2008) Pharmacology of traumatic brain injury: where is the "golden bullet"? **mol.Med.** 14(11-12):731-740

- [10] Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new non-craniotomy model of SAH in the rat. **Stroke** 1995; 26: 1086-1091
- [11] Bevan JA, Bevan RD, Frazee JG. Experimental chronic cerebrovascular spasm in the monkey: an assessment of the functional changes in the cerebral arteries and their protection by diltiazem. **Am J Cardiol** 1985; 56: 15H-20H
- [12] Biller J, Godersky JC, Adams HP, Jr. Management of aneurismal SAH. **Stroke** 1988; 19: 1300-1305
- [13] Böcher-Schwarz HG, Perneczky A (2003) Hirnarterienaneurysmata. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg) Neurochirurgie - Facharztwissen in einem Band. Schattauer, Stuttgart, im Druck
- [14] Boisvert DP, Weir BK, Overton TR, et al. Cerebrovascular responses to subarachnoid blood and serotonin in the monkey. **J Neurosurg** 1979; 50: 441-448
- [15] Brawley BW, Standness DE, Jr, Kelly WA. The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 1968; 28: 1-8
- [16] Broderick, J. P., T. G. Brott, J. E. Duldner et al.: Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. **Stroke** 24 (1993) 987-993
- [17] Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, van den Berg UAC, Tjin-A-Ton MLR, van Gijn J. Hypertens, stroke, and coronary heart disease in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. **Stroke**. 1996; 27:7–9.
- [18] Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, et al. Vasospasm and P53-induced apoptosis in an experimental model of SAH. **Stroke** 2006; 37: 1868-1874
- [19] Carpenter RC, Miao L, Miyagi Y, et al. Altered expression of P2 receptor MRNAs in the basilar artery in a rat double hemorrhage model. **Stroke** 2001; 32: 516-522

- [20] Chan RC, Durity FA Thompson GB, et al. The role of the prostacyclin-thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. **J Neurosurg** 1984; 61: 1120-1128
- [21] Chow M, Dumont AS, Kassell N: Endothelin Receptor Antagonists and Cerebral Vasospasm: An Update. **Neurosurgery** 51: 1333-1342, 2002
- [22] Chow RW, Newton TH, Smith MC, et al. Cerebral vasospasm induced by subarachnoid blood and serotonin. An angiographic study. **Invest Radiol** 1968; 3:402-407
- [23] Clower BR, Smith RR, Haining JL, et al. Constrictive endarteropathy following experimental subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 1981; 12: 501-508
- [24] Clozel M, Watanabe H: BQ-123, a peptidic endothelin ET_A receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. **Life Sci** 52:825–834, 1992.
- [25] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. **Science**. 2004;305:869 – 872.
- [26] Coutard, M.; Osborne-Pellegrin, M.: Genetic susceptibility to experimental cerebral aneurysm formation in the rat. **Stroke** 28 (1997) 1035-1041
- [27] de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**. In press.
- [28] Delgado TJ, Brismar J, Svengaard NA, SAH in the rat: Angiography and fluorescence microscopy on the major cerebral arteries. **Stroke** 1985; 16: 595-602
- [29] Delgado-Zygmunt TJ, Arbab MA, Shiokawa Y, et al. A primate model of acute and late cerebral vasospasm: Angiographic findings. **Acta Neurochir** 1992; 118: 130-136

- [30] Delgado-Zygmunt TJ, Shiokawa Y, Arbab MA, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in the squirrel monkey during the late phase of cerebral vasospasm. **Acta Neurochir** 1993; 121: 166-173
- [31] Delgado-Zygmunt TJ, Shiokawa Y, Arbab MA, et al. Effekt of spantide, a substance-P antagonist, on cerebral vasospasm in primates. **Acta Neurochir** 1993; 122: 122-126
- [32] Dell, S.: Asymptomatic cerebral aneurysms. Assesment of its risk of rupture. *Neurosurgery* 10 (1982) 162-166
- [33] Doczi T, Joo F, Adam G, et al. Blood-brain barriere damaging during the acute stage of SAH, as exemplified by a new animal model. **Neurosurgery** 1986; 18: 733-739
- [34] Doczi T. The pathogenetic and prognostic significance of blood-brain barrier damage at the acute stage of aneurysmal SAH. Clinical and experimental studies. **Acta Neurochir** 1985; 77: 110-132
- [35] Dorch M, Branston NM, Harris RJ, et al. An experimental study of the effect of nimodipine in primate subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir** 1989; 99: 65-75
- [36] Dorch M, Branston NM, Symon L, et al. Intracranial pressure changes following primate subarachnoid hemorrhage. **Neurol Res** 1989;11: 201-204
- [37] Dorsch NW. Cerebral arterial spasm – a clinical review. **Br J Neurosurg** 1995; 9: 403-412
- [38] Ebel H, Semmelmann G, Friese M, et al. Effects of electrical stimulation of the gasserian ganglion on regional cerebral blood flow after induced SAB in pigs evaluated by 99mTc-HMPAO-SPECT. **Minim Invasive Neurosurg** 2001; 44: 50-57
- [39] Echlin FA. Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 1965; 23:1-11

- [40] Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM. The effect of chronic SAH on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. **J Neurosurg** 1992; 76: 830-837
- [41] Egemen N, Sanlidilek U, Zorlutuna A, et al. Transclival approach to rabbit basilar artery for experimental induction of chronic vasospasm. **Acta Neurochir** 1992;115:123-126
- [42] Endo S, Branson PJ, Alksne JF. Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. **Stroke** 1988; 19: 1420-1425
- [43] Eskridge JM, Mc Auliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR: Balloon Angioplasty for the Treatment of Vasospasm: results of first 50 Cases. **Neurosurgery** 42: 510-7, 1998
- [44] Espinosa F, Weier B, Overton T, et al. A randomized placebocontrolled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys. Part 1 Clinical and radiological findings. **J Neurosurg** 1984; 60: 1167-1175
- [45] Espinosa F, Weir BK, Kanamaru K, et al. Elektron microscopy of simian cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage and after the injection of horseradish peroxidase. **Neurosurgery** 1986; 19: 935-945
- [46] Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium Antagonists for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Cochrane Database Syst Rev** 2002
- [47] Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. **Stroke**. 2005;36: 2773–2780.
- [48] Findlay JM: Current Management of Cerebral Vasospasm. **Contemp Neurosurg**19: 1-6, 1997
- [49] Findley JM, Macdonald RL, Weir BK, et al. Surgical manipulation of primate cerebral arteries in established vasospasm. **J Neurosurg** 1991; 75: 425- 432

- [50] Findley JM, Weir BK, Kanamaru K, et al. Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1989; 25: 736-745
- [51] Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** 6:1-9
- [52] Frazze JG. A primate model of chronic cerebral vasospasm. **Stroke** 1982; 13: 612-614
- [53] Gao J, Wang H, Sheng H, et al. A novel apoE-derived therapeutic reduces vasospasm and improves outcome in a murine model of SAH. **Neurocrit Care** 2006; 4: 25-31
- [54] Graham DI, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale GM, Lawrence AE, et al (1989) Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.** 52(3):346-350
- [55] Grosset DG, Straiton J, Du Trevon M, Bullock R: Prediction of symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler Velocity and Cerebral Blood Flow Changes. **Stroke** 23: 674-679, 1992
- [56] Grosset DG, Straiton J, Mc Donald I, Cockburn M, Bullock R: Use of Transcranial Doppler Sonography to predict Developement of a delayed Ischemic Neurological Deficit after Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurgery** 78: 183-7, 1993
- [57] Gules I, Satoh M, Clower BR, et al. Comparison of three rat models of cerebral vasospasm. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2002;283: H2551-H2559
- [58] Gules I, Satoh M, Nanda A, et al. Apoptosis, blood-brain barrier, and SAH. **Acta Neurochir Suppl** 2003; 86: 483-487
- [59] Guttmann L (1936) Liquormenge und Liquorregeneration. In: Bumke O, Foerster O (Hrsg) *Handbuch der Neurologie*. Springer, Berlin, Bd VII/2, pp 95-7

- [60] Haley EC Jr, Kassell NF, Alves WM, Weir BK, Hansen CA: Phase II trial of tirilazad in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. **J Neurosurg** 82: 786– 790, 1995.
- [61] Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC (1992) The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. **Stroke** 23:205-14
- [62] Haley EC, Jr., Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in North America. **J.Neurosurg.** 86: 467-474, 1997
- [63] Handa J, Weir BK, Nosko M, et al. The effect of timing of clot removal on chronic vasospasm in a primate model. **J Neurosurg** 1987; 67: 558-564
- [64] Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, et al. Cerebral vasospasm: Looking beyond vasoconstriction. **Trends Pharmacol Sci** 2007; 28: 252-256
- [65] Hayakawa T, Waltz AG. Experimental SAH from a middle cerebral artery. Neurological deficits, intracranial pressures, blood pressures, and pulse rates. **Stroke** 1977; 8: 421-426
- [66] Heros R.C., Zervas N.T., Varsos V. Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: an update **Ann Neurol** 1983; Vol. 14: 599-608
- [67] Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. case-fatality rates and functional outcomes after SAH: A systematic review. **Stroke** 1997; 28: 660-664
- [68] Inagawa, T., A. Hirano: Autopsiestudy of unruptured incidental intracranial aneurysms. **Surg.Neurol.** 34 (1990) 361-365
- [69] Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of SAH epidemiology in the WHO MONICA Stroke study. **Stroke** 2000; 31: 1054-1061

- [70] Iwata, K., N. Misu, K. Terada et al.: Screening for unruptured asymptomatic intracranial aneurysms in patients undergoing coronary angiography. **J. Neurosurg.** 75 (1991) 52-55
- [71] Jakubowski J, Bell BA, Symon L, et al. A primate model of subarachnoid hemorrhage: change in regional cerebral blood flow, autoregulation carbon dioxide reactivity, and central conduction time. **Stroke** 1982; 13: 601-611
- [72] Kader A, Krauss WE, Onesti ST, et al. Chronic cerebral blood flow changes following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. **Stroke** 1990; 21: 577-581
- [73] Kamii H, Kato I, Kinouchi H, et al. Amelioration of vasospasm after SAH in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. **Stroke** 1999; 30: 867-871
- [74] Kamiya K, Kuyama H, Symon L. An experimental study of the acute stage of subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 1983; 59: 917-924
- [75] Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, Alves WM: Randomized Double-Blind, Vehicle Controlled Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Cooperative Study in Europe, Australia and New Zealand. **J Neurosurg** 84: 221-228, 1996
- [76] Kassell NF, Peerless SJ, Durwald QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP: Treatment of Ischemic Deficits from Vasospasm with Intravascular Volume Expansion and induced Arterial Hypertension. **Neurosurgery** 11: 337-43, 1982
- [77] Kassell, N. F., J. C. Torner, E. C. Haley et al.: The international cooperative study on the timing of aneurysms surgery. Part 1: Overall management results. **J Neurosurg.** 73 (1990) 18-47
- [78] Kasuya H, Onda H, Takeshita M et al. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. **Stroke** 2002; 33: 1011-1015

- [79] Keller E, Krayenbühl N, Bjeljac M, et al. Cerebral vasospasm: Result of a structured multimodal treatment. **Acta Neurochir Suppl** 2005; 94: 65-73
- [80] Kim, C.; J. Cervós-Navarro, H. Kikuchi et al.: Alterations in cerebral vessels in experimental animals and their possible relationship to the development of aneurysms. **Surg. Neurol.** 38 (1992) 331-337
- [81] Kiyohara, Y., K. Ueda, Y. Hasuo et al.: Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 20 (1989) 1150-1155
- [82] Klinge PM, Beck H, Brinker T, et al. Induction of heat shock protein 70 in the rat brain following intracisternal infusion of autologous blood: Evaluation of acute neuronal damage. **J Neurosurg** 1999; 91: 843-850
- [83] Krayenbühl N, Hegner T, Yonekawa Y, Keller E: Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Hypertensive Hypervolemic Hemodilution (Triple-H) Therapy According to new Systemic Hemodynamic Parameters. **Acta Neurochir.** 77: 247-250, 2001
- [84] Kuwayama , Belson R, et al. A model for experimental cerebral arterial spasm. **Stroke** 1972; 3: 49-56
- [85] Kuwayama A, Zervas NT, Shintani A, et al. Papaverine hydrochloride and experimental hemorrhagic cerebral arterial spasm. *Stroke* 1972; 3: 27-33
- [86] Kuyama H, Ladds A, Branston NM, et al. An experimental study of acute subarachnoid hemorrhage in baboons: Changes in cerebral blood volume, blood flow, electrical activity and water content. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1984; 47: 354-364
- [87] Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate induced injury to cerebrovascular endothelium. **Acta Neurochir (Wien)** 139:240–248, 1997.
- [88] Laumer R, Steinmeier R, Gonner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R: Cerebral Hemodynamics in Subarachnoid Hemorrhage evaluated by Transcranial Doppler

- Sonography: Part I - Reliability of Flow Velocities in Clinical Management. **Neurosurgery** 33: 1-9, 1993.
- [89] Lin CL, Calisaneller T, Ukita N, et al. A murine model of SAH induced cerebral vasospasm. **J Neurosci Methods** 3003; 123: 89-97
- [90] Lindegaard K F, Nornes H, Bakke SJ, Sortberg W, Nakstad P: Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Investigated by Means of Transcranial Doppler Ultrasound. **Acta Neurochir** 42: 81-4, 1988
- [91] Liu S, Tang J, Ostrowski RP, et al. Oxidative stress after SAH in Gp91phox knockout mice. **J Neurol Sci** 2007; 34: 356-361
- [92] Logothetis J, Karakostas D, Karoutas G, et al. A new model of subarachnoid hemorrhage in experimental animals with the purpose to examine cerebral vasospasm. **Exp Neurol** 1983; 81: 257-278
- [93] Longstreth, W. T., L. M. Nelson, T. D. Koepsell et al.: clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage. A population-based study in King County, Washington. **Neurology** 43 (1993) 712-718
- [94] Loughheed WM, Tom M. Experimental Surgery: A method of introducing blood into the subarachnoid space in the region of the circle of willis in dogs. **Can J Surg** 1961; 4: 329-337
- [95] Macdonald RL, Zhang ZD, Curry D, et al. Intracisternal sodium nitroprusside fails to prevent vasospasm in nonhuman primates. **Neurosurgery** 2002; 51: 761-768
- [96] Macdonald RL, Zhang ZD, Ono S, et al. Up- regulation of parathyroid hormone receptor in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in monkeys. **Neurosurgery** 2002; 50: 1083-1091
- [97] Macdonald RL, Zhang ZD, Takahashi M, et al. Calcium sensitivity of vasospasticbasilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. **Am Physiol Heart Circ Physiol** 2006; 290: H2329-H2336

- [98] Macdonald RL. 1997. Cerebral vasospasm. In: Welch KM, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, and Weir B, editors. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. **Academic Press**. p 490-497.
- [99] Martins AN, Doyle TF, Newby N, et al. The effect of a simulated subarachnoid hemorrhage on cerebral blood flow in the monkey. **Stroke** 1975;6: 664-672
- [100] Masuta T, Sato K, Yamamoto S, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. **Stroke** 2002; 33: 1671-1676
- [101] Matz PG, Fujimura M, Chan PH. Subarachnoid hemolysate produces DNA fragmentation in a pattern similar to apoptosis mouse brain. **Brain Res** 2000; 858: 312-319
- [102] Matz PG, Fujimura M, Lewen A, et al. Increased cytochrome C- mediated DNA fragmentation and cell death in manganese-superoxide dismutase-deficient mice after exposure to subarachnoid hemolysate. **Stroke** 2001; 32: 506-515
- [103] Mayberg MR Houser OW, Sundt TM, Jr. Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following SAH. **Neurosurg** 1978; 48: 49-57
- [104] Mayberg MR, Okada T, Bark DH. The role of hemoglobin in arterial narrowing after SAH. **Neurosurg** 1990; 72: 634-640
- [105] McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from SAH. **Stroke** 2002; 33: 2950-2956
- [106] McGirt MJ, Parra A, Sheng A, et al. Attenuation of cerebral vasospasm after SAH in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. **Stroke** 2002; 33: 2317-2323
- [107] Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW: Prophylactic Hypervolemia without Calcium Channel Blockers in Early Aneurysma Surgery. **Neurosurgery** 30: 12-16, 1992

- [108] Meguro T, Clower BR, Carpenter R, et al. Improved rat model for cerebral vasospasm studies. **Neurol Res** 2001; 23: 761-766
- [109] Mino M, Kamii H, Fujimura M, et al. Temporal changes of neurogenesis in the mouse hippocampus after experimental SAH. **Neurol Res** 2003; 25: 839-845
- [110] Mizuno T, Hamada J, Kai Y, et al. Intrathecal urokinase infusion through a microcatheter into the cisterna magna to prevent cerebral vasospasm: Experimental study in dogs. **AJNR Am J Neuroradiol** 2003; 24: 613-618
- [111] Mizuno T, Hamada J, Kai Y, et al. Single blood injection into the ventral cisterna magna through a microcatheter for the production of delayed cerebral vasospasm: Experimental study in dogs. **AJNR Am J Neuroradiol** 2003; 24: 608-6012
- [112] Mombouli JV, Vanhoutte PM: Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. **Annu Rev Pharmacol Toxicol** 35: 679– 705, 1995.
- [113] Morgan CJ, Pyne-Geithmann GJ, Jauch EC, et al. Bilirubin as a cerebrospinal fluid marker of sentinel SAH: A preliminary report in pigs. **J Neurosurg** 2004; 101: 1026-1029
- [114] Mori T, Asano T, Nagata K, et al. An improved canine model of subarachnoid hemorrhage using intrathecal indwelling catheters. **J Vet med Sci** 1997; 59: 825-882
- [115] Nagai H, Suzuki Y, Sugiura M, et al. Experimental cerebral vasospasm. 1: Factors contributing to early spasm. **J Neurosurg** 1974; 41: 285-292
- [116] Nakagomi T, Takagi K, Narita K, Nagashima H, Tamura A: Cisternal Washing Therapy for the Prevention of Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. **Acta Neurochir** 77: 161-165, 2001
- [117] Nakajima M, Date I, Takahashi K, et al. Effects of aging on cerebral vasospasm after SAH in rabbits. **Stroke** 2001; 32: 620-628

- [118] Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, and Smith PW. 1994. Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate. **Acta Neurochir** (Wien) 131:137-145
- [119] Nishizawa S, Obara K, Koide M, et al. Attenuation of canine cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage by protein kinase inhibitors despite augmented phosphorylation of myosin light chain. **J Vasc Res** 2003; 40: 169-178
- [120] Nosko M, Weir BK, Lunt A, et al. Effect of clot removal at 24 hours on chronic vasospasm after SAH in the primate model. **J Neurosurg** 1987; 66: 416-422
- [121] Ojemann, R. G. : Management of the unruptured intracranial Aneurysm. **New Engl. J. Med.** 304 (1981) 725-726
- [122] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen in a rat model of SAH. **Acta Neurochir Suppl** 2006; 96: 188-193
- [123] Parfenova H, Shibata M, Leffer CW. Subarachnoid blood cause pial arteriolar constriction in newborn pigs. **Stroke** 1993; 24: 1729-1734
- [124] Park S, Yamaguchi M, Zhou C, et al. Neurovascular protection reduces early brain injury after SAH. **Stroke** 2004; 25: 2412-2417
- [125] Parra A, McGirt MJ, Sheng H, et al. Mouse model of SAH associated cerebral vasospasm: Methodological analysis. **Neurol Res** 2002; 24: 510-516
- [126] Peerless SJ, Fox AJ, Komatsu K, et al. Angiographic study of vasospasm following subarachnoid hemorrhage in monkeys. **Stroke** 1982; 13:473-479
- [127] Peters ND, Di CG. A model for spasm of the anterior cerebral arterie. **Stroke** 1975; 7: 243-247
- [128] Petruk K, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG: Nimodipin Treatment in Poor Grade Aneurysm Patients: Results of a Multicenter Double-blind Placebo controlled Trial. **J Neurosurg** 68: 505-517, 1988

- [129] Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. **BMJ** 298: 636–642, 1989.
- [130] Piepgras A, Thome C, Schmiedek P. Characterization of an anterior circulation rat SAH model. **Stroke** 1995; 26: 2347-2352
- [131] Pleizier CM, Ruigrok YM, Rinkel GJ. Relation between age and number of aneurysms in patients with SAH. **Cerebrovasc Dis** 2002; 14: 51-53
- [132] Pluta RM, Deka-Starosta, A, Zauner A, et al. Neuropeptide Y in the primate model of SAH. **J Neurosurg** 1992; 77: 417-423
- [133] Pluta RM, Jung CS, Harvey-White J, et al. In vitro and in vivo effects of probucol on hydrolysis of asymmetric dimethyl L- arginine and vasospasm in primates. **J Neurosurg** 2005; 103: 731-738
- [134] Pluta RM, Oldfield EH, Book RJ: Reversal and Prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusion of nitric oxide donors in a primate model of Subarachnoid Hemorrhage. **J Neurosurg** 87: 746-751, 1997
- [135] Poeck & Hacke: Subarachnoidalblutung Springer-Verlag 2001; Neurologie; 11. Auflage: 275-288
- [136] Proust F, Debono B, Hannequin D, Gerardin E, Clavier E, Langlois O, Freger P (2003) Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures. **J Neurosurg** 99:3-14
- [137] Prunell GF, Mathiesen T, Diemer NH, et al. Experimental SAH: Subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow and perfusion pressure in three different rat models. **J Neurosurgery** 2003; 52: 165-175
- [138] Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. A new experimental model in rats for study of the pathophysiology of SAH. **Neuroreport** 2002; 13: 2553-2556

- [139] Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. Experimental SAH: Cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in rat. **Neurosurgery** 2004; 54: 426-436
- [140] Prunell GF, Svendgaard NA, Alkass K, et al. Delayed cell death related to acute cerebral blood flow changes following SAH in the rat brain. *J Neurosurg* 2005; 102: 1046-1054
- [141] Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedmann MA, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal SAH: A comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg* 2003; 98: 319-325
- [142] Romner B, Reinstrup P: Triple H Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Review. **Acta Neurochir** 77: 237-241, 2001
- [143] Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJE. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. **Stroke**. 2001;32: 1173–1175.
- [144] Ruigrok YM, Rinkel GJE, Algra A, Raaymakers TWM, van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2004;62:891–894.
- [145] Ruigrok YM, Rinkel GJE, Wijmenga C, van Gijn J. Anticipation and phenotype in familial intracranial aneurysms. **J Neurol Neurosurg Psychiat**. 2004;75:1436 – 1442.
- [146] Sahlin C, Brismar J, Ljunggren K, et al. The influence of late arterial spasm on CBF and its response to Ca-uptake inhibition. **Acta Neurochir** 1979; 51: 128-129
- [147] Saito A, Kamii H, Kato I, et al. Transgenic CuZn-superoxide dismutase inhibits NO synthase induction in experimental SAH. **Stroke** 2001; 32: 1652-1657
- [148] Sasaki T, Kasuya H, Onda H, et al. Role of P38 mitogen-activated protein kinase on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 2004; 35: 1466-1470

- [149] Sasaki T., Kassell N.F., Yamashita M., et al. Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage *J Neurosurg* 1985; 63: 433-440
- [150] Schuhmann MU, Schneekloth CG, Klinge P, et al. Dynamic shunt testing applying short lasting pressure waves – inertia of shunt systems. **Acta Neurochir Suppl** 2002; 81: 19-21
- [151] Schwartz AY, Masan A, Sehba FA, et al. Experimental models of SAH in the rat. A refinement of the endovascular filament model. **J Neurosci Methods** 2000; 96: 161-167
- [152] Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after SAH. **Neurol Res** 2006; 28: 381-398
- [153] Seiler RW, Binggeli R: Is Cerebral Vasospasm still a Clinical Problem. **Acta Neurochir** 77: 1-4, 2001
- [154] Shigeno T, Fritschka E, Brock M, et al. Cerebral edema following experimental SAH. **Stroke** 1982; 13: 368-379
- [155] Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, et al. Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with SAH: Serial magnetic resonance imaging. **Neurosurgery** 2001; 49: 1341-1348
- [156] Shiokawa K, Kasuya H, Miyajima M, et al. Prophylactic effect of papaverine prolonged-release pellets on cerebral vasospasm in dogs. **Neurosurgery** 1998; 42: 109-115
- [157] Shiokawa Y, Holst JJ, Torben J, et al. Cerebrovascular changes following administration of gammaglobulins against substance P or calcitonin gene related peptide in monkey with subarachnoid hemorrhage. **Br. J Neurosurg** 1993; 7: 507-518
- [158] Siesjö BK (2008). Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J. Neurosurg.* 108(3):616-631

- [159] Simeone FA, Ryan KG, Cotter JR. Prolonged experimental cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 1968; 29: 357-366
- [160] Simeone FA, Trepper PJ, Brown DJ, Cerebral blood flow evaluation of prolonged cerebral vasospasm. **Neurosurg** 1972;37:302-311
- [161] Sobey C., Faraci F. Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998; 25: 867-876
- [162] Solomon RA, Antunes JL, Chen RY. Decrease in cerebral blood flow in rat after SAH: A new animal model. **Stroke** 1985; 16: 58-64
- [163] Spallone A, Pastore FS, Cerebral vasospasm in a double-injection model in rabbit. **Surg Neurol** 1989; 32: 408-417
- [164] Stein SC, Levine JM, Nagspal S, et al. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: How strong is the evidence? **Neurosurg Focus** 2006; 21: E2
- [165] Steiner L, Lofgren I, Zwetnow NN. Characteristics and limits of tolerance in repeated SAH in dogs. **Acta Neurol Scand** 1975; 52: 241-267
- [166] Stoltenburg-Didinger G and Schwarz K. 1987. Brain lesions secondary to subarachnoid hemorrhage due to ruptured aneurysms. In: Cervós-Navarro J and Ferszt R, editors. *Stroke and Microcirculation*. New York: Raven Press. p 471-480.
- [167] Stoodley M, Macdonald RL, Weir B, et al. subarachnoid hemorrhage as a cause of an adaptive response in cerebral arteries. **J Neurosurg** 2000; 93: 463-470
- [168] Suzuki H, Kanamaru K, Tsunoda H, et al. Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats. **J Clin Invest** 1999; 104: 59-66
- [169] Svendgaard NA, Shiokawa Y, Gado_Zygmund TJ, et al. Effect of lesioning of medullary catecholamine neurons or the median eminence on the development of cerebral vasospasm in the squirrel monkey. **Acta Neurochir** 1992; 118: 137-145

- [170] Svengaard NA, Brismar J, Delegano TJ, et al. SAH in the rat: Effect on the development of vasospasm of selective lesions of the catecholamine systems in the lower brain stem. **Stroke** 1985; 16: 602-608
- [171] Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, et al. Brainstem hypoperfusion in severe symptomatic vasospasm following aneurismal SAH: Role of basilar artery vasospasm. **Acta Neurochir** 2006; 148: 929-934
- [172] Swift DM, Solomon RA. SAH fails to produce vasculopathy or chronic blood flow changes in rats. **Stroke** 1988; 19: 878-882
- [173] Thome C, Schubert G, Piepgras A, et al. Hypothermia reduces acute Vasospasm following SAH in rats. **Acta Neurochir Suppl** 2001; 77: 255-258
- [174] Treggiari MM, Walder B, Suter PM, et al. Systematic review on the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia and hemodilution therapy following SAH. **J Neurosurg** 2003; 98: 978-984
- [175] Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurismal SAH: A problem of neurointensive care. **Neurosurgery** 2001; 48: 249-261
- [176] Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of Medical Prevention of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Problem of Neurointensive Care. **Neurosurgery**, 48, 2001
- [177] Tureyen K, Nazlioglu HO, Alkan T, et al. Single or multiple small SAH by puncturing a small branch on the rat basilar causes chronic cerebral vasospasm. **Neurosurgery** 2005; 56: 382-390
- [178] Turrowski B, Hanggi D, Beck A, et al. New angiographic measurement tool for analysis of small cerebral vessels: Application to a subarachnoid hemorrhage model in rat. **Neuroradiology** 2007; 49: 129-137

- [179] Uchino H, Kuroda Y, Morota S, Hirabayashi G, Ishii N, Shibasaki F, et al (2008) Probing the molecular mechanisms of neuronal degeneration: importance of mitochondrial dysfunction and calcineurin activation. *J.Anesth.* 22(3):253-262
- [180] Van den Bergh WM, Schepers J, Veldhuis WB, et al. Magnetic resonance imaging in experimental subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir** 2005; 147: 977-983
- [181] Van den Bergh WM, Zuur JK, Kamerling NA, et al. Role of magnesium in the reduction of ischemic depolarization an lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 2002; 97: 416-422
- [182] Van Gijin J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management *Brain* 2001; 124(Pt2): 249-78
- [183] Varsos VG, Liszczak TM, Han DH, et al. Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a Two hemorrhage canine model. **J Neurosurg** 1983; 58: 11-17
- [184] Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: Clinical and neurological assessment of the rat double hemorrhage model. **Neurosurgery** 2006; 58: 1190-1197
- [185] Veelken JA, Laing RJ, Jakubowski J. The Sheffield model of SAH in rats. **Stroke** 1995; 26: 1279-1283
- [186] Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheak F, Hijdra A, Muizelaar JP, Schannong M, Teasdale GM, van Crevel H, van Gijn J: Antifibrinolytic Treatment in Subarachnoid Hemorrhage. **N Engl J Med** 311: 432-7, 1984
- [187] Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** 44: 1237–1248, 1999.
- [188] Wallesch C, Unterberg A, Dietz V (2005) *Neurotraumatologie*. Thieme Verlag, Stuttgart

- [189] Weir B, Eraso R, Miller J, et al. Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhage in the monkey. **J Neurosurg** 1970; 33: 395-406
- [190] Weir B, Loch Mc Donald R, Stoodley M: Etiology of Cerebral Vasospasmus. **Acta Neurochir** 72: 27-46, 1999
- [191] Wilkins RH, Levit P. intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. **J Neurosurg** 1970; 33: 260-269
- [192] Yatsushige H, Yamaguchi M, Zhou C, et al. Role of C-Jun N-terminal kinase in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 2005; 36: 1538-1543
- [193] Ynte M. Ruigrok, MD; Gabriel J.E. Rinkel, MD Genetics of Intracranial Aneurysms. **Stroke**. 2008;39:1049-1055
- [194] Zabramski JM. 1997. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In: Bederson JB, editor. Subarachnoid hemorrhage: pathophysiology and management, Neurosurgical Topics. The American Association of Neurological Surgeons. p 127-156.
- [195] Zhang J, Sima B, Johns LM, et al. Time course of changes in arterial relaxation following subarachnoid hemorrhage in dogs. **Neurol Res** 1996; 18: 227-232
- [196] Zhao W, Ujiie H, Tamano Y, et al. Sudden death in a rat SAH model. **Neurol Med Chir** 1990; 39: 735-741
- [197] Zhou C, Yamaguchi M, Colohan AR, et al. Role of P53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab** 2005; 25: 572-582
- [198] Zhou ML, Shi JX, Zhu JQ, et al. Comparison between one- and two-hemorrhage models of cerebral vasospasm in rabbit. **J Neurosci Methods** 2007; 159: 318-324
- [199] Zubkov AY, Tibbs RE, Aoki K et al. Morphological changes of cerebral penetrating arteries in a canine double hemorrhage model. **Surg Neurol** 2000; 54: 212-219

- [200] Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM: Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage induced cerebral vasospasm. **Stroke** 29: 1924–1929, 1998.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. B. Fischer für die Überlassung des Themas und außerordentlich gute Betreuung der Arbeit bedanken.

In gleicher Weise gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. A. Gorji für die Mitbetreuung der Arbeit, Beschaffung, Auswahl und Evaluierung der Literatur.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Lebensgefährtin Andrea Zierden für die Motivation und Geduld während der Promotion.

10. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	A. cerebri anterior
ACoA	A. communicans anterior
ACoP	A. communicans posterior
ATP	Adenosin Triphosphat
BA	A. basilaris
Ca ²	Kalzium
CBF	cerebraler Blutfluss
CCT	cerebrale Computertomographie
cm	Zentimeter
CPP	cerebraler Perfusionsdruck
CT	computer Tomographie
CVS	cerebraler Vasospasmus
DIND	delayed ischaemic neurological deficit
h	Stunde
ICA	A. carotis interna
ICP	intracranieller Druck
MAP	mittlerer arterieller Druck
MCA	A. cerebri media
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
Na	Natrium
RCT	Randomized Controlled Trial
RTPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
Sec.	Sekunde
SOD	Superoxid-Dismutase
TCD	transkranielle Dopplersonographie
VSP	Vasospasmus