

Arachidonsäure-Metabolismus nach Aneurysmaruptur

V. Seifert, D. Stolke, V. Kaever und H. Dietz

Neurochirurgische Klinik und Abteilung für Molekularpharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Konstanty-Gutschow-Strasse 8, D-3000 Hannover 61, Bundesrepublik Deutschland

Arachidonic Acid Metabolism Following Aneurysm Rupture

Summary. Imbalance between the two arachidonic acid metabolites, prostacyclin (PGI_2) and thromboxane A_2 (TXA_2), is thought to be at least in part responsible for the development of cerebral vasospasm following aneurysm rupture. In 12 patients with subarachnoid hemorrhage the pre- and postoperative serum and CSF levels of PGI_2 and TXA_2 were measured as a function of their stable hydrolysis products, 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ (PGI_2) and thromboxane B_2 (TXA_2), with a highly specific radioimmunoassay. Serum levels of both metabolites were elevated in half of the patients, but no correlation to the clinical course could be found. However, TXB_2 concentration in the CSF was significantly increased preoperatively with close correlation to the amount of intracisternal blood, as detected by CT scan. Furthermore, it could be demonstrated that the postoperative course of the TXB_2 concentrations in the CSF reflects the clinical course in such a way that a characteristic secondary rise of TXB_2 , concentration postoperatively is closely related to the occurrence of cerebral vasospasm and clinical deterioration. The conclusion is drawn that measurement of arachidonic acid metabolites in the CSF may provide important information concerning the pathophysiological events following subarachnoid hemorrhage, especially with regard to incipient cerebral vasospasm.

Key words: Vasospasm – Subarachnoid hemorrhage – Arachidonic acid metabolism

Zusammenfassung. Der gestörten Homöostase zwischen den Arachidonsäuremetaboliten Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxan A_2 (TXA_2) kommt nach experimentellen Untersuchungen eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung cerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung zu. Um die klinische Relevanz dieser Hypothese zu überprüfen wurden bei 12 Patienten nach Aneurysmaruptur die prä- und postoperativen Serum- und Liquorspiegel von PGI_2 und TXA_2 untersucht. Die Konzentrationen beider Substanzen wurden als Funktion ihrer stabilen Abbauprodukte 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ (PGI_2) und Thromboxan B_2 (TXA_2) mittels eines hochspezifischen Radioimmunoassays bestimmt. Die Serumspiegel beider Metaboliten waren bei der Hälfte der Patienten prä- und postoperativ deutlich erhöht, zeigten aber insgesamt einen unspezifischen Verlauf ohne erkennbare Beziehung zum klinischen Krankheitsablauf. Demgegenüber fand sich eine eindeutige Korrelation zwischen der Höhe der initialen Liquorkonzentration von TXB_2 und dem Ausmaß der computertomographisch nachweisbaren Subarachnoidalblutung. Einem sekun-

dären postoperativen Thromboxan B_2 Anstieg im Liquor kommt darüberhinaus offensichtlich eine Bedeutung in der Entwicklung cerebraler Gefäßspasmen mit nachfolgender klinischer Verschlechterung zu. Die 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ -Spiegel waren prä- und postoperativ nur leicht bis mäßig erhöht und wurden von den gesteigerten TXB_2 -Konzentrationen signifikant übertroffen. Es wird geschlossen, daß dem prä- und postoperativen Monitoring von Arachidonsäuremetaboliten eine mögliche Bedeutung in der Überwachung von Patienten nach Subarachnoidalblutung zukommt, insbesondere im Hinblick auf eine frühzeitige Erkennung insipienter cerebraler Vasospasmen.

Schlüsselwörter: Arachidonsäuremetabolismus – Prostacyclin – Thromboxan A_2 – Subarachnoidalblutung – Vasospasmus

Einleitung

Das prä- oder postoperative Auftreten von cerebralen Vasospasmen nach Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas stellt eine der schwersten Komplikationen im Gefolge einer Subarachnoidalblutung dar mit wesentlicher Beeinflussung von Morbidität und Mortalität aneurysmatragender Patienten [22, 24, 31]. Trotz zahlreicher experimenteller und klinischer Studien besteht keine allgemein anerkannte Konzeption betreffend Pathophysiologie, Behandlung oder Prophylaxe der cerebralen Gefäßspasmen. Neuere experimentelle Untersuchungen haben auf die Bedeutung von Arachidonsäuremetaboliten insbesondere Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxan A_2 (TXA_2) für die Genese von cerebralen Vasospasmen nach Aneurysmaruptur hingewiesen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 13, 20, 28]. Dem Gleichgewicht zwischen Prostacyclin, einem potenteren Vasodilatator und Inhibitor der Plättchenaggregation und Thromboxan A_2 , einer stark vaskonstriktorisch und plättchenaggregatiorisch wirkenden Substanz kommt offensichtlich eine wesentliche Bedeutung für die Erhaltung des cerebralen Gefäßtonus unter physiologischen Verhältnissen zu. Im Verlauf der Subarachnoidalblutung führen verschiedene pathologische Abläufe zu einer verminderten Synthese von Prostacyclin bei gleichzeitiger Steigerung des Thromboxan A_2 -Spiegels. Dies führt zu einer Störung der Prostacyclin-Thromboxan A_2 Relation mit stark gesteigerter TXA_2 -Konzentration, nachfolgender Plättchenaggregation und Entwicklung von cerebralen Angiospasmen.

Die Daten, welche die Grundlage für die oben erwähnten pathophysiologischen Abläufe darstellen, sind fast sämtlich

Tabelle 1. Klinische Daten, computertomographischer Aufnahmebefund, initiale Thromboxan B₂-Konzentration bei 12 Aneurysmapatienten

Patienten Nr.	Ge- schlecht	Alter	Aneurysma Lokalisation	Klinisches		Initiale TXB ₂ - Konzentration im Liquor (pg/ml)	Postoperatives Stadium (Glasgow outcome scale) ^c
				Stadium ^a	CT-Stadium ^b		
1	w	63	Art. carotis	I	IV	4440	2
2	m	50	Art. carotis	I	I	133	1
3	w	61	Art. comm. ant.	II	IV	9832	5
4	w	57	Art. carotis	II	II	25	1
5	w	46	Art. carotis	II	III	26	1
6	w	43	Art. cerebri. med.	II	IV	1412	3
7	w	22	Art. carotis	III	II	44	1
8	w	62	Art. carotis	III	IV	2486	2
9	w	39	Art. cerebri. med.	I	III	299	1
10	w	50	Art. cerebri. med.	II	II	43	1
11	w	55	Art. basilaris	I	II	129	2
12	m	61	Art. cerebri. med.	II	II	29	1

^a Klinisches Stadium bei Aufnahme nach Hunt und Hess [14]^b CT-Stadium bei Aufnahme nach Higuchi et al. [11]^c Glasgow outcome scale nach Jennett und Bond [15]

von in vitro Studien und tierexperimentellen Untersuchungen abgeleitet.

Es war daher das Ziel unserer Studie, zu untersuchen, inwieweit die oben beschriebene Alteration der Prostacyclin-Thromboxan-A₂-Homöostase mit ihrer möglichen Bedeutung für die Ausbildung von cerebralen Gefäßspasmen auch im klinischen Verlauf der Subarachnoidalblutung bei Aneurysmapatienten nachgewiesen werden kann.

Material und Methode

Die Grundlage der vorliegenden Untersuchung bilden 12 Patienten mit Subarachnoidalblutung, die in einem Zeitraum zwischen ein und fünf Tagen nach Aneurysmaruptur in unsere Klinik überwiesen wurden. Keiner der Patienten hatte Medikamente mit einer möglichen Beeinflussung der Prostaglandin-Synthese bis zu einem Zeitraum von einer Woche vor der Subarachnoidalblutung eingenommen. Die klinische Stadieneinteilung erfolgte wie üblich nach der Hunt- und Hess Skala [14]. Bei sämtlichen Patienten wurde das Aneurysma durch cerebrale Angiographie nachgewiesen. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfolgte eine craniale CT-Untersuchung, um einerseits das Ausmaß der Subarachnoidalblutung darzustellen und in eine Skala nach Higuchi et al. [11] einzuteilen und darüber hinaus, um zusätzliche raumfordernde Prozesse auszuschließen. Sämtliche überlebenden Patienten wurden sechs Monate postoperativ nach den Richtlinien der kooperativen Aneurysma Studie [16] nachuntersucht und gemäß den Kriterien der Glasgow Outcome Scale [15] beurteilt (Tabelle 1). Die präoperativen Liquor- und Blutentnahmen wurden überlicherweise direkt nach der stationären Aufnahme durchgeführt (Tag 1 präop.). Anzahl und Dauer der postoperativen Probenentnahmen richteten sich nach dem Verlauf der Liquorspiegel beider zu untersuchenden Substanzen und nach der Entwicklung des klinischen Bildes (Tag 1–10 postop.).

Die Liquorgewinnung erfolgte präoperativ durch Lumbalpunktion und postoperativ entweder durch Lumbalpunktion oder über eine intraventrikuläre Drainage. Venöses Blut wurde entweder durch direkte Venenpunktion oder überwiegend über einen zentralvenösen Zugang gewonnen. Die Liquor- und Serumproben von 10 Patienten, die wegen einer Bandscheibenerkrankung einer lumbalen Myelographie unterzogen wurden, dienten als Kontrollgruppe.

Prostacyclin und Thromboxan A₂ sind unstabile Metaboliten mit einer Halbwertzeit von 3 min (PGI₂) bzw. 30 s (TXA₂). Die PGI₂ und TXA₂ Spiegel im Liquor und Serum wurden daher als Funktion ihrer stabilen Abbauprodukte 6-Keto-PGF_{1α} und Thromboxan B₂ unter Einsatz eines hochspezifischen Radioimmunoassays bestimmt.

Statistische Untersuchungen wurden mit dem gepaarten und ungepaarten Student-*t*-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug *P* < 0,05.

Radioimmunoassay

Venöses Blut bzw. Liquor wurden unter Vorlage von Natriumcitrat (Endkonzentration 10⁻²M) und dem Cyclooxygenase-Inhibitor Diclofenac (Endkonzentration 10⁻²M) entnommen und sofort eisgekühlt. Nach Gewinnung des Plasmas wurden alle Proben bis zur Durchführung der Radioimmunoassays bei -20°C gelagert.

Die radioaktiven Tracer 6-Keto (5, 8, 9, 11, 12, 14, 15 (n)-³H) PGF_{1α} (spez. Akt. 120–180 Ci/mmol) und (5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15 (n)-³H) TXB₂ (spez. Akt. 5–20 Ci/mmol) wurden von Amersham Buchler, Braunschweig (BRD) bezogen. Nichtmarkierte Standards waren von Upjohn, Kalamazoo, MI, USA und Anti-Kaninchen-γ-Globulin-antikörper aus der Ziege von Calbiochem-Behring, Frankfurt (BRD). Spezifische polyklonale Antikörper gegen 6-Keto-PGF_{1α} bzw. gegen TXB₂ wurden durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen. Als Antigen diente dabei das mit Hilfe von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (Sigma, München,

BRD) an Rinderserumalbumin gekoppelte und mit komplettem Freund Adjuvans emulgierte jeweilige Prostanoid [9].

Die Bestimmung von 6-Keto-PGF_{1α} bzw. TXB₂ wurde in Anlehnung an Peskar et al. [23] durchgeführt, wobei zur Trennung der freien und gebundenen Prostanide ein Anti-Kaninchenglobulin aus der Ziege zur Anwendung kam [21].

Der Radioimmunoassay erwies sich für beide Prostanide als sehr sensitiv mit Nachweisgrenzen von ca. 20 pg/ml Plasma

bzw. Liquor, die intra-assay Variationskoeffizienten lagen jeweils unter 10%. Die eingesetzten Prostanoid-Antiseren waren sehr spezifisch; so wurden relative Kreuzreaktivitäten von unter 0,1% für TXB₂ im 6-Keto-PGF_{1α} assay bzw. 6-Keto-PGF_{1α} im TXB₂-assay bestimmt.

Ergebnisse

Bei 8 von 10 Patienten der Kontrollgruppe war der Thromboxan-B₂-Spiegel im Liquor unterhalb der Bestimmungsgrenze von 20 pg/ml. Die Werte der anderen beiden Patienten betrugen 70 pg/ml bzw. 117 pg/ml. Die Thromboxan-B₂-Spiegel im Serum zeigen eine breite Streuung von unter 20 pg/ml bei 4 Patienten bis zu 394 pg/ml bei einem Patienten. Die Liquor- und Serumspiegel von 6-Keto-PGF_{1α} waren dagegen bis auf einen Patienten (64 pg/ml) unterhalb der Bestimmungsgrenze (Tabelle 2).

Die Abb. 1a und b gibt die prä- und postoperativen Serumspiegel von Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α} der 12 operierten Patienten unter Benutzung einer logarithmischen Skala wieder. Die durchschnittliche präoperative TXB₂-Serumkonzentration beträgt 56,9 pg/ml (20–143 pg/ml), während der postoperative Thromboxan-B₂-Spiegel mit 47,6 pg/ml (20–146 pg/ml) geringgradig niedriger liegt. Die 6-Keto-PGF_{1α}-Spiegel waren signifikant höher mit einem durchschnittlichen präoperativen Spiegel von 113,0 pg/ml (20–542 pg/ml) und ei-

Tabelle 2. Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α} Liquor-Spiegel von 10 Patienten während lumbaler Myelographie entnommen

	TXB pg/ml		6-Keto-PGF _{1α} pg/ml	
	Serum	Liquor	Serum	Liquor
1	108	117	28	<20
2	<20	<20	<20	64
3	53	<20	<20	<20
4	<20	<20	<20	<20
5	<20	<20	<20	<20
6	394	<20	<20	<20
7	<20	<20	<20	<20
8	234	<20	<20	<20
9	125	70	<20	<20
10	52	<20	<20	<20

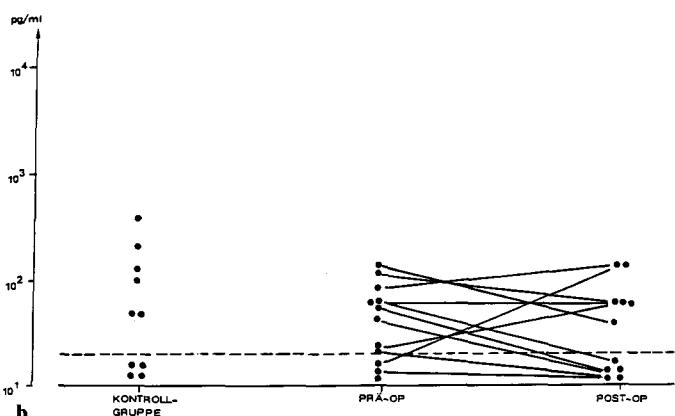
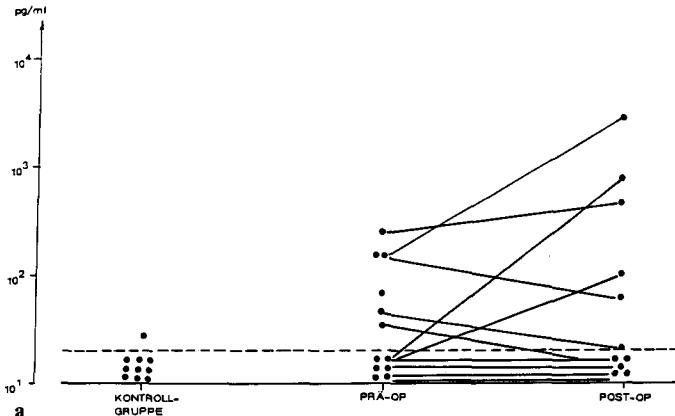


Abb. 1. Prä- und postoperative Serumspiegel von 6-Keto-PGF_{1α} (a) und TXB₂ (b) bei 12 Patienten mit intrakraniellem Aneurysma

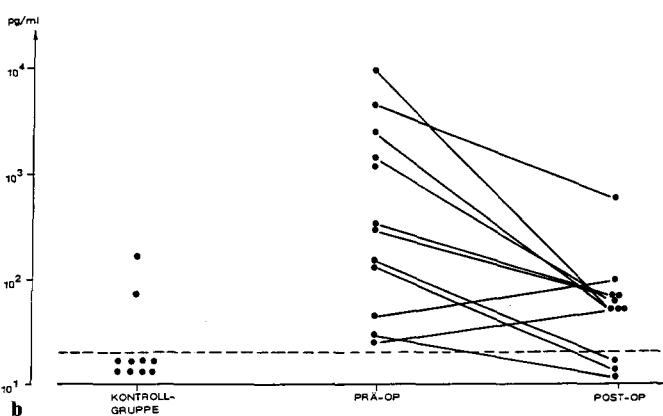
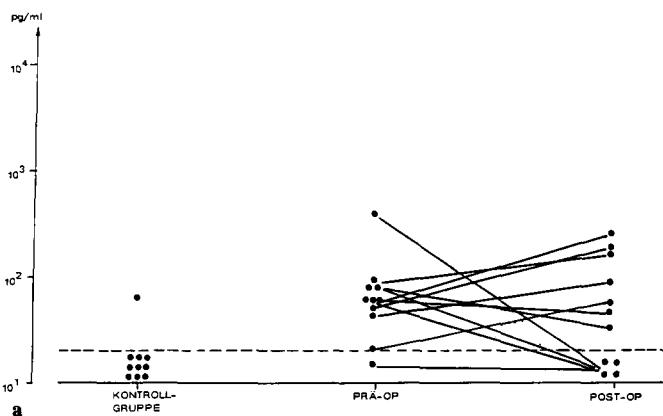


Abb. 2. Prä- und postoperative Liquorspiegel von 6-Keto-PGF_{1α} (a) und TXB₂ (b) bei 12 Patienten mit intrakraniellem Aneurysma

Tabelle 3a. Prä- und postoperativer Liquorspiegel von 6-Keto-PGF_{1α} (pg/ml) bei 12 Patienten mit SAB

Patienten Nr.	Prä-op.	Post-op.				Vasospasmus-Ausprägung (klinisch u./oder angiographisch)	
1	Tag 1 77	Tag 1 61	Tag 3 47	–	–	–	mäßig
2	Tag 1 <20	Tag 1 <20	Tag 3 <20	Tag 5 <20	–	–	–
3	Tag 1 <20	Tag 3 <20	Tag 6 <20	Tag 8 116	Tag 10 <20	–	schwer
4	Tag 1 <20	Tag 1 <20	Tag 3 193	Tag 5 91	Tag 7 <20	–	–
5	Tag 1 27	Tag 1 38	Tag 3 69	Tag 5 112	Tag 7 69	Tag 10 <20	–
6	Tag 1 43	Tag 1 92	Tag 2 88	Tag 3 43	Tag 6 86	–	schwer
7	Tag 1 <20	Tag 1 54	Tag 3 81	Tag 5 <20	–	–	–
8	Tag 1 80	Tag 1 34	Tag 3 64	Tag 5 <20	–	–	mäßig
9	Tag 1 82	Tag 1 <20	Tag 2 41	Tag 3 <20	Tag 4 36	Tag 5 <20	–
10	Tag 1 140	Tag 2 185	Tag 5 139	Tag 7 <20	–	–	–
11	Tag 1 145	Tag 1 <20	Tag 3 34	Tag 5 <20	–	–	–
12	Tag 1 58	Tag 1 247	Tag 3 59	Tag 5 174	–	–	–

Tabelle 3b. Prä- und postoperativer Liquorspiegel von TXB₂ (pg/ml) bei 12 Patienten mit SAB

Patienten Nr.	Prä-op.	Post-op.				Vasospasmus-Ausprägung (klinisch u./oder angiographisch)	
1	Tag 1 4440	Tag 1 607	Tag 3 <20	–	–	–	mäßig
2	Tag 1 133	Tag 1 <20	Tag 3 75	Tag 5 <20	–	–	–
3	Tag 1 9832	Tag 3 54	Tag 6 <20	Tag 8 231	Tag 10 81	–	schwer
4	Tag 1 25	Tag 1 56	Tag 3 114	Tag 5 65	Tag 7 <20	–	–
5	Tag 1 26	Tag 1 <20	Tag 3 23	Tag 5 69	Tag 7 82	Tag 10 <20	–
6	Tag 1 1412	Tag 1 63	Tag 2 670	Tag 3 245	Tag 6 86	–	schwer
7	Tag 1 44	Tag 1 98	Tag 3 84	Tag 5 <20	–	–	–
8	Tag 1 2486	Tag 1 57	Tag 3 84	Tag 5 <20	–	–	mäßig
9	Tag 1 299	Tag 1 74	Tag 2 42	Tag 3 40	Tag 4 55	Tag 5 54	–
10	Tag 1 43	Tag 2 322	Tag 5 72	Tag 7 <20	–	–	–
11	Tag 1 129	Tag 1 50	Tag 3 79	Tag 5 <20	–	–	–
12	Tag 1 29	Tag 1 <20	Tag 3 <20	Tag 5 <20	–	–	–

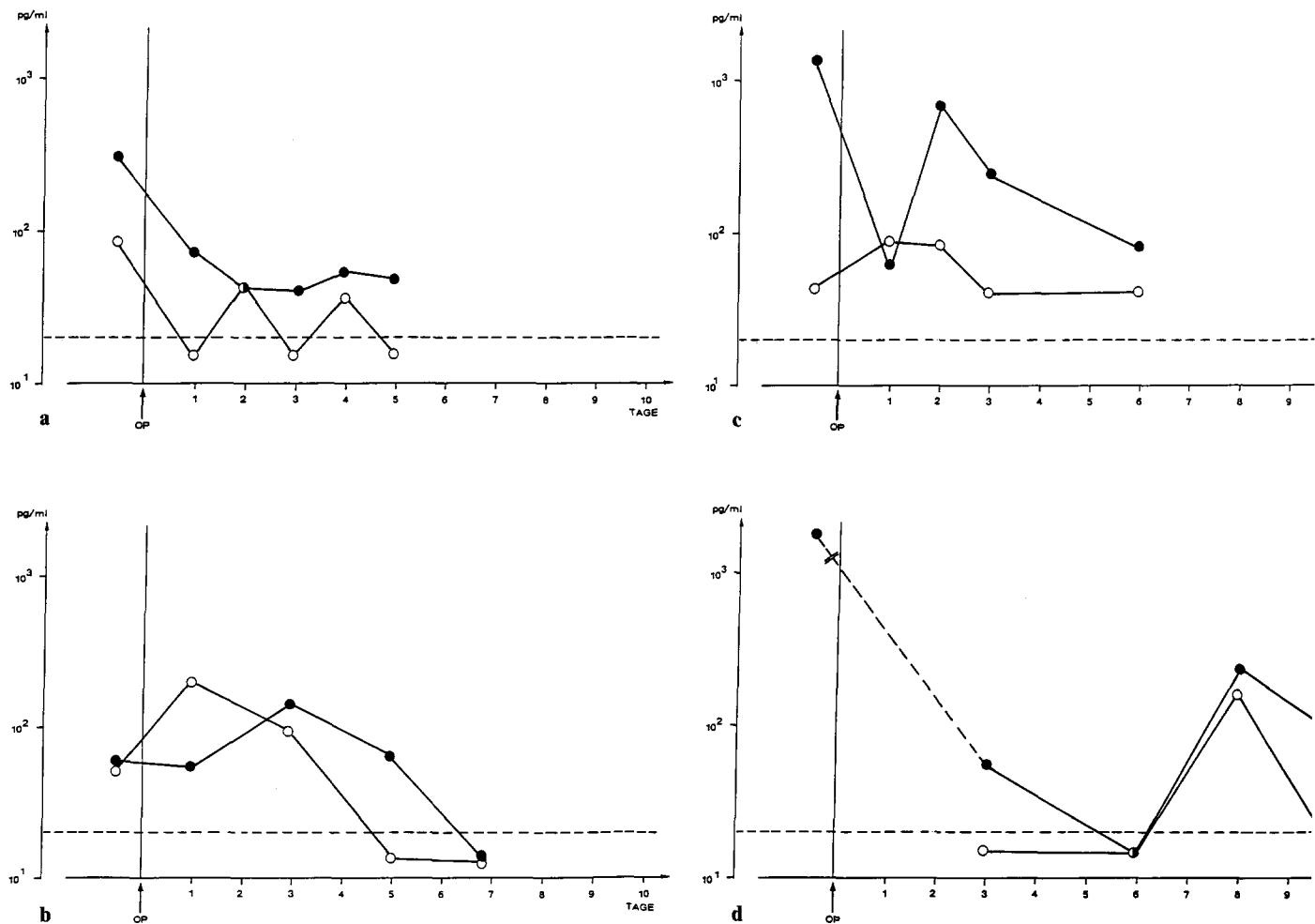


Abb. 3a. Fall 1 (Patient Nr. 9). Prä- und postoperative Liquorspiegel von TXB₂ (●) und 6-Keto-PGF_{1α} (○) bei einer Patientin mit A. cerebri media Aneurysma. Leichte Erhöhung beider Metaboliten vor und nach Operation und Lavage der basalen Zisternen. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. **b** Fall 2 (Patient Nr. 4). Prä- und postoperative Liquorspiegel von TXB₂ (●) und 6-Keto-PGF_{1α} (○) bei einer Patientin mit A. carotis Aneurysma. Niedrige initiale Thromboxan-B₂ und 6-Keto-PGF_{1α}-Spiegel. Leichte Erhöhung am 3. postoperativen Tag ohne Änderung des klinischen Bildes. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. **c** Fall 3 (Patient Nr. 6). Prä- und postoperative Liquorspiegel von TXB₂ (●) und 6-Keto-PGF_{1α} (○) bei einer Patientin mit A. cerebri media Aneurysma. Hoher initialer TXB₂-Spiegel (1.412 pg/ml). Abfall des postoperativen TXB₂-Spiegels nach Operation und Zisternenlavage. Sekundärer TXB₂ Anstieg am 2. postoperativen Tag. Verschlechterung des neurologischen Zustandes. Normaler bis leicht erhöhter 6-Keto-PGF_{1α}-Spiegel. **d** Fall 4 (Patient Nr. 3). Prä- und postoperative Liquorspiegel von TXB₂ (●) und 6-Keto-PGF_{1α} (○) bei einer Patientin mit Aneurysma der A. communicans anterior. Höchster initialer TXB₂-Spiegel aller Patienten (9.832 pg/ml). Abfall des TXB₂-Spiegels nach der Operation. Ausgeprägter sekundärer Anstieg des TXB₂-Spiegels am 7. postoperativen Tag mit neurologischer Verschlechterung und Tod der Patientin

nem durchschnittlichen postoperativen Wert von 220 pg/ml (20–1303 pg/ml).

Wie aus Abb. 2a und b zu entnehmen ist, zeigten die Liquorspiegel der beiden Substanzen ein anderes Verhalten. Der durchschnittliche präoperative 6-Keto-PGF_{1α}-Liquorspiegel beträgt 61,0 pg/ml (20–143 pg/ml), wobei nur 1 Patient unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt im Gegensatz zu 9 von 10 Patienten der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche postoperative 6-Keto-PGF_{1α}-Konzentration ist nur geringgradig höher mit 67,0 pg/ml (20–247 pg/ml).

Im Gegensatz hierzu sind die Liquorspiegel von Thromboxan B₂ deutlich erhöht. Die durchschnittliche Thromboxan B₂-Konzentration beträgt 1575 pg/ml mit einer Streuung von 26–9832 pg/ml. Während bei 8 von 10 Patienten der Kontrollgruppe der Thromboxan B₂-Spiegel tiefer als 20 pg/ml war, lag er bei keinem der Patienten mit Subarachnoidalblutung unterhalb der Bestimmungsgrenze. Darüberhinaus fand sich

wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, eine gute Korrelation zwischen dem initialen Thromboxan B₂-Liquorspiegel und dem Ausmaß der im Aufnahme-CT nachweisbaren Subarachnoidalblutung. Die postoperativen Thromboxan B₂-Liquorspiegel lagen deutlich niedriger mit einem Durchschnittswert von 120 pg/ml (20–607 pg/ml). Die Gesamtheit der prä- und postoperativen Liquorspiegel für 6-Keto-PGF_{1α} und TXB₂ ist in den Tabellen 3a und b in Korrelation zum Vorhandensein und zur Ausprägung cerebraler Angiospasmen ausgeführt. Vasospasmen als Ursache einer neurologischen Verschlechterung wurden dann angenommen wenn das Computertomogramm keinerlei Hinweise aus sonstige intrakranielle Komplikationen z.B. Hirnschwellung, Nachblutung etc. ergab und/oder bei postoperativem angiographischen Spasmusnachweis.

Abgesehen von den oben erwähnten Absolutwerten liefert der postoperative Verlauf der Liquorspiegel von Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α} zusätzliche Informationen, die offen-

sichtlich für die Entwicklung des klinischen Bildes von Bedeutung sind. Anhand von 4 Beispielen soll dies exemplarisch dargestellt werden.

Fall 1. (Patient Nr. 9) Eine 39 Jahre alte Patientin mit einem Aneurysma der Arteria cerebri media. Computertomographisch nachweisbare Subarachnoidalblutung Grad II nach Higuchi et al. Initialer Thromboxan B₂-Liquorspiegel 299 pg/ml.

Nach Operation und routinemäßig durchgeführter Lavage der basalen Zisternen fällt der Thromboxan B₂-Spiegel auf 74 pg/ml und später auf 40 pg/ml. Der postoperative Verlauf der Patientin ist komplikationslos (Abb. 3a).

Fall 2. (Patient Nr. 4) Eine 47 Jahre alte Patientin mit einem Aneurysma der Arteria carotis interna. Subarachnoidalblutung entsprechend Grad II. Niedriger initialer Thromboxan B₂-Spiegel von 25 pg/ml. Leichte Erhöhung des Thromboxan B₂-Spiegels am dritten postoperativen Tag auf einen Wert von 114 pg/ml ohne Veränderung des klinischen Bildes. Komplikationsloser postoperativer Verlauf (Abb. 3b).

Fall 3. (Patient Nr. 6) 43 Jahre alte Patientin mit einem Aneurysma der Arteria cerebri media. Subarachnoidalblutung Grad IV. Initialer Thromboxan B₂-Spiegel von 1142 pg/ml. Nach Operation und Lavage der basalen Zisternen fällt der Thromboxan B₂-Spiegel auf 63 pg/ml. Sechs Tage nach Subarachnoidalblutung kommt es zu einem sekundären Anstieg des Thromboxan B₂-Spiegels mit klinischer Verschlechterung von Grad II Hunt und Hess zu Grad III-IV. Unter langsamen Abfall der Thromboxan B₂-Spiegel kommt es zu einer protractierten Erholung der Patientin (Abb. 3c).

Fall 4. (Patient Nr. 3) 61 Jahre alte Patientin mit einem Aneurysma der Arteria communicans anterior. Subarachnoidalblutung entsprechend Grad IV. Höchster initialer Thromboxan B₂-Liquorspiegel aller gemessenen Patienten mit 9832 pg/ml. Nach Operation und Lavage der basalen Zisternen sinkt der Thromboxan B₂-Spiegel unter die Bestimmungsgrenze. Sekundärer Anstieg des Thromboxan B₂-Spiegels am 7. postoperativen Tag. Klinische Verschlechterung der Patientin von Grad II zu Grad IV nach Hunt und Hess. Die Patientin verstirbt nach weiterer klinischer Verschlechterung (Abb. 3d).

In den beiden letztgenannten Patienten (Fall 3 und 4) zeigen die Kontroll-CT-Untersuchungen ausgedehnte hypodense Areale im Versorgungsgebiet der A. cerebri media bzw. A. cerebri anterior als Ausdruck der cerebralen Infarzierung.

Diskussion

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß dem Verhältnis der beiden Arachidonsäure-Metaboliten Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan A₂ (TXA₂) zueinander offenbar eine wesentliche Bedeutung für die Aufrechterhaltung des cerebrovaskulären Gefäßtonus zukommt (Abb. 4). Prostacyclin, welches hauptsächlich in den endothelialen und subendothelialen Schichten der Gefäßwand unter Einsatz des spezifischen Enzyms Prostacyclin-Synthetase gebildet wird, besitzt ausgeprägt vasodilatatorische Eigenschaften und ist darüberhinaus der potenteste endogene Inhibitor der Plättchenaggregation. Thromboxan A₂, überwiegend gebildet von aggregierenden Blutplättchen über das Enzym Thromboxan-Synthetase, ist ein starker Vasokonstriktor mit beträchtlichen plätt-

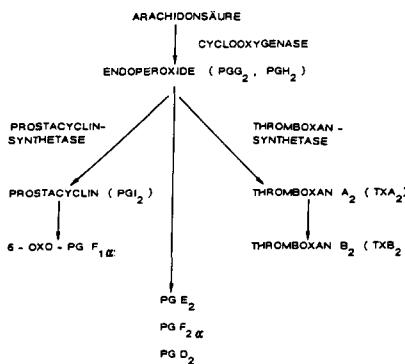


Abb. 4. Arachidonsäuremetabolismus: der Cyclooxygenase-Weg

chenaggregierenden Eigenschaften. Die Halbwertzeit von Prostacyclin beträgt ca. 3 min, die von Thromboxan nur 30 s. Beide Substanzen werden unverzüglich in ihre stabilen und biologischen inaktiven Abbauprodukte 6-Keto-PGF_{1α} und Thromboxan B₂ umgewandelt die unter Anwendung spezifischer Radioimmunoassays (RIA) bestimmt werden können [9, 10, 21, 23, 25, 27].

Durch neue experimentelle Arbeiten wurde nachgewiesen, daß es im Verlauf der Subarachnoidalblutung zu einer signifikanten Abnahme der Prostacyclin-Konzentration kommt [18, 28, 29]. Dies ist hauptsächlich das Ergebnis von zwei pathologischen Abläufen. Zum einen kommt es im Gefolge der Subarachnoidalblutung zu einer ultrastrukturellen Schädigung des Gefäßendothels und somit des Hauptbildungsortes von Prostacyclin [7, 19, 29, 30]. Darüberhinaus kommt es zu einer spezifischen Hemmung der Prostacyclin-Synthetase durch bestimmte Inhibitoren, wie Lipidperoxyde und freie Radikale, die nach SA-Blutung im Rahmen der Lyse der subarachnoidalen Blutansammlungen gebildet werden. Die oben beschriebenen Gefäßwandläsionen stellen darüberhinaus eine ideale Bedingung für Anlagerung und Aggregation von zirkulierenden Plättchen mit Freisetzung von Thromboxan A₂ sowie weiterer vasokonstriktorischer Substanzen wie z.B. Serotonin dar. Die Abnahme der Prostacyclin-Konzentration bei gleichzeitigem Anstieg vom Thromboxan A₂ und anderer vasospastischer Substanzen führt zur Ausbildung eines Circulus vitiosus mit zunehmender Gefäßkonstriktion und fortschreitender Plättchenaggregation und letztlich zum Gesamtbild des sog. Spät-Vasospasmus.

Der oben dargestellte hypothetische pathophysiologische Ablauf wurde überwiegend aufgrund von tierexperimentellen und *in vitro* Studien entwickelt. Wesentliches Ergebnis unserer klinischen Studie ist, daß die postulierte Störung der Thromboxan/PGI₂ Homöostase auch während des klinischen Ablaufes der Subarachnoidalblutung bei Aneurysmapatienten nachweisbar ist. Zunächst bleibt festzuhalten, daß den Serumspiegeln beider Substanzen, obwohl sie in der Hälfte der Patienten prä- und postoperativ im Gegensatz zur Kontrollgruppe, erhöht waren, offensichtlich keine Aussagekraft im Hinblick auf das Ausmaß der Subarachnoidalblutung oder den klinischen Verlauf der Patienten zukommt (Abb. 1a und b). Im Gegensatz zu anderen Gefäßerkrankungen mit vermehrter vasospastischer Ätiologie wie Angina pectoris oder Prinzmetal's Angina [12, 17, 18] erscheint es eher unwahrscheinlich, daß Veränderungen im Arachidonsäuremetabolismus und insbesondere der Thromboxan/Prostacyclin-Homöostase, die in direkter Nachbarschaft der cerebralen Gefäße in-

nerhalb der Blut-Hirn-Schranke ablaufen, im peripheren Blut nachweisbar sind. Das Auftreten von Artefakten durch die Venenpunktion bereitet für die Interpretation der Serumspiegel beider Substanzen zusätzliche Schwierigkeiten.

Im Gegensatz hierzu kommt offensichtlich der Bestimmung von Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α} im Liquor eine erhebliche Aussagekraft zu.

Zum einen fanden wir eine direkte Beziehung zwischen dem im Computertomogramm nachweisbaren Ausmaß der Subarachnoidalblutung und der Höhe der initialen präoperativen Thromboxan B₂-Spiegel wie in Tabelle 1 dargestellt. Alle vier Patienten, bei denen präoperativ eine massive Erhöhung der TXB₂-Liquorspiegel nachweisbar war, zeigten im Verlauf ihrer Erkrankung entweder klinische und/oder angiographische Zeichen cerebraler Vasospasmen. Während zwei dieser Patienten (Nr. 1 und 8) postoperativ nur leicht bis mäßig behindert blieben, war bei den beiden weiteren Patienten (Nr. 3 und 6) entweder eine schwerste Behinderung oder der Tod als unmittelbar Spasmusfolge zu verzeichnen. Sämtliche anderen Patienten zeigten einen komplikationslosen Verlauf mit gутem postoperativem Ergebnis.

Klinische Studien haben eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß der im CT nachweisbaren initialen Subarachnoidalblutung und dem wahrscheinlichen Auftreten cerebraler Vasospasmen nachweisen können [8, 11, 26]. Der Bestimmung der präoperativen Thromboxan B₂-Spiegel im Liquor kann daher in Kombination mit der CT-Untersuchung möglicherweise eine zusätzliche Bedeutung für die Erkennung von Risikopatienten mit Tendenz zur Ausbildung von cerebralen Vasospasmen zukommen. Deutlich lässt sich darüberhinaus die Effektivität der inzwischen allgemein akzeptierten intraoperativen Lavage der basalen Zisternen von subarachnoidalem Blut durch den postoperativen Abfall der Thromboxan B₂-Liquorspiegel nachweisen. Wie in den exemplarischen Fällen 3 und 4 gezeigt wurde, besteht dennoch die Möglichkeit eines sekundären Thromboxan B₂-Anstiegs mit konsekutiver Verschlechterung des klinischen Bildes. Das Ausmaß der gestörten Thromboxan/Prostacyclin-Homöostase lässt sich als Funktion der Liquorspiegel von Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α} unmittelbar nachweisen (Abb. 2a und b).

Nach allgemeiner Auffassung kommt Prostacyclin eine ubiquitäre Schutzfunktion zur Aufrechterhaltung des cerebralen Vasotonus und zur Verhinderung intravasaler Plättchenaggregation zu. Der leichten bzw. moderaten Erhöhung der 6-Keto-PGF_{1α} bzw. Prostacyclin-Spiegel, die als ein frustraner Versuch zur Aufrechterhaltung dieser Schutzfunktion im Rahmen der SA-Blutung angesehen werden könnte, steht eine ausgeprägte Steigerung der Thromboxan B₂-Spiegel gegenüber. Selbst die in diesem Sinne zu interpretierende PGI₂-Steigerung bei Patient Nr. 3 (Fall 4) ist offensichtlich nicht ausreichend um dem vasospastischen Prozeß entgegenzuwirken, da sich schwere Spasmen mit entsprechender neurologischer Verschlechterung einstellten.

Ein annähernd normaler prä- und postoperativer Verlauf der Thromboxan B₂-Liquorspiegel ist vereinbar mit einem benignen klinischen Verlauf. Um so mehr kommt offensichtlich dem sekundären Anstieg der Thromboxan B₂-Spiegel eine erhebliche Bedeutung für die Entwicklung cerebraler Gefäßspasmen zu, wie anhand der Fälle 3 und 4 deutlich wird. Da der Anstieg der Thromboxan B₂-Liquorspiegel vor der klinischen Verschlechterung des Patienten auftritt, scheint einer kontinuierlichen oder intermittierenden Bestimmung der Thromboxan B₂ Konzentration im Liquor eine eventuelle Be-

deutung als biochemischer Indikator drohender cerebraler Gefäßspasmen zuzukommen.

Literatur

- Boullin DJ, Bunting S, Blaso WP, Hunt TM, Moncada S (1979) Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin – their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Br J Clin Pharmacol* 7: 139–147
- Boullin DJ (1980) Potential use of prostacyclin in the treatment of vasospasm. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral arterial spasm*. Williams and Wilkins, Baltimore, London, pp 533–539
- Brandt L, Ljunggren B, Andersson KE, Hindfelt B, Uski T (1981) Effects of indomethacin and prostacyclin on isolated human pial arteries contracted by CSF from patients with aneurysmal SAH. *J Neurosurg* 55/6: 877–883
- Chan RC, Durity FA, Thompson GB, Nugent RA, Kendall M (1984) The role of the prostacyclin-thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 61: 1120–1128
- Chapleau CE, White RP (1979) Effects of prostacyclin on the canine isolated basilar artery. *Prostaglandins* 17: 573–580
- Chapleau CE, White RP, Robertson JT (1980) Cerebral vasodilation and prostacyclin. The effects of aspirin and meclofenamate in vitro. *J Neurosurg* 53: 188–192
- Fein JM, Flor WJ, Cohan SL, Parkhurst J (1974) Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J Neurosurg* 41: 49–58
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) The correlation of cerebral vasospasm and the amount of subarachnoid blood detected by computerized cranial tomography after aneurysm rupture. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral arterial spasm*. Williams and Wilkins, Baltimore, London, pp 397–408
- Goodfriend TL, Levines L, Fasman GD (1964) Antibodies to bradykinin and angiotensin. A use of carbodimid. *Immunology Science* 44: 1344
- Ham EA, Egand RW, Sodermann DD (1979) Peroxidase dependent deactivation of prostacyclin synthetase. *J Biol Chem* 254: 2191–2194
- Higuchi H, Nagamine Y, Satoh H (1982) Direct operation on intracranial aneurysms within 48 hours of subarachnoid hemorrhage. Correlation between CT findings and vasospasm. In: Brock M (ed) *Modern Neurosurgery*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 436–441
- Hirsch PD, Hillis D, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT (1981) Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 304: 685–691
- Holst von H, Grandstrom E, Hammstroem S, Samuelsson B, Steiner L (1982) Effect of leucotrienes C4, D4, prostacyclin and thromboxane A₂ on isolated human cerebral arteries. *Acta Neurochir* 62: 177–185
- Hunt WE, Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14–19
- Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1: 480–484
- Kassell NF, Torner JC (1984) The international cooperative study on timing of aneurysm surgery – an update. *Stroke* 15: 566–570
- Lewy RI, Wiener L, Smith JB, Walinsky P, Silver MJ, Saia J (1979) Comparison of plasma concentration of thromboxane B₂ in Prinzmetal's variant angina and classical angina pectoris. *Clin Cardiol* 2: 404–406
- Lewy RI, Wiener L, Walinsky P, Lifer AM, Silver MJ, Smith JB (1980) Thromboxane release during pacing-induced angina pectoris: possible vasoconstrictor influence on the coronary vasculature. *Circulation* 61: 1161–1171
- Liszczak ThM, Black PMCL, Tzouras A, Foley L, Zervas NT (1984) Morphological changes of the basilar artery, ventricles and choroid plexus after experimental SAH. *J Neurosurg* 61: 486–493

20. Maeda Y, Tani E, Miyamoto T (1981) Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 55: 779–785
21. Morgan CR, Lazarow A (1982) Immunoassay of insulin using to antibody system. *Proc Soc Exp Biol Med* 29:110
22. Millikan CH (1975) Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol* 32: 433–449
23. Peskar BA, Steffens C, Peskar BM (1979) Radioimmunoassay of 6-Keto-F_{1α} in biological material. In: Albertini A, Prada M da, Peskar BA (eds) *Radioimmunoassay of drugs and hormones in cardiovascular medicine*. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, p 239
24. Saito I, Ueda Y, Sano K (1977) Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47: 412–429
25. Salmon JA, Smith DR, Flower RJ (1978) Further studies on the enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide by procine aorta microsomes. *Biochem Biophys Acta* 523:250–262
26. Sano K, Saito I (1980) Early operation and washout of blood clots for prevention of cerebral spasm. Williams and Wilkins, Baltimore, London, pp 510–513
27. Sasaki T, Asano T, Sano K (1980) Cerebral vasospasm and free radical reactions. *Neurol Med Chir* 20:145–153
28. Sasaki T, Murota SI, Wakai S, Asano T, Sano K (1981) Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. *J Neurosurg* 55:771–778
29. Tanabe Y, Skata K, Yamata H, Ito T, Takada M (1978) Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. An experimental study. *J Neurosurg* 49: 229–238
30. Takemae T, Branson PJ, Alksne JF (1984) Intimal proliferation of cerebral arteries after subarachnoid blood injection in pigs. *J Neurosurg* 61:494–500
31. Weir BKA (1980) The incidence and onset of vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured aneurysm. In: Wilkins RH (ed) *Cerebral arterial spasm*. Williams and Wilkins, Baltimore, London, pp 302–305

Eingegangen am 15. Februar 1986