

**Analyse der Blut- und Liquorkonzentrationen von Estradiol,
Progesteron und Testosteron bei Patienten mit
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung:
pathophysiologische Aspekte, Einfluss auf Vasospasmus und
klinisches Outcome**

Eva Maria Plank

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Ernst Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Simone Kagerbauer
2. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 13.04.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Lokalisationen	1
1.1.3 Aneurysmaruptur	2
1.1.4 Einteilungen.....	2
1.1.5 Klinik und Diagnostik.....	3
1.1.6 Therapien	4
1.1.7 Komplikationen Hydrocephalus und erhöhter Hirndruck.....	5
1.1.8 Komplikationen DCI und cerebrale Vasospasmen	6
1.2 Steroidhormone	8
1.2.1 Periphere Geschlechtshormone.....	8
1.2.2 Neurosteroidoide	9
1.2.3 Neurosteroidoide: Physiologie und Pathophysiologie	10
1.2.4 Einfluss von Neurosteroiden auf die cerebrovaskuläre Integrität.....	10
1.3 Fragestellung.....	11
2. Material und Methodik	13
2.1 Gesundes Vergleichskollektiv	13
2.2 Probengewinnung und Datenerhebung bei SAB-Patienten	14
2.3 Transkranielle Dopplersonographie und Nachweis cerebraler Infarkte	16
2.4 Hormonbestimmungen mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay.....	17
2.5 Statistische Methoden und Auswertung.....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Serum- und Liquorkonzentrationen der Vergleichsgruppe	19
3.2 Auswertung der demographischen Daten der SAB-Patienten.....	21
3.3 Mittelwerte der Serum- und Liquorkonzentrationen der SAB-Gruppe.....	22

3.4 Unterschiede der Vergleichsgruppe und der SAB-Gruppe.....	25
3.5 Korrelation Hormonwerte mit TCD-Werten bei SAB-Patienten.....	26
3.6 Gruppenvergleiche.....	27
4. Diskussion	30
4.1 Korrelation der Serum- und Liquorwerte.....	30
4.2 Periphere und zentrale Geschlechtshormonkonzentrationen: pathophysiologische Aspekte.....	33
4.3 Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei SAB durch Neurosteroide	35
4.3.1 Estradiol	36
4.3.2 Progesteron	38
4.3.3 Testosteron	39
4.4 Korrelation der Hormonwerten mit den TCD-Werten.....	40
4.5 Demographische Daten	41
4.6 Limitationen	42
4.7 Stärken.....	43
5. Schlussfolgerung.....	44
6. Literaturverzeichnis	45
7. Anhang	55
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	55
7.2 Tabellenverzeichnis	55
8. Veröffentlichungen	57
9. Danksagung.....	58
10. Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
BA	Arteria basilaris
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CI	cerebraler Infarkt
COX-2	Cyclooxygenase-2
CSD	kortikale Streudepolarisierung (cortical spreading depolarization)
DCI	verzögerte cerebrale Ischämie (delayed cerebral ischemia)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EEG	Elektroenzephalographie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ET	Endothelin
EVD	externe Ventrikeldrainage
F	weiblich
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
H&H	Hunt und Hess
ICA	Arteria carotis interna
ICP	intrakranieller Druck
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
M	männlich
MAP	mittlerer arterieller Druck
MCA	Arteria cerebri media
MFV	mittlere Blutflussgeschwindigkeit
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
PCA	Arteria cerebri posterior
PCoA	Arteria communicans posterior
PI-3K/AKT	Phosphatidylinositol-3-Kinase/Protein-Kinase B
PICA	Arteria inferior posterior cerebelli
Prämeno	prämenopausale Frauen
Postmeno	postmenopausale Frauen
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SHT	Schädelhirntrauma
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TUR	transurethrale Resektion
TxA ₂	Thromboxan-A ₂
VA	Arteria vertebralis
V _d	enddiastolische Geschwindigkeit
V _s	systolische Geschwindigkeit
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) gilt als eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung, die zum Formenkreis der Schlaganfälle zählt (Javadpour und Silver 2009). Im Gegensatz zu den ischämischen Schlaganfällen sind hiervon auch jüngere Patienten betroffen (van Gijn et al. 2007). Im Rahmen der plötzlichen Ruptur eines cerebralen Aneurysmas kommt es zu einer Einblutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum, woraus sich ein schwerwiegendes neurologisches Krankheitsbild entwickeln kann.

Die Versorgung eines Patienten sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, da auch nach neuroradiologischer oder neurochirurgischer Aneurysmaausschaltung eine hohe Letalität besteht und in den ersten 14 Tagen folgenschwere Komplikationen auftreten können.

1.1.1 Epidemiologie

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung tritt weltweit mit einer geschätzten Inzidenz von 9 pro 100.000 Personen auf (Etminan et al. 2019). Etwa 5% aller Schlaganfälle liegen dieser Ursache zu Grunde (van Gijn et al. 2007). Es wird deutlich, dass in der geschlechtsabhängigen Verteilung Frauen häufiger als Männer betroffen sind und die Inzidenz mit dem Alter zunimmt (Etminan et al. 2019). Schätzungsweise versterben 15-30% der Betroffenen bereits präklinisch. Die 30-Tage-Letalität wird auf 35% beziffert, und ungefähr ein Drittel aller überlebenden Patienten erleidet ein dauerhaftes neurologisches Defizit (Rouanet und Silva 2019).

1.1.2 Ätiologie und Lokalisationen

Ein cerebrales Aneurysma entsteht auf der Grundlage einer vaskulären Fehlbildung mit Auswölbung der Arterienwand. Die genaue Pathogenese dieser Fehlbildung ist noch nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch Risikofaktoren identifiziert, die die Entstehung eines Aneurysmas begünstigen können. Hierzu zählen Rauchen, Alkoholabusus, arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese (Backes et al. 2016). Auch genetische Prädispositionen und systemische Bindegewebserkrankungen können die Entstehung von Aneurysmen beeinflussen (Xu et al. 2019).

Typischerweise entwickelt sich ein cerebrales Aneurysma an einer Verzweigung der Arterien des circulus arteriosus willisii. Die dort vorherrschenden Scherkräfte fördern die Größenzunahme der Aussackung, was das Risiko einer Ruptur erhöht (Xu et al. 2019).

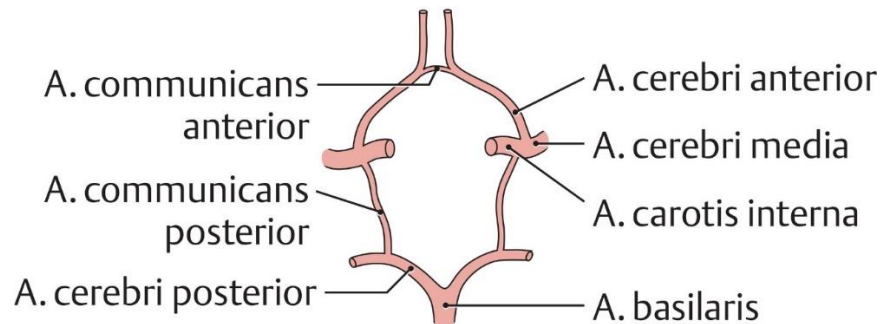


Abbildung 1 Circulus arteriosus willisii (A.: Arteria)

[Quelle: Mense S. Arterielle Versorgung des Gehirns. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al., Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. doi:10.1055/b-007-170976]

1.1.3 Aneurysmaruptur

Die Ruptur eines cerebralen Aneurysmas kann spontan in Ruhe oder durch körperliche Anstrengung mit Anstieg des arteriellen Blutdrucks erfolgen (Tada et al. 2014). Der genaue Pathomechanismus, zu welchem Zeitpunkt und ob es zu einer Ruptur kommt, konnte noch nicht abschließend geklärt werden (Sadasivan et al. 2013). Durch die Aneurysmaruptur tritt Blut in den Subarachnoidalraum aus, was zu einer Kaskade an pathophysiologischen Veränderungen, wie beispielsweise Inflammation, oxidativer Stress und Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke führt (Fang et al. 2020). Zu den möglichen Folgen zählen der Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP), ein Abfall des cerebralen Blutflusses und des cerebralen Perfusionsdrucks sowie die direkte Schädigung des Parenchyms durch den Masseneffekt des Hämatoms (Sharma 2020). Die Schädelhöhle gilt als starrer Hohlraum mit den drei darin befindlichen Komponenten Blut, Hirngewebe und Liquor (Wilson 2016). Bei Auftreten einer vierten Komponente, wie beispielsweise eines Hämatoms im Rahmen der aneurysmatischen SAB, setzen Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung eines normalen ICPs ein. Hierzu zählen der verminderte cerebrale Blutfluss und die verminderte Liquorproduktion. Sind diese Mechanismen erschöpft, führt dies zu einem schnellen Anstieg des ICPs und zur Gefahr der Herniation (Wilson 2016).

1.1.4 Einteilungen

Zur Klassifikation der aneurysmatischen SAB finden sich mehrere Einteilungen. Um den klinischen Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zu beschreiben,

werden die Einteilung nach Hunt und Hess (H&H) (Hunt und Hess 1968) und die Klassifizierung nach der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) (Teasdale et al. 1988) verwendet. Beide Skalen geben eine Einschätzung der Prognose, verbunden mit dem neurologischen Outcome und dem Letalitätsrisiko, wieder (Rouanet und Silva 2019). In der Klassifizierung nach WFNS fließt die Punktzahl auf der Glasgow Coma Scale (GCS), ein Bewertungsschema des neurologischen Status nach Schädelhirntrauma (SHT), ein.

Gradierung	Einteilung nach Hunt und Hess	WFNS
1	Asymptomatisch oder leichtgradige Kopfschmerzen und/oder leichte Nackensteife	GCS 15 ohne fokales neurologisches Defizit
2	Mäßiggradige bis schwergradige Kopfschmerzen, Nackensteife, aber kein neurologisches Defizit	GCS 13 oder 14 ohne fokales neurologisches Defizit
3	Somnolenz, Verwirrtheit und/oder leichtgradiges neurologisches Defizit	GCS 13 oder 14 mit neurologischem Defizit
4	Stuporös, mäßiggradige bis schwergradige Hemiparese, Dezerebrationsstarre und/oder vegetative Störungen	GCS 7-12 mit/ohne fokales neurologisches Defizit
5	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen	GCS 3-6 mit/ohne fokales neurologisches Defizit

Tabelle 1 Einteilung des klinischen Zustands nach Hunt und Hess und der WFNS-Klassifizierung [in Anlehnung an (Hunt und Hess 1968) und (Teasdale et al. 1988)]

Die Fisher-Skala (Fisher et al. 1980) bewertet die Blutmenge in der CT-Bildgebung. Um das Risiko einer verzögerten cerebralen Ischämie (DCI, delayed cerebral ischemia) einzuschätzen, eignet sich die modifizierte Fisher-Skala (Claassen et al. 2001).

Gradierung	Original Fisher Skala	Modifizierte Fisher Skalierung	DCI-Inzidenz
0	-	Kein subarachnoidales Blut	0%
1	Kein Blut im Subarachnoidalraum oder im Ventrikel	Fokale oder diffuse dünne SAB ohne Ventrikeleinbruch	12%
2	Diffuse SAB, Dicke <1mm, keine Clots	Fokale oder diffuse SAB mit Ventrikeleinbruch	21%
3	Lokalisierte SAB, Dicke >1mm und/oder Clot	Dicke SAB ohne Ventrikeleinbruch	19%
4	Diffuse SAB mit intrazerebraler oder intraventrikulärer Blutung	Dicke SAB mit Ventrikeleinbruch	40%

Tabelle 2 radiologische Einteilung mittels original Fisher Skala und modifizierter Fisher Skalierung mit Inzidenz für die DCI

[in Anlehnung an (Fisher et al. 1980) und (Claassen et al. 2001)]

1.1.5 Klinik und Diagnostik

Das typische Leitsymptom der aneurysmatischen SAB ist der plötzlich einsetzende, starke Kopfschmerz, auch als „Vernichtungskopfschmerz“ bezeichnet. Die Reizung der Meningen, verursacht durch den Abbau der Blutprodukte im Liquor, kann zu einer Nackensteifigkeit führen. Es treten jedoch auch unspezifische Symptome wie Übelkeit,

Erbrechen, Photophobie oder neurologische Defizite bis hin zur Bewusstlosigkeit auf (Javadpour und Silver 2009).

Methode der ersten Wahl zum Nachweis einer aneurysmatischen SAB ist die CT-Untersuchung. Diese kann eventuell durch eine CT-Angiographie ergänzt werden, welche in der Akutphase eine hohe Sensitivität bietet (Petridis et al. 2017). Im Falle einer negativen CT-Diagnostik, bei aber starkem klinischem Verdacht wird eine Lumbalpunktion empfohlen (Javadpour und Silver 2009). Lässt sich hier ein xanthochromer Liquor nachweisen, sind weiterführende diagnostische Maßnahmen zur Sicherung der Diagnose indiziert. Goldstandard, um die genaue Lokalisation, Form und Größe des Aneurysmas einzuschätzen, ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), inklusive 3D-DSA (Kumar et al. 2011). Hierbei kann auch die Entscheidung über die Versorgung getroffen bzw. direkt eine Aneurysmaausschaltung mittels Coiling angeschlossen werden.



Abbildung 2 Aneurysmen am Anfangsabschnitt der A. pericallosa und in der ersten Aufteilungsstelle der A. cerebri media (MCA) links

[Quelle: Mattle H, Fischer U. Subarachnoidalblutung (SAB). In: Mattle H, Fischer U, Hrsg. Kurzlehrbuch Neurologie. 5., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. doi:10.1055/b000000093]

Zum Erkennen cerebraler Vasospasmen werden regelmäßig bettseitig durchzuführende transkranielle Dopplersonographien (TCDs) empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012).

1.1.6 Therapien

Die Therapie der aneurysmatischen SAB beinhaltet die intensivmedizinische Überwachung, die Aneurysmaversorgung und das Management von häufigen Komplikationen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012).

Basismaßnahmen sind unter anderem Bettruhe und Vermeidung von Valsalva-Manövern mit plötzlichem Blutdruckanstieg, wie z.B. Erbrechen oder starkes Pressen beim Stuhlgang. Zu den intensivmedizinischen Maßnahmen zählen das kontinuierliche Monitoring des Blutdrucks, gegebenenfalls des ICPs mittels externer Ventrikeldrainage (EVD), Flüssigkeitsbilanzierung, Aufrechterhaltung von Normoglykämie, Normothermie, Ausgleich von Elektrolytstörungen und strikte Blutdruckeinstellung (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012).

Die Aneurysmaversorgung sollte innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgen. Hierfür stehen entweder ein endovaskuläres Verfahren (Coiling) oder eine chirurgische Versorgung mittels Titanclip (Clipping) zur Verfügung. Beim Coiling wird endovaskulär eine platinbeschichtete Spule in das rupturierte Aneurysma eingebracht, dies führt zur Thrombosierung des Aneurysmasacks. Im Gegensatz zum Coiling wird beim Clipping über einen offenen mikrochirurgischen Zugang ein Titanclip an den Hals des Aneurysmas angebracht, um den weiteren Bluteinfluss in das Aneurysma zu verhindern (Petridis et al. 2017). Welches Verfahren zum Einsatz kommt, wird individuell und interdisziplinär entschieden. Kriterien hierfür sind Größe, Lokalisation und Form des Aneurysmas. Zudem werden das Alter und die Komorbiditäten des Patienten in die Entscheidung mit einbezogen (Fotakopoulos et al. 2021). Die prospektiv-randomisierte multizentrische ISAT-Studie zeigte, dass, falls beide Verfahren in Frage kommen, die Datenlage aufgrund besserer Langzeitergebnisse für ein Coiling spricht (Molyneux et al. 2015).

1.1.7 Komplikationen Hydrocephalus und erhöhter Hirndruck

Circa 20-30% der Patienten sind von einem Hydrocephalus betroffen (Chen et al. 2017). Grund hierfür ist die erschwerte Liquorresorption aufgrund des im Subarachnoidalraum befindlichen Blutes. Zusätzlich wird im Falle eines Ventrikeleinbruchs die Liquorzirkulation beeinträchtigt. Die Diagnose wird durch eine CT-Bildgebung gestellt. Im Rahmen der Akutversorgung kann eine temporäre Liquorableitung über eine EVD erforderlich sein. Gelingt die langfristige Entwöhnung von der EVD nicht, sollte der Hydrocephalus durch einen Shunt behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012).

Eine weitere Komplikation der aneurysmatischen SAB ist der erhöhte ICP, der als Folge eines Hirnödems, einer Rezidivblutung oder eines Infarkts auftreten kann und umgehend behandelt werden muss (Rouanet und Silva 2019). Die Behandlung erstreckt sich von konservativen Maßnahmen wie Oberkörperhochlagerung, Analgosedierung und

Anpassung der Beatmung über Gabe von Osmotherapeutika bis hin zur dekompressiven Hemikraniektomie.

1.1.8 Komplikationen DCI und cerebrale Vasospasmen

Als spezifische Komplikationen der aneurysmatischen SAB präsentieren sich die DCI und cerebrale Vasospasmen. Diesen beiden Komplikationen wird ein hohes Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome und eine erhöhte Letalität zugeschrieben (Vergouwen et al. 2010).

Etwa ein Drittel aller Patienten mit aneurysmatischer SAB erleidet eine DCI, die sich typischerweise zwischen dem dritten und vierzehnten Tag nach Blutungsereignis manifestiert (Rouanet und Silva 2019). Der Verdacht auf eine DCI besteht bei dem Auftreten eines fokal neurologischen Defizits oder einer Verschlechterung von mindestens zwei Punkten auf der GCS, welche mindestens eine Stunde anhält und nicht durch eine andere Ursachen wie z.B. Hydrocephalus, Infektion, Krampfanfall oder Elektrolytstörung zu erklären ist (Rouanet und Silva 2019). Cerebrale Vasospasmen lassen sich bei 70% der Patienten auch zwischen dem dritten bis vierzehnten Tag nach Blutung beobachten. Die Häufigkeit des Auftretens geht mit einem höheren Grad der Fisher Skala (siehe Tabelle 2) einher.

Während man früher davon ausging, dass die DCI eine direkte Folge von Vasospasmen ist, zeigen aktuelle Studien, dass es sich um eine komplexe Pathophysiologie mit mehreren Mechanismen handelt, die auch in Gebieten ohne Vasospasmen auftritt (Geraghty und Testai 2017). Jedoch existieren gemeinsame pathogenetische Faktoren, wie Neuroinflammation und vaskuläre Dysfunktion, die sowohl zu einer DCI als auch zu cerebralen Vasospasmen führen können. Die Entstehung der DCI wird zusätzlich von Mikrothrombosen und der kortikalen Streudepolarisation (CSD, cortical spreading depolarization) beeinflusst (Chugh und Agarwal 2019).

Mikrothrombosen lassen sich in den durch die aneurysmatische SAB betroffenen Gebieten finden. Durch den Endothelschaden sowie die Aktivierung der Gerinnungskaskade, welche durch die Neuroinflammation begünstigt wird, kommt es zu einer Bildung von Thromben. Diese können wiederum zu einer Freisetzung von Mikrothromben führen (Rouanet und Silva 2019).

Die CSD ist eine Depolarisationswelle, die sich langsam aus Richtung eines Herdes ausbreitet. Sie führt zu einem Verlust der Nervenzellaktivität und zu einer Ionen-Imbalance, die eine neuronale Schwellung, eine daraus folgende Hypoperfusion, eine Verformung der dendritischen Architektur und eine Freisetzung von großen Mengen an Neurotransmittern auslöst (Geraghty und Testai 2017). Das Auftreten einer CSD wird

begünstigt durch eine erhöhte Kaliumkonzentration, einen niedrigen Stickstoffmonoxid-Gehalt und andere metabolischen Veränderungen, die durch eine aneurysmatische SAB bedingt sind, und korreliert stark mit dem Auftreten eines Infarkts (Rouanet und Silva 2019).

Wenige Stunden nach einer aneurysmatischen SAB lassen sich verschiedene inflammatorische Zellen, besonders Mikroglia, die zu den Immuneffektorzellen des zentralen Nervensystems (ZNS) zählen, in dem geschädigten Parenchym finden. Bei einer Aktivierung schütten sie proinflammatorische Moleküle wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β) und die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) aus (Qu et al. 2022). Die iNOS produziert inflammationsgetriggert große Mengen an Stickstoffmonoxid (NO), das mit freien Radikalen unter Bildung von Peroxynitrit reagiert (Cinelli et al. 2020). Peroxynitrit gilt als starkes Oxidans, welches Lipide, Proteine und DNA oxidieren kann (Qu et al. 2022). Infolgedessen können Zelluntergang und eine weitläufigere vaskuläre Inflammation auftreten (Ding et al. 2014). Auch inhibiert Peroxynitrit die lösliche Guanylatcyclase, was zu einer verminderten Vasodilatation im Sinne einer endothelialen Dysfunktion führt (Pacher et al. 2007).

Zu den auslösenden Faktoren der cerebralen Vasospasmen zählen die Schädigung des Endothels, der glatten Muskelzellen und die Inflammation cerebraler Gefäße (Findlay et al. 2016).

Durch die Aneurysmaruptur kommt es zu einem Austritt von Hämoglobin, welches durch Autooxidation zu Methämoglobin und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) abgebaut wird (Findlay et al. 2016). Die Reaktion von ROS mit der Gefäßmembran verursacht eine Schädigung des Endothels und der glatten Muskelzellen. Das geschädigte Endothel setzt Endothelin (ET) frei, insbesondere die Isoform ET-1, was nach Bindung an den ET-Rezeptor eine Vasokonstriktion erzeugt (Findlay et al. 2016). Ein weiterer Faktor bei der Entstehung von Vasospasmen ist die verminderte Freisetzung von NO, welches als wichtiger Vasodilatator dient. Durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) wird im intakten Endothel aus L-Arginin NO gebildet, das die lösliche Guanylatcyclase aktiviert. Dies führt zur Relaxation der glatten Muskulatur und somit zur Vasodilatation. Durch einen Endothelschaden wird die in den Endothelzellen befindliche eNOS gehemmt, was eine verminderte Bildung von NO bedingt und folglich das Auftreten von Vasospasmen begünstigt. Folgende drei Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) sind bekannt: die neuronale NOS (nNOS), welche NO als

Neurotransmitter synthetisiert, die eNOS und die iNOS (Försternann und Sessa 2012, Ding et al. 2014).

Goldstandard für die Detektion von cerebralen Vasospasmen ist die DSA, jedoch steht mit der Blutflussgeschwindigkeitsmessung mittels transkranieller Dopplersonographie ein nicht-invasiver, bettseitiger Test ohne Strahlenbelastung zur Verfügung. Die TCD-Messung weist bei hoher Spezifität jedoch eine geringere Sensitivität verglichen mit der DSA auf (Diringer et al. 2011).

Bis dato gibt es keine spezifische medikamentöse Therapie von cerebralen Vasospasmen. Die Grundpfeiler der allgemeinen Therapie sind die induzierte Hypertonie mittels Katecholaminen, die intraarterielle lokale Spasmolyse mit dem Calciumantagonisten Nimodipin und die transluminale Ballonangioplastie (Durrant und Hinson 2015).

Zur Diagnostik der DCI zählen die regelmäßige klinisch-neurologische Beurteilung des Patienten, die TCD-Messung, die CT-Perfusionsbildgebung und eine kontinuierliche Elektroenzephalographie (EEG) (Rouanet und Silva 2019). Aktuell existiert keine medikamentöse oder interventionelle Therapie, die das Auftreten der DCI verhindern kann. Nur für die Anwendung von Nimodipin gibt es eine evidenzbasierte Datenlage, die zeigt, dass die orale Gabe die allgemeine Prognose der aneurysmatischen SAB signifikant verbessert (Carlson et al. 2020). Die früher postulierte Triple-H-Therapie (Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution) wird aktuell nicht mehr befürwortet, da sie zu einer hohen Komplikationsrate (Lungen- und Hirnödem, Koagulopathie, Infektionen) führen kann (Rouanet und Silva 2019). Stattdessen sollte eine euvolämische Hypertonie unter Verwendung von Vasopressoren zur Verbesserung des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Oxygenierung angestrebt werden (Chugh und Agarwal 2019). Zudem wird empfohlen, dass diagnostizierte cerebrale Vasospasmen umgehend mittels Vasopressoren und endovaskulärer Intervention behandelt werden (Findlay et al. 2016).

1.2 Steroidhormone

1.2.1 Periphere Geschlechtshormone

Die Geschlechtshormone Estradiol, Progesteron und Testosteron zählen zu den Steroidhormonen und werden aus Cholesterin in steroidogenen Geweben wie der Nebenniere, den Gonaden oder der Plazenta synthetisiert (Mellon et al. 2001). Über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse werden die Produktion und Freisetzung gesteuert. Die Geschlechtshormone beeinflussen nicht nur die Sexualfunktion, sondern sind auch

an anderen wesentlichen Prozessen im ganzen Körper (Knochen, Gefäße, Immunsystem, Nervensystem) beteiligt. So wurden beispielsweise in den Endothelzellen von Gefäßen, den glatten Muskelzellen und den Kardiomyozyten Rezeptoren der Geschlechtshormone gefunden. In Studien wurde nachgewiesen, dass bei Verabreichung von Estradiol eine Verbesserung des Gefäßtonus, eine gesteigerte NO-Produktion, eine verminderte Produktion freier Radikale und eine verminderte Apoptose erzielt werden kann (Wierman 2007).

1.2.2 Neurosteroid

Steroidhormone wie Estradiol, Progesteron und Testosteron können sowohl im Plasma als auch im ZNS nachgewiesen werden. Peripher freigesetzte Geschlechtshormone werden im Serum an Plasmaproteine wie das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), das Cortisol-bindende Globulin (CBG) oder Albumin gebunden. Während der ungebundene Anteil einiger Hormone aufgrund der lipophilen Eigenschaft die Bluthirnschranke durch passive Diffusion überwinden kann (Moraga-Amaro et al. 2018, Vitku et al. 2022), existieren auch spezifische Transporter an der Bluthirnschranke (Grube et al. 2018). Periphere Hormone, die die Bluthirnschranke passiert haben, können zentral wirksam sein und die neuronalen Funktionen regulieren (Hobbs et al. 1992, Tsutsui et al. 2000). Zudem wird eine weiterführende Metabolisierung der peripheren Steroidhormone im ZNS propagiert (Agís-Balboa et al. 2006, Charlier et al. 2015, Porcu et al. 2016).

Als entdeckt wurde, dass auch eine de novo Synthese von Steroidhormonen innerhalb des ZNS möglich ist, wurde der Begriff der Neurosteroid eingeführt (Baulieu 1997). Aus Cholesterin wird Pregnenolon (Vorstufe von Progesteron) gebildet, das weiter zu Dehydroepiandrosteron (DHEA), einer Vorstufe von Testosteron, metabolisiert wird. Aus Testosteron kann Estradiol synthetisiert werden (Plassart-Schiess und Baulieu 2001). Neurosteroid werden in verschiedenen Bereichen des ZNS, wie den Oligodendrozyten, den Schwannschen Zellen, den Typ I Astrozyten und den Neuronen produziert (Plassart-Schiess und Baulieu 2001).

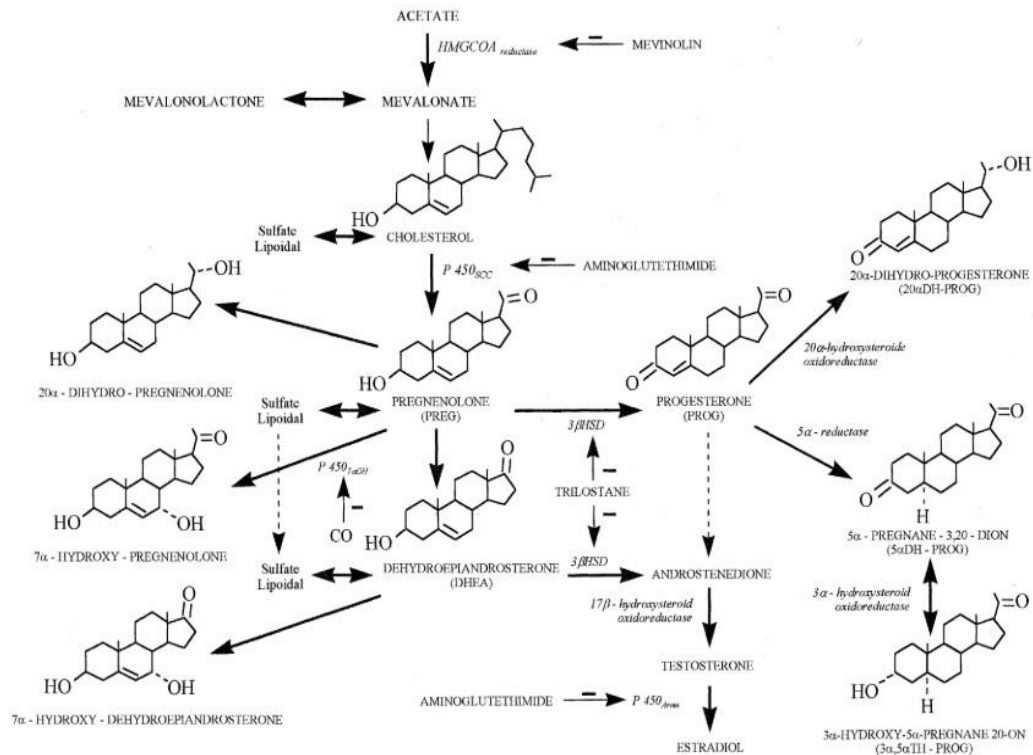


Abbildung 3 Synthese Neurosteroide

[Quelle: in Anlehnung an (Plassart-Schiess und Baulieu 2001)]

1.2.3 Neurosteroide: Physiologie und Pathophysiologie

Durch ihre Fähigkeit der Modulation verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren, wie GABA-A, NMDA (Reddy und Estes 2016) oder Sigma-1 (Compagnone und Mellon 2000) scheinen die Neurosteroide an einer Vielzahl von neurophysiologischen Prozessen wie Lernen, Gedächtnis, Stress und Altern beteiligt zu sein (Plassart-Schiess und Baulieu 2001). Weiter regulieren sie die Myelinisierung, die Neuroprotektion und das Wachstum von Axonen und Dendriten (Compagnone und Mellon 2000).

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und multipler Sklerose konnte eine unphysiologische Neurosteroidkonzentration nachgewiesen werden, die in Zusammenhang mit neuroinflammatorischen Prozessen im Rahmen der Erkrankung gebracht wurden (Yilmaz et al. 2019). Sowohl bei den neurodegenerativen Erkrankungen als auch bei SHTs oder Schlaganfällen konnten in Tierstudien positive Effekte der Neurosteroide, insbesondere der Geschlechtshormone gezeigt werden (Guennoun 2020).

1.2.4 Einfluss von Neurosteroiden auf die cerebrovaskuläre Integrität

Da das Gehirn beim Menschen für die Messung von Hormonkonzentrationen oder die Untersuchung von histologischen Schäden nicht direkt zugänglich ist, wurden die

meisten Erkenntnisse zu den Funktionen der Neurosteroiden hauptsächlich aus Studien an Tieren, insbesondere an Nagetieren, gewonnen.

Den Neurosteroiden Estradiol, Testosteron und Progesteron werden vasoaktive, (anti-) inflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben. Die vasodilatatorische Wirkung von Estradiol wird über die Aktivierung der eNOS und die Verhinderung der Produktion von ET-1 erreicht. Die Estradiol-vermittelte Vasodilatation ist ein komplexer Mechanismus, in den sowohl die rezeptorvermittelte Stimulation der Genexpression der eNOS als auch die nicht genomische Aktivierung der eNOS über Phosphorylierung von Proteinen hineinspielen. Beispiel hierfür ist der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Protein-Kinase-B(PI-3K/AKT)-Signalweg (Krause et al. 2006). Auch wird die SAB-induzierte Aktivierung der iNOS durch Estradiol abgemildert (Ding et al. 2014).

Während der Effekt von Estradiol auf die NO-vermittelte Vasodilatation in vielen Studien nachgewiesen wurde, scheinen Progesteron und Testosteron keinen direkten Einfluss darauf zu haben (Krause et al. 2006). Vielmehr sind Estradiol und Testosteron Gegenspieler in der Prostanoid-Balance. So erhöht Estradiol die Prostazyklin-2-Produktion, was zu einer Vasodilatation in cerebralen Blutgefäßen führt. Im Gegensatz dazu verstärkt Testosteron die Thromboxan-A2 (TxA2) -vermittelte Vasokonstriktion. Zusätzlich zu den vasokonstriktorisches Effekten von Testosteron wurde auch von einer vasodilatatorischen Wirkung nach SAB über die Inhibition spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Aktivierung spannungsabhängiger Kalium-Kanäle in glatten Muskelzellen berichtet (Solár et al. 2022).

Die vaskuläre antiinflammatorische Wirkung von Estradiol scheint auf einer Unterdrückung der Produktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2), des Prostazyklin-E2, der iNOS und des Transkriptionsfaktors Nuclear factor kappa B (NF- κ B), einem wichtigen Auslöser der Inflammation, zu beruhen (Krause et al. 2006). Testosteron hingegen wird eine proinflammatorische Wirkung als Gegenspieler auf die genannten Mechanismen zugeschrieben. Progesteron soll einen indirekten Einfluss auf die eNOS über den PI-3K/AKT-Signalweg und somit auf die Vasodilatation haben (Chang et al. 2014). Zudem wird eine antiinflammatorische Wirkung über die Regulation des Toll-Like-Rezeptor-4 und des NF- κ B beschrieben (Wang et al. 2011).

1.3 Fragestellung

Das Auftreten von cerebralen Vasospasmen nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung birgt ein hohes Risiko für ein schlechtes neurologisches

Outcome in Form von persistierenden neurologischen Defiziten, Koma oder Tod (Vergouwen et al. 2010). Bis dato gibt es keine erfolgreiche Behandlung zur Verhinderung von Vasospasmen trotz vieler Studien, die sich mit der Erforschung der Pathomechanismen und daraus resultierenden therapeutischen Ansatzpunkten beschäftigen.

Hinsichtlich der Wirkung von Neurosteroiden, insbesondere Estradiol, deutet die überwiegend auf Tierexperimenten beruhende Studienlage auf einen positiven Einfluss gegenüber der Entstehung und Ausprägung von Vasospasmen hin. Dies könnte in Zukunft neue Therapieoptionen eröffnen.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den Geschlechtshormonkonzentrationen in Blut und Liquor und dem Auftreten von Vasospasmen beim Menschen zu eruieren. Dazu wurden die Hormonkonzentrationen auf etwaige Korrelationen zu TCD-Werten untersucht. Die Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie dienten dabei als Surrogat für einen vorhandenen Vasospasmus. Ebenso sollte eine denkbare Beziehung zwischen den Hormonkonzentrationen, dem initialen klinischen Zustand, dem neurologischen Outcome und der Häufigkeit eines cerebralen Infarkts analysiert werden.

Zudem wurde untersucht, ob durch die Messung von Hormonkonzentrationen im Serum auf die Konzentrationen im Liquor geschlossen werden kann, um so eine einfache und weniger invasive Bestimmung als die Liquorentnahme etablieren zu können.

In diesem Zusammenhang erfolgte die Auswertung von Hormonbestimmungen, demographischer Daten und TCD-Messungen bei einer Studiengruppe von 42 Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Um einen Anhaltspunkt für die Referenzwerte bei Gesunden zu erhalten, wurden zusätzlich Blut- und Liquorkonzentrationen von Geschlechtshormonen bei 31 neurologisch gesunden Studienteilnehmern bestimmt.

2. Material und Methodik

Sowohl die Studie an SAB-Patienten als auch die Studie an gesunden Patienten mit einer Operation in Spinalanästhesie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt (Projektnummer 2410/09). Alle Patienten bzw. deren gesetzliche Betreuer oder Vorsorgebevollmächtigte gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.1 Gesundes Vergleichskollektiv

Es wurden Blut- und Liquorproben von 31 Patienten, darunter 9 Frauen und 22 Männer analysiert.

	Alter	Geschlecht	Menopause	Operation
1	55-64	M		Transurethrale Resektion Prostata
2	85-94	M		Transurethrale Resektion Blase
3	75-84	M		Transurethrale Resektion Blase
4	75-84	M		Transurethrale Resektion Blase
5	75-84	M		Transurethrale Resektion Blase
6	75-84	M		Transurethrale Resektion Blase
7	55-64	M		Metallentfernung Bein
8	45-54	M		Hoden-Operation
9	15-24	M		Knie-Arthroskopie
10	35-44	M		Knie-Arthroskopie
11	55-64	M		Osteosynthese Bein
12	15-24	F	nein	Knie-Arthroskopie
13	75-84	M		Transurethrale Resektion Prostata
14	75-84	F	ja	Knie-Arthroskopie
15	15-24	M		Osteosynthese Bein
16	35-44	F	nein	Osteosynthese Bein
17	35-44	F	nein	Knie-Arthroskopie
18	85-94	M		Transurethrale Resektion Blase
19	55-64	M		Knie-Arthroskopie
20	55-64	M		Knie-Prothese
21	65-74	M		Transurethrale Resektion Prostata
22	55-64	F	nein	Osteosynthese Bein
23	55-64	F	ja	Knie-Arthroskopie
24	45-54	M		Transurethrale Resektion Blase
25	65-74	M		Transurethrale Resektion Blase
26	55-64	F	ja	Knie-Prothese
27	65-74	F	ja	Knie-Prothese
28	65-74	M		Transurethrale Resektion Blase
29	15-24	M		Metallentfernung Bein
30	35-44	F	nein	Metallentfernung Bein
31	35-44	M		Metallentfernung Bein

Tabelle 3 Patientencharakteristika der Vergleichsgruppe

[nach (Martin et al. 2019)]

(Aus Datenschutzgründen wird das Alter in Altersgruppen angegeben. M: männlich, F: weiblich)

Die Proben konnten im Rahmen eines elektiven urologischen oder orthopädischen Eingriffs, welcher in Spinalanästhesie durchgeführt wurde, gewonnen werden. Voraussetzungen für den Einschluss waren die schriftliche Einwilligung und das Fehlen von neurologischen, endokrinologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen, die mit veränderten Neurosteroidkonzentrationen einhergehen können (Hillen et al. 2000,

MacKenzie und Maguire 2013, Kanceva et al. 2015). Zur Gewinnung der Serumprobe wurde der venöse periphere Zugang direkt nach Anlage genutzt. Liquor wurde bei der Durchführung der Spinalanästhesie nach lumbaler Punktion und vor Injektion des Lokalanästhetikums entnommen. Unmittelbar nach Abnahme der Proben erfolgte der Rohrpostversand der Proben zur Analyse durch das Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar. Zur Bestimmung der Konzentration der Hormone wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) (Cobas e 411 Modul, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland, siehe Kapitel 2.4) verwendet.

2.2 Probengewinnung und Datenerhebung bei SAB-Patienten

Für diese prospektive Erhebung wurden von November 2011 bis Juni 2013 insgesamt 44 Patienten rekrutiert. Voraussetzung für die Rekrutierung waren die Einwilligung zur Teilnahme, eine radiologisch nachgewiesene aneurysmatische SAB und die bereits erfolgte Anlage einer externen Ventrikeldrainage. Zwei Patienten wurden nach Beginn der Datenerhebung aufgrund des inzwischen eingetretenen Hirntods wegen des zu kurzen Beobachtungszeitraums aus dieser Studie ausgeschlossen. Somit konnten insgesamt 42 Patienten eingeschlossen werden. Bei einem Patienten (Tabelle 4, Nummer 4 und Tabelle 15, Nummer 4) konnte aufgrund einer Fehllage der EVD kein Liquor gewonnen werden. Es wurden nur die Serumwerte zur Analyse genutzt.

Über einen Zeitraum von 14 Tagen wurden täglich mit Ausnahme von Wochenend- und Feiertagen Serum und Liquor zur Analyse gewonnen. Als Tag eins wurde der Aufnahmetag ins Klinikum definiert.

Zur Bestimmung der Konzentration von Estradiol, Progesteron und Testosteron wurden Serum und Liquor jeweils morgens zeitgleich entnommen. Die Abnahme des Serums erfolgte über einen vorhandenen arteriellen Zugang und die Liquorentnahme über eine liegende EVD. Die Proben wurden umgehend via Rohrpost in das Labor des Instituts für klinischen Chemie geschickt und dort mittels desselben ECLIA bearbeitet, der auch für die Messungen des neurologisch gesunden Vergleichskollektivs verwendet wurde.

Von jedem Patienten wurden Alter, Geschlecht, bei Frauen zusätzlich der Menopausenstatus und klinische Daten erhoben. Hierzu zählen die Schwere der aneurysmatischen SAB anhand der Klassifikation nach H&H am Tag der Indexblutung, die Lokalisation sowie die Art der Versorgung des rupturierten Aneurysmas. Zudem wurde die maximale Blutflussgeschwindigkeit mittels TCD erfasst, sowie vorhandene radiologische Befunde zum Auftreten oder Ausschluss cerebraler Infarkte und das

neurologische Outcome anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS) nach Jennett und Bond (Jennett und Bond 1975) festgehalten.

	Alter	Geschlecht	Meno pause	H&H	Aneurysma lokalisation	Versorgung	TCD-Range [min,max]	CI	GOS
1	45-54	F	nein	3	ACA	Coiling	[100, 300]	nein	5
2	55-64	F	ja	5	ACoA	Coiling	[120, 220]	ja	2
3	45-54	F	ja	3	PCoA	Coiling	[120, 220]	nein	5
4	75-84	F	ja	3	ICA	Clipping	[120, 200]	nein	5
5	55-64	M		5	MCA	Clipping	[140, 300]	ja	3
6	55-64	F	ja	3	PCoA	Coiling	[120, 220]	nein	5
7	65-74	F	ja	5	PCoA	Coiling	[140, 200]	ja	1
8	45-54	F	ja	4	VA	Coiling	[100, 220]	nein	5
9	45-54	M		3	PCoA	Coiling	[130, 310]	nein	5
10	45-54	F	ja	2	ACoA	Coiling	[80, 250]	nein	5
11	25-34	F	nein	1	PCoA	Coiling	[75, 320]	nein	5
12	35-44	F	nein	2	ACA	Clipping	[120, 300]	ja	3
13	35-44	M		2	PCoA	Clipping	[200, 340]	ja	3
14	45-54	M		3	MCA	Clipping	[120, 270]	nein	3
15	65-74	F	ja	2	PICA	Clipping	[180, 300]	nein	3
16	55-64	F	ja	2	PCoA	Clipping	[160, 220]	nein	5
17	45-54	M		5	MCA	Clipping	[220, 350]	ja	3
18	65-74	M		2	ACoA	Coiling	[130, 200]	ja	5
19	65-74	F	ja	3	ACA	Clipping	[100, 330]	nein	3
20	45-54	F	ja	4	ACoA	Clipping	[120, 220]	ja	4
21	65-74	F	ja	3	ACA	Clipping	[120, 220]	ja	4
22	55-64	F	ja	5	MCA	Clipping	[130, 240]	nein	3
23	75-84	F	ja	2	ACoA	Coiling	[130, 150]	nein	4
24	25-34	F	nein	2	MCA	Clipping	[70, 150]	nein	5
25	25-34	F	nein	3	ICA	Coiling	[100, 180]	nein	5
26	65-74	F	ja	3	MCA	Coiling	[70, 170]	nein	2
27	65-74	F	ja	3	ICA	Coiling	[170, 200]	nein	3
28	55-64	F	ja	5	ACoA	Coiling	[100, 250]	nein	4
29	65-74	F	ja	4	PCoA	Clipping	[100, 190]	nein	3
30	45-54	F	ja	2	BA	Coiling	[120, 250]	nein	5
31	55-64	F	ja	5	MCA	Clipping	[130, 250]	ja	2
32	15-24	F	nein	2	MCA	Clipping	[160, 350]	nein	5
33	45-54	M		5	ACA	Clipping	[90, 300]	ja	4
34	65-74	F	ja	3	ACoA	Clipping	[110, 130]	nein	5
35	45-54	F	ja	4	ACA	Clipping	[110, 160]	nein	1
36	65-74	F	ja	4	ACoA	Clipping	[80, 170]	nein	4
37	75-84	F	ja	5	MCA	Clipping	[140, 170]	nein	1
38	45-54	F	ja	2	PCoA	Coiling	[220, 280]	nein	5
39	75-84	F	ja	5	BA	Coiling	[200, 320]	ja	1
40	55-64	F	ja	3	PCoA	Coiling	[110, 220]	nein	5
41	45-54	F	nein	3	MCA	Clipping	[130, 180]	nein	4
42	65-74	F	ja	4	MCA	Clipping	[220, 270]	ja	1

Tabelle 4 Patientencharakteristika der SAB-Gruppe

[nach (Martin et al. 2021)]

(Aus Datenschutzgründen wird das Alter in Altersgruppen angegeben. ACA: A. cerebri anterior, ACoA: A. communicans anterior, BA: A. basilaris, CI: cerebraler Infarkt, F: weiblich, GOS: Glasgow Outcome Scale, H&H: Hunt und Hess Klassifikation, ICA: A. carotis interna, M: männlich, MCA: A. cerebri media, PCoA: A. communicans posterior, PICA: A. inferior posterior cerebelli, TCD: transkranielle Dopplersonographie, VA: A. vertebralis)

Für die Einteilung des neurologischen Outcomes wurde der Zustand 3 Monate nach Blutung mit Hilfe der GOS bestimmt. Bei Patienten, die sich nach 3 Monaten nicht wieder in unserer Klinik vorgestellt hatten, wurde der Status nach GOS telefonisch erfragt.

GOS	Kriterien
1	Schwerste Schädigung mit Todesfolge
2	Schwerste Schädigung mit dauerhafter Reaktionslosigkeit
3	Schwere Schädigung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit
4	Moderate Schädigung ohne Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag
5	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten

Tabelle 5 Klassifikation der Therapieergebnisse anhand der Glasgow Outcome Scale

[in Anlehnung an (Jennett und Bond 1975)]

2.3 Transkranielle Dopplersonographie und Nachweis cerebraler Infarkte

Die Messung der Blutflussgeschwindigkeiten erfolgte täglich außer an Wochenend- und Feiertagen durch dasselbe Team, bestehend aus drei medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar. Für die bettseitige transkranielle Dopplersonographie wurde das TCD-System Multi-Dop II (Compumedics Germany GmbH, Singen, Deutschland) verwendet.

Über ein transtemporales Knochenfenster konnte mittels einer gepulsten 2-MHz-Sonde die mittlere Blutflussgeschwindigkeit (MFV) in der ACA, MCA und der PCA gemessen werden. Die MFV, angegeben in cm/s, wird aus der systolischen Geschwindigkeit (V_s) und der enddiastolischen Geschwindigkeit (V_d) berechnet. Es gilt $MFV=(V_s-V_d/3)+V_d$ (Bonow et al. 2019).

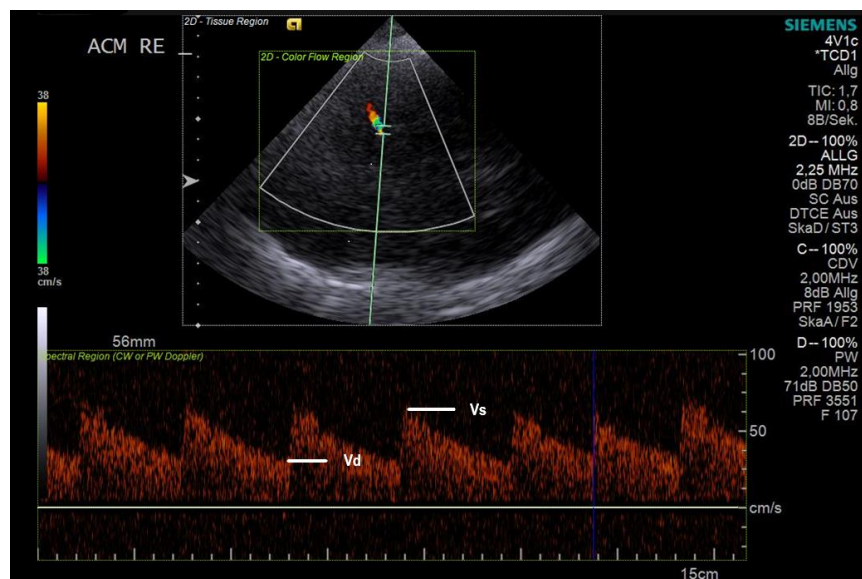


Abbildung 4 TCD der MCA mit V_s und V_d

[Quelle: eigene Aufnahme in Zusammenarbeit mit der Poliklinik für Neurologie (Klinikum rechts der Isar, München)]

MFV-Werte ≥ 180 cm/s, sowie eine Zunahme der Geschwindigkeit um 20% oder mehr als 65 cm/s an einem Tag gelten als Hinweis für Vasospasmen (Purkayastha und Sorond 2012).

Ein cerebraler Infarkt (CI) wurde bei Verdacht mittels CT-Perfusionsbildgebung durch die Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar diagnostiziert.

2.4 Hormonbestimmungen mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay

Die verwendeten Tests waren Elecsys Estradiol III (Roche Diagnostics 2020 a), Elecsys Progesterone III (Roche Diagnostics 2020 b), Elecsys Testosterone II (Roche Diagnostics 2020 c) an dem Cobas e 411 System der Firma Roche Diagnostics.

Bei dem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) handelt es sich um ein häufig in Kliniken verwendetes in-vitro-Verfahren zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen. Für das kompetitive Testprinzip kommen monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen das jeweilige Hormon gerichtet sind, zum Einsatz.

Im ersten Schritt wird die Probe durch Zugabe von Mesteroon (setzt Estradiol aus seinem Bindeprotein frei), Danazol (für die Freisetzung von Progesteron) oder 2-Bromestradiol (für die Freisetzung von Testosteron) und eines spezifisch für das Hormon biotinylierten Antikörpers inkubiert, was zur Ausbildung von Immunkomplexen führt. Durch eine zweite Inkubation mit Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln, die an die biotinylierten Komponenten binden, und eines Ruthenium-markierten Derivates bildet sich ein Antikörper-Hapten-Komplex. Nach Überführung dieses Gemisches in eine Messzelle werden die Mikropartikel auf der Elektrodenoberfläche magnetisch fixiert. Ungebundene Substanzen werden mittels ProCell M Puffer entfernt und durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzreaktion gestartet. Das dabei emittierte Licht wird mit einem Photomultiplier gemessen und das Ergebnis anhand einer Kalibrationskurve ermittelt.

Testprinzip: Kompetitiver Assay

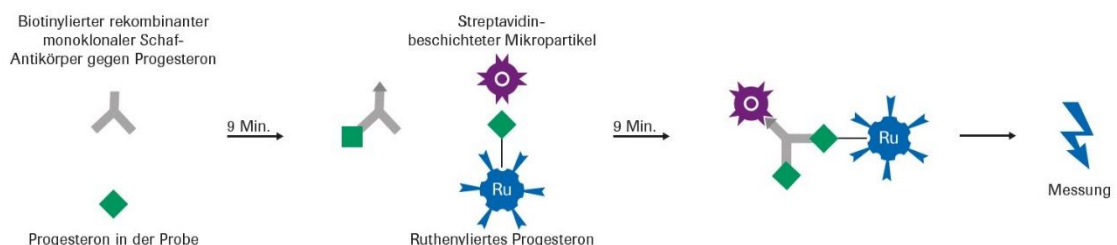


Abbildung 5 Testprinzip ECLIA am Beispiel Progesteron

[Quelle: Elecsys® Progesterone III, © 2021 Roche Diagnostics; (Roche Diagnostics 2021)]

Der Messbereich (definiert durch die Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve) für Estradiol beträgt 5,0-3000pg/ml, für Progesteron 0,05-60ng/ml und für Testosteron 0,025-15ng/ml.

2.5 Statistische Methoden und Auswertung

Für die statistischen Analysen wurde die Software R Version 3.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Die Bewertung der Stärke des bivariaten monotonen Zusammenhangs der Hormonkonzentrationen in den Kompartimenten Serum und Liquor erfolgte anhand des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. Die Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Hormonkonzentrationen zwischen Vergleichsgruppe und SAB-Gruppe wurden anhand eines t-Tests ermittelt.

Die Stärke der bivariaten monotonen Korrelation zwischen Hormonkonzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie wurde ebenfalls mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt. Hierfür wurden die täglich gemessenen maximalen Flussgeschwindigkeiten mit den jeweils korrespondierenden Konzentrationen von Estradiol, Progesteron und Testosteron in Liquor und Serum für jeden Messtag analysiert. Ein absoluter Wert des Korrelationskoeffizienten von 0,0-0,3 zeigte eine schwache Korrelation, von 0,3-0,7 eine moderate und von 0,7-1,0 eine starke Korrelation (Ratner 2009).

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen Steroidkonzentrationen, dem H&H-Grad, der Punktzahl auf der GOS und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts kamen Gruppenvergleiche zum Einsatz. Für einen Zwei-Gruppen-Vergleich zwischen den Steroidkonzentrationen in Serum und Liquor und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts wurde der Mann-Whitney-Test und für die Mehr-Gruppen-Vergleiche (H&H-Skala, GOS) wurde ein Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Für die Hypothesentests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Serum- und Liquorkonzentrationen der Vergleichsgruppe

Das gesunde Vergleichskollektiv bestand aus 31 Teilnehmern, darunter 22 Männer und 9 Frauen. In der Gruppe der Frauen waren 5 Teilnehmerinnen prämenopausal und 4 postmenopausal. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren, mit einer Spanne von 19 bis 88 Jahren.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die gemessenen Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe auf.

	Alter	Menopause	Estradiol [pg/ml]		Progesteron [ng/ml]		Testosteron [ng/ml]	
			Serum	Liquor	Serum	Liquor	Serum	Liquor
1	55-64		19,9	<5,0	0,8	<0,03	4,4	0,3
2	85-94		39,6	<5,0	0,3	<0,03	6	0,2
3	75-84		44,4	<5,0	0,2	<0,03	3,9	0,2
4	75-84		43,7	<5,0	0,6	<0,03	14	0,4
5	75-84		6,4	<5,0	0,1	<0,03	1	0,14
6	75-84		23,5	<5,0	0,2	<0,03	4,4	0,2
7	55-64		24,8	<5,0	0,7	<0,03	4	0,2
8	45-54		27,6	<5,0	0,84	<0,03	6,1	0,2
9	15-24		26,8	<5,0	1,1	0,031	3,1	0,2
10	35-44		25,6	9,5	0,7	<0,03	2,4	0,2
11	55-64		31,7	6,4	0,3	<0,03	6,8	0,224
12	15-24	nein	116,4	<5,0	6,7	0,071	0,3	0,11
13	75-84		21,7	13,6	0,2	<0,03	0,2	0,301
14	75-84	ja	8	<5,0	0,3	0,03	<0,1	0,09
15	15-24		36,9	<5,0	0,8	0,03	6,5	0,2
16	35-44	nein	<5,0	<5,0	0,3	<0,03	0,2	0,1
17	35-44	nein	64,1	<5,0	5,7	0,07	0,2	0,1
18	85-94		54,3	5,4	0,3	<0,03	6,8	0,16
19	55-64		24,6	<5,0	0,1	<0,03	3,3	0,1
20	55-64		53,5	<5,0	0,7	<0,03	6,8	0,2
21	65-74		17,5	<5,0	0,5	0,08	4,3	0,2
22	55-64	nein	8,8	<5,0	<0,1	<0,03	<0,1	0,08
23	55-64	ja	5,7	<5,0	0,6	<0,03	0,2	0,1
24	45-54		22,3	<5,0	0,6	<0,03	4,9	0,2
25	65-74		24,8	<5,0	0,5	<0,03	4,2	0,1
26	55-64	ja	<5,0	<5	0,2	<0,03	0,2	0,09
27	65-74	ja	19	9,6	0,6	<0,03	0,4	0,2
28	65-74		25,8	<5,0	0,6	<0,03	4,5	0,2
29	15-24		23	<5,0	1	<0,03	4,3	0,2
30	35-44	nein	134,8	<5,0	12,4	0,1	0,5	0,1
31	35-44		16,9	<5,0	0,5	<0,03	2,1	0,2

Tabelle 6 Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe

Die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

		Mittelwert (SD) n=31
Estradiol	Serum (pg/ml)	32,33 (29,08)
	Liquor (pg/ml)	5,63 (1,87)
Progesteron	Serum (ng/ml)	1,24 (2,53)
	Liquor (ng/ml)	0,04 (0,02)
Testosteron	Serum (ng/ml)	3,43 (3,10)
	Liquor (ng/ml)	0,18 (0,07)

Tabelle 7 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe

Betrachtet man die Mittelwerte der Hormonkonzentrationen aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus, lässt sich für Estradiol der höchste Wert im Serum der prämenopausalen Frauen mit 65,8pg/ml finden. Postmenopausale Frauen präsentierten den niedrigsten Wert für Estradiol im Serum mit 9,4pg/ml. Die männlichen Teilnehmer der Vergleichsgruppe wiesen den höchsten Wert für Testosteron im Serum mit 4,7ng/ml auf.

		Mittelwert Männer (SD) n=22	Mittelwert Frauen (SD) n=9	Mittelwert Prämeno (SD) n=5	Mittelwert Postmeno (SD) n=4
Estradiol	Serum (pg/ml)	28,88 (11,94)	40,76 (51,8)	65,82 (59,73)	9,43 (6,51)
	Liquor (pg/ml)	5,68 (2,03)	5,51 (1,53)	5,0 (0,0)	6,15 (2,3)
Progesteron	Serum (ng/ml)	0,53 (0,28)	2,99 (4,35)	5,04 (5,1)	0,43 (0,21)
	Liquor (ng/ml)	0,03 (0,01)	0,05 (0,03)	0,06 (0,03)	0,03 (0,0)
Testosteron	Serum (ng/ml)	4,73 (2,75)	0,24 (0,13)	0,26 (0,15)	0,23 (0,13)
	Liquor (ng/ml)	0,21 (0,06)	0,11 (0,04)	0,1 (0,01)	0,12 (0,05)

Tabelle 8 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der Vergleichsgruppe

(Prämeno: prämenopausale Frauen, Postmeno: postmenopausale Frauen)

Die Korrelationsanalyse zwischen den Werten der Hormone im Serum und im Liquor ergab für das Gesamtkollektiv eine schwache Korrelation für Estradiol und für Testosteron und Progesteron eine moderate Korrelation. Die Proben der männlichen Probanden weisen bei allen drei Hormonen eine schwache Korrelation auf. In der Gruppe der Frauen konnte für Estradiol eine schwache Korrelation und für Progesteron und Testosteron eine starke Korrelation berechnet werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Frauen fand für die Analyse keine weitere Unterteilung in prä- und postmenopausal statt.

	Gesamt n=31		Männer n=22		Frauen n=9	
Estradiol	rho=0,048	p=0,798	rho=0,120	p=0,595	rho=0,138	p=0,723
Progesteron	rho=0,505	p=0,004	rho=0,212	p=0,344	rho=0,849	p=0,004
Testosteron	rho=0,631	p=0,001	rho=0,236	p=0,290	rho=0,794	p=0,011

Tabelle 9 Korrelationsanalyse der Konzentrationen zwischen Serum und Liquor bei der Vergleichsgruppe

3.2 Auswertung der demographischen Daten der SAB-Patienten

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 42, darunter befanden sich 35 Frauen (83,3%) und 7 Männer (16,7%). Die weiblichen Patientinnen konnten nochmals in 7 prämenopausale und 28 postmenopausale Frauen unterteilt werden. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren, mit einer Spanne von 20 bis 80 Jahren.

Durchschnittsalter	gesamt	Männer	Frauen	Prämeno	Postmeno
Jahre (SD)	57,4 (14,2)	52,7 (9,5)	58,3 (14,9)	35,9 (10,4)	64,0 (9,7)

Tabelle 10 Durchschnittsalter aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der SAB-Gruppe

Bei der Einteilung nach H&H konnte bei 10 Patienten Grad 5 (23,8%), bei 6 Patienten Grad 4 (14,3%), bei 14 Patienten Grad 3 (33,3%), bei 11 Patienten Grad 2 (26,2%) und einmal Grad 1 (2,4%) festgestellt werden.

<u>Hunt und Hess</u>	Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Grad 1	1 (2,4%)	0	1 (2,9%)	1 (14,3%)	0
Grad 2	11 (26,2%)	2 (28,6%)	9 (25,7%)	3 (42,9%)	6 (21,4%)
Grad 3	14 (33,3%)	2 (28,6%)	12 (34,3%)	3 (42,9%)	9 (32,1%)
Grad 4	6 (14,3%)	0	6 (17,1%)	0	6 (21,4%)
Grad 5	10 (23,8%)	3 (42,9%)	7 (20,0%)	0	7 (25%)

Tabelle 11 Einteilung der SAB-Patienten nach Hunt und Hess

Die häufigste Aneurysmalokalisation war die MCA (11 Fälle, 26,2%) gefolgt von der PCoA (10 Fälle, 23,8%), der ACoA (8 Fälle, 19,0%) und der ACA (6 Fälle, 14,3%).

Bei der Aneurysma-Versorgung kam in 19 Fällen (45,2%) ein Coiling und in 23 Fällen (54,8%) ein Clipping zum Einsatz.

MFV-Werte ≥ 180 cm/s, die als Auftreten von cerebralen Vasospasmen interpretiert wurden (Purkayastha und Sorond 2012), wurden bei 35 Patienten (83,3%) in der gesamten Gruppe beobachtet. Bei allen Männern wurden Vasospasmen nachgewiesen,

wohingegen in der Gruppe der postmenopausalen Frauen 78,6% die Kriterien für Vasospasmen erfüllten.

Vasospasmen	Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Ja	35 (83,3%)	7 (100%)	28 (80%)	6 (85,7%)	22 (78,6%)
nein	7 (16,7%)	0	7 (20%)	1 (14,3%)	6 (21,4%)

Tabelle 12 Auftreten von cerebralen Vasospasmen

Bezüglich der Diagnose eines cerebralen Infarkts betrug die Anzahl der nachgewiesenen Fälle im Gesamtkollektiv 13 (31,0%). In der Gruppe der Männer waren 71,4% betroffen, wohingegen in der Gruppe der prämenopausalen Frauen bei 14,3% ein cerebraler Infarkt auftrat.

CI	Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Ja	13 (31%)	5 (71,4%)	8 (22,9%)	1 (14,3%)	7 (25%)
nein	29 (69%)	2 (28,6%)	27 (77,1%)	6 (85,7%)	21 (75%)

Tabelle 13 Auftreten eines cerebralen Infarkts

Das neurologische Outcome 3 Monate nach Blutung ergab folgendes Verteilungsmuster.

GOS nach 3 Monaten	Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
1 Tod	5 (11,9%)	0	5 (14,3%)	0	5 (17,9%)
2 schwerste Schädigung	3 (7,1%)	0	3 (8,6%)	0	3 (10,7%)
3 schwere Schädigung	10 (23,8%)	4 (57,1%)	6 (17,1%)	1 (14,3%)	5 (17,9%)
4 moderate Schädigung	7 (16,5%)	1 (14,3%)	6 (17,1%)	1 (14,3%)	5 (17,9%)
5 leichte Schädigung	17 (40,5%)	2 (28,6%)	15 (42,9%)	5 (71,4%)	10 (35,7%)

Tabelle 14 Einteilung SAB-Patienten nach Glasgow Outcome Scale mit Verteilung in Gesamt, Männer, Frauen und nach Menopausenstatus

3.3 Mittelwerte der Serum- und Liquorkonzentrationen der SAB-Gruppe

Nachfolgend werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Steroidkonzentrationen in Serum und Liquor für jeden Patienten der SAB-Gruppe aufgeführt.

	Alter	Meno pause	Estradiol (pg/ml) (SD)		Progesteron (ng/ml) (SD)		Testosteron (ng/ml) (SD)	
			Serum	Liquor	Serum	Liquor	Serum	Liquor
1	45-54	nein	11,6 (4,4)	18,8 (3,7)	0,26 (0,152)	<0,03 (0)	0,14 (0,057)	0,18 (0,045)
2	55-64	ja	8,4 (3,3)	16,5 (3,0)	0,24 (0,102)	<0,03 (0)	0,30 (0,144)	0,20 (0)
3	45-54	ja	8,4 (4,7)	22,3 (2,6)	0,32 (0,307)	<0,03 (0)	0,29 (0,105)	0,22 (0,026)
4	75-84	ja	18,5 (5,7)	no data	0,09 (0,005)	no data	0,12 (0,047)	no data
5	55-64		14,4 (6,4)	22,8 (5,1)	0,47 (0,323)	<0,03 (0)	0,57 (0,447)	0,26 (0,129)
6	55-64	ja	11,1 (4,7)	22,6 (4,4)	0,09 (0,005)	<0,03 (0)	0,20 (0,070)	0,20 (0)
7	65-74	ja	10,0 (7,2)	20,3 (9,6)	0,19 (0,268)	<0,03 (0)	0,15 (0,090)	0,20 (0)
8	45-54	ja	5,7 (2,2)	16,5 (6,0)	0,44 (0,524)	0,038 (0,021)	0,17 (0,072)	0,26 (0,052)
9	45-54		7,2 (3,6)	15,6 (4,5)	0,36 (0,336)	<0,03 (0)	1,39 (0,997)	0,27 (0,076)
10	45-54	ja	<5,0 (0)	14,0 (3,1)	0,42 (0,147)	<0,03 (0)	0,15 (0,055)	0,23 (0,052)
11	25-34	nein	21,1 (11,8)	13,6 (3,2)	0,33 (0,175)	<0,03 (0)	0,46 (0,400)	0,20 (0,093)
12	35-44	nein	33,4 (30,4)	12,4 (2,0)	0,11 (0,039)	<0,03 (0)	0,09 (0,004)	0,14 (0,052)
13	35-44		6,6 (2,9)	12,1 (5,0)	0,46 (0,251)	0,036 (0,015)	0,46 (0,246)	0,12 (0,044)
14	45-54		13,3 (7,9)	13,5 (5,0)	0,53 (0,219)	0,033 (0,011)	0,44 (0,119)	0,14 (0,052)
15	65-74	ja	15,7 (10,0)	20,1 (7,7)	0,52 (0,230)	0,030 (0,004)	0,24 (0,116)	0,18 (0,044)
16	55-64	ja	12,1 (3,7)	17,7 (7,1)	0,29 (0,186)	<0,03 (0)	0,27 (0,076)	0,17 (0,049)
17	45-54		25,2 (18,9)	18,1 (3,4)	0,16 (0,121)	<0,03 (0)	0,22 (0,135)	0,11 (0,034)
18	65-74		5,9 (1,6)	16,1 (3,7)	0,17 (0,069)	<0,03 (0)	0,67 (0,302)	0,09 (0,028)
19	65-74	ja	8,8 (3,4)	12,0 (6,6)	0,31 (0,361)	0,036 (0,022)	0,21 (0,089)	0,13 (0,048)
20	45-54	ja	18,1 (14,8)	14,4 (3,8)	0,22 (0,150)	<0,03 (0)	0,16 (0,143)	0,12 (0,044)
21	65-74	ja	9,2 (3,5)	15,4 (3,2)	0,37 (0,158)	0,031 (0,007)	0,12 (0,045)	0,13 (0,050)
22	55-64	ja	24,3 (26,8)	15,2 (5,1)	0,27 (0,164)	0,035 (0,016)	0,25 (0,139)	0,10 (0)
23	75-84	ja	5,8 (1,3)	16,5 (6,1)	0,32 (0,181)	0,057 (0,086)	0,09 (0,005)	0,12 (0,042)
24	25-34	nein	11,0 (0)	9,9 (0)	0,80 (0)	<0,03 (0)	0,40 (0)	0,20 (0)
25	25-34	nein	20,0 (10,6)	13,9 (1,7)	0,24 (0,127)	0,053 (0,065)	0,14 (0,083)	0,127 (0,05)
26	65-74	ja	3,8 (2,0)	10,6 (4,0)	0,55 (0,262)	<0,03 (0)	0,16 (0,074)	0,10 (0)
27	65-74	ja	<5,0 (0)	12,3 (1,5)	0,15 (0,074)	<0,03 (0)	0,10 (0,037)	0,10 (0)
28	55-64	ja	21,0 (23,2)	15,0 (1,6)	0,17 (0,071)	0,031 (0,007)	0,11 (0,036)	0,10 (0)
29	65-74	ja	8,4 (4,0)	15,2 (4,7)	0,28 (0,223)	0,031 (0,007)	0,19 (0,094)	0,18 (0,044)
30	45-54	ja	9,3 (4,6)	16,8 (4,0)	0,12 (0,071)	<0,03 (0)	0,10 (0,034)	0,12 (0,042)
31	55-64	ja	32,7 (5,6)	17,3 (5,0)	0,23 (0,144)	<0,03 (0)	0,14 (0,056)	0,12 (0,044)
32	15-24	nein	30,0 (14,3)	16,1 (3,1)	0,51 (0,528)	0,086 (0,122)	0,31 (0,176)	0,16 (0,088)
33	45-54		7,9 (3,1)	16,4 (1,7)	0,20 (0,173)	<0,03 (0)	0,49 (0,298)	0,11 (0,033)
34	65-74	ja	7,1 (2,5)	11,3 (3,2)	0,35 (0,131)	<0,03 (0)	0,17 (0,105)	0,10 (0)
35	45-54	ja	49,6 (41,2)	18,8 (8,6)	0,80 (0,424)	0,125 (0,106)	1,30 (0,283)	0,35 (0,212)
36	65-74	ja	6,0 (2,1)	11,0 (4,4)	0,10 (0,034)	<0,03 (0)	0,09 (0,003)	0,10 (0,004)
37	75-84	ja	11,7 (6,2)	17,6 (4,5)	0,58 (0,098)	0,041 (0,029)	0,28 (0,075)	0,20 (0,063)
38	45-54	ja	6,0 (1,7)	11,1 (2,9)	0,53 (0,125)	<0,03 (0)	0,17 (0,048)	0,11 (0,032)
39	75-84	ja	24,6 (13,2)	24,8 (5,3)	0,73 (0,618)	0,047 (0,02)	0,27 (0,174)	0,17 (0,050)
40	55-64	ja	10,7 (10,9)	20,8 (2,0)	0,57 (0,466)	0,057 (0,055)	0,14 (0,076)	0,12 (0,044)
41	45-54	nein	45,9 (58,6)	17,3 (4,8)	0,59 (0,679)	<0,03 (0)	0,29 (0,138)	0,14 (0,052)
42	65-74	ja	23,1 (19,1)	22,0 (7,1)	0,14 (0,077)	0,037 (0,024)	0,30 (0,152)	0,20 (0,071)

Tabelle 15 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der SAB-Gruppe

Folgend sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) für das Gesamtkollektiv und aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus aufgelistet.

		Mittelwert (SD) n=42
Estradiol	Serum (pg/ml)	14,48 (16,50)
	Liquor (pg/ml)	16,38 (5,68)
Progesteron	Serum (ng/ml)	0,32 (0,28)
	Liquor (ng/ml)	0,04 (0,10)
Testosteron	Serum (ng/ml)	0,27 (0,30)
	Liquor (ng/ml)	0,15 (0,07)

Tabelle 16 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der gesamten SAB-Gruppe

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung fällt auf, dass prämenopausale Frauen mit 27,8pg/ml den höchsten Mittelwert für Estradiol im Serum aufwiesen, wohingegen der niedrigste Wert bei Männern mit 11,6pg/ml gemessen wurde. Die Mittelwerte für Testosteron im Serum waren bei der Gruppe der Männer am höchsten mit 0,6ng/ml und bei den postmenopausalen Frauen am niedrigsten mit 0,2ng/ml.

		Mittelwert Männer (SD) n=7	Mittelwert Frauen (SD) n=35	Mittelwert Prämeno (SD) n=7	Mittelwert Postmeno (SD) n=28
Estradiol	Serum (pg/ml)	11,63 (10,23)	15,12 (17,55)	27,81 (29,59)	12,63 (12,74)
	Liquor (pg/ml)	16,6 (5,25)	16,32 (5,78)	15,02 (3,76)	16,58 (6,07)
Progesteron	Serum (ng/ml)	0,34 (0,26)	0,32 (0,29)	0,33 (0,34)	0,31 (0,28)
	Liquor (ng/ml)	0,03 (0,01)	0,05 (0,11)	0,08 (0,26)	0,04 (0,04)
Testosteron	Serum (ng/ml)	0,58 (0,51)	0,20 (0,16)	0,26 (0,22)	0,19 (0,15)
	Liquor (ng/ml)	0,16 (0,09)	0,15 (0,06)	0,15 (0,07)	0,15 (0,06)

Tabelle 17 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der SAB-Gruppe

Die Korrelationsanalyse zwischen den Mittelwerten der Hormonkonzentrationen der Kompartimente Serum und Liquor erbrachte im Gesamtkollektiv für Estradiol, Progesteron und Testosteron eine moderate Korrelation.

	Gesamt n=42	
Estradiol	rho=0,356	p=0,021
Progesteron	rho=0,370	p=0,016
Testosteron	rho=0,431	p=0,004

Tabelle 18 Korrelation Serum/Liquor bei SAB-Patienten

In der Gruppe der männlichen Patienten konnte für Estradiol und Progesteron eine moderate Korrelation und für Testosteron eine schwache Korrelation gefunden werden. Alle Korrelationen in der Gruppe der Männer stellten sich als nicht signifikant dar.

	Männer n=7	
Estradiol	rho=0,607	p=0,167
Progesteron	rho=0,579	p=0,173
Testosteron	rho=0,270	p=0,558

Tabelle 19 Korrelation Serum/Liquor bei Männern

Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten der Frauen zeigt sich in der Gruppe aller Frauen und in der Gruppe der postmenopausalen Frauen eine moderate Korrelation für alle Hormone. Der Korrelationskoeffizient für Testosteron bei den prämenopausalen Frauen weist eine starke Korrelation auf, die sich aber als nicht signifikant herausstellte. Für Progesteron ließ sich bei den prämenopausalen Frauen eine sehr schwache negative Korrelation berechnen.

	Frauen n=35		Prämeno n=7		Postmeno n=28	
Estradiol	rho=0,361	p=0,036	rho=0,214	p=0,662	rho=0,574	p=0,02
Progesteron	rho=0,322	p=0,064	rho=-0,089	p=0,849	rho=0,451	p=0,018
Testosteron	rho=0,580	p=0,001	rho=0,734	p=0,060	rho=0,579	p=0,002

Tabelle 20 Korrelation Serum/Liquor bei Frauen

3.4 Unterschiede der Vergleichsgruppe und der SAB-Gruppe

Die Mittelwerte der Hormonkonzentrationen weisen zwischen Vergleichsgruppe und SAB-Gruppe Unterschiede auf.

Der Mittelwert für Estradiol im Serum in der Vergleichsgruppe war mit 32,3pg/ml höher als in der SAB-Gruppe mit 14,5pg/ml. Während der Mittelwert für Estradiol im Liquor in der Vergleichsgruppe 5,6pg/ml betrug, wurde in der SAB-Gruppe ein Mittelwert von 16,4pg/ml berechnet. Höhere Liquor- als Serumkonzentrationen von Estradiol lassen sich auch in der Unterteilung nach Geschlecht und Menopausenstatus finden. Die Unterschiede der Mittelwerte für Estradiol stellten sich im Serum mit p=0,002 und im Liquor mit p<0,001 als statistisch signifikant dar.

Die Mittelwerte von Progesteron und Testosteron im Serum waren mit 1,2ng/ml bzw. 3,2ng/ml in der Vergleichsgruppe höher als in der SAB-Gruppe mit 0,3ng/ml bzw. 0,3ng/ml. Es ließ sich jedoch für die Serum-Progesteronwerte kein signifikanter Unterschied berechnen, wohingegen der Unterschied der Serum-Testosteronwerte mit

p<0,001 hoch signifikant war. Analog dazu waren auch die Höhen der Konzentrationen in den einzelnen Gruppen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Menopausenstatus, verteilt. Die Höhe der Mittelwerte für Progesteron und Testosteron im Liquor unterschied sich nicht signifikant zwischen der Vergleichsgruppe und der SAB-Gruppe.

		Mittelwert Vergleichsgruppe (SD) n=31	Mittelwert SAB-Gruppe (SD) n=42	
Estradiol	Serum (pg/ml)	32,3 (29,08)	14,5 (16,5)	p=0,002
	Liquor (pg/ml)	5,6 (1,87)	16,4 (5,7)	p<0,001
Progesteron	Serum (ng/ml)	1,2 (2,53)	0,32 (0,28)	p=0,0514
	Liquor (ng/ml)	0,04 (0,02)	0,04 (0,03)	p=0,3273
Testosteron	Serum (ng/ml)	3,4 (3,01)	0,27 (0,30)	p<0,001
	Liquor (ng/ml)	0,2 (0,07)	0,15 (0,07)	p=0,0858

Tabelle 21 Vergleich Mittelwerte Hormonkonzentrationen Vergleichsgruppe/SAB-Gruppe mittels t-Test

Im Vergleich der Korrelationen der Hormonkonzentrationen zwischen Serum und Liquor in den Gesamtkollektiven ergab sich in der Vergleichsgruppe eine schwache Korrelation für Estradiol und eine moderate Korrelation für Progesteron und Testosteron. In der SAB-Gruppe konnten für alle Hormone moderate Korrelationen gefunden werden.

Während in den Gruppen der Männer eine schwache Korrelation für alle Hormone in der Vergleichsgruppe berechnet wurde, zeigte sich in der SAB-Gruppe der Männer eine moderate für Estradiol und Progesteron, die aber nicht signifikant war.

In den Gruppen der Frauen konnte in der Vergleichsgruppe eine starke Korrelation für Progesteron und Testosteron nachgewiesen werden, wohingegen in der SAB-Gruppe der Frauen für alle Hormone eine moderate Korrelation aufgefunden wurde.

3.5 Korrelation Hormonwerte mit TCD-Werten bei SAB-Patienten

Die maximal gemessenen TCD-Werte jedes SAB-Patienten sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Der Mittelwert der maximalen TCD-Werte betrug im Gesamtkollektiv 240cm/s, bei den Männern 296cm/s und bei allen Frauen 229cm/s. Prämenopausale Frauen wiesen einen Mittelwert von 254cm/s und postmenopausale Frauen einen Mittelwert von 223cm/s auf.

TCD max cm/s	Gesamt (SD) n=42	Männer (SD) n=7	Frauen (SD) n=35	Prämeno (SD) n=7	Postmeno (SD) n=35
Mittelwert (SD)	240,24 (60,59)	295,71 (49,95)	229,14 (56,79)	254,29 (81,21)	222,86 (48,90)

Tabelle 22 Mittelwerte der maximalen TCD-Werte

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Serum- und Liquorkonzentrationen und den maximalen Blutflussgeschwindigkeiten in der transkranialen Dopplersonographie ergab lediglich eine schwache Korrelation für alle Steroide und für alle Kompartimente.

		Gesamt n=42		Männer n=7		Frauen n=35	
Estradiol	Serum	rho=0,10	p=0,08	rho=-0,165	p=0,232	rho=0,174	p=0,008
	Liquor	rho=0,15	p=0,01	rho=0,201	p=0,146	rho=0,134	p=0,043
Progesteron	Serum	rho=-0,05	p=0,39	rho=-0,274	p=0,045	rho=-0,028	p=0,672
	Liquor	rho=0,07	p=0,25	rho=0,1	p=0,474	rho=0,077	p=0,25
Testosteron	Serum	rho=0,15	p=0,01	rho=-0,163	p=0,238	rho=0,128	p=0,051
	Liquor	rho=0,06	p=0,34	rho=0,015	p=0,916	rho=0,056	p=0,398

Tabelle 23 Korrelationsanalyse zwischen den Hormonkonzentrationen und den TCD-Werten

Auch die Korrelationsanalysen aufgeteilt nach prä- und postmenopausalen Frauen erbrachten eine schwache Korrelation. Nur bei den prämenopausalen Frauen ergab sich für Testosteron im Liquor eine moderate Korrelation mit einem Koeffizienten rho=0,372.

		Prämeno n=7		Postmeno n=28	
Estradiol	Serum	rho=-0,048	p=0,758	rho=0,14	p=0,054
	Liquor	rho=0,142	p=0,364	rho=0,18	p=0,014
Progesteron	Serum	rho=-0,16	p=0,305	rho=0,015	p=0,837
	Liquor	rho=0,293	p=0,056	rho=0,046	p=0,537
Testosteron	Serum	rho=0,103	p=0,512	rho=0,137	p=0,06
	Liquor	rho=0,372	p=0,014	rho=-0,002	p=0,976

Tabelle 24 Korrelationsanalyse zwischen den Hormonkonzentration und den TCD-Werten aufgeteilt nach prä- und postmenopausaler Frauen

3.6 Gruppenvergleiche

Die Gruppenvergleiche zwischen den Konzentrationen der Steroide und der Klassifizierung nach H&H und dem Auftreten von cerebralen Infarkten ergab keine signifikanten Unterschiede.

Hunt und Hess		Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Estradiol	Serum	p=0,3	p=0,11	p=0,5	p=0,9	p=0,1
	Liquor	p=0,2	p=0,11	p=0,6	p=0,2	p=0,8
Progesteron	Serum	p=0,9	p=0,5	p=0,9	p=0,9	p=0,9
	Liquor	p=0,6	p=0,4	p=0,6	p=0,8	p=0,4
Testosteron	Serum	p=0,6	p=0,8	p=0,4	p=0,3	p=0,6
	Liquor	p=0,7	p=0,2	p=0,5	p=0,3	p=0,6

Tabelle 25 Kruskal-Wallis-Test zwischen den Mittelwerten der Hormonkonzentrationen und den Einteilungen nach Hunt und Hess

cerebraler Infarkt		Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Estradiol	Serum	p=0,3	p=0,9	p=0,12	p=0,071	p=0,6
	Liquor	p=0,14	p=0,4	p=0,2	p=0,2	p=0,6
Progesteron	Serum	p=0,11	p=0,4	p=0,2	p=0,5	p=0,3
	Liquor	p=0,4	p=0,8	p=0,6	p=0,8	p=0,8
Testosteron	Serum	p=0,3	p=0,8	p=0,8	p=0,5	p=0,2
	Liquor	p=0,7	p=0,9	p=0,7	p=0,4	p=0,6

Tabelle 26 Mann-Whitney-Test zwischen den Hormonkonzentrationen und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts

Bei der Analyse des neurologischen Outcomes nach GOS ließ sich im Gesamtkollektiv ein p-Wert von 0,038 für die Vergleiche in der Gruppe Testosteron im Liquor finden. Ebenso ergab sich in der Gruppe Testosteron im Liquor bei der Gruppe der Frauen ein p-Wert von 0,031. Im post-hoc-Test mit der p-Wert-Korrektur nach Holm konnte jedoch für die Unterschiede zwischen GOS1 und GOS4 in beiden Fällen keine Signifikanz errechnet werden.

Auch der p-Wert von 0,027 für die Vergleiche in der Gruppe Testosteron im Serum bei postmenopausalen Frauen ergab nach dem post-hoc-Test keine Signifikanz zwischen GOS 1 und GOS 3.

GOS		Gesamt n=42	Männer n=7	Frauen n=35	Prämeno n=7	Postmeno n=28
Estradiol	Serum	p=0,3	p=0,3	p=0,5	p=0,15	p=0,2
	Liquor	p=0,084	p=0,9	p=0,069	p=0,4	p=0,061
Progesteron	Serum	p=0,8	p=0,6	p=0,7	p=0,2	p=0,7
	Liquor	p=0,12	p=0,4	p=0,2	p=0,6	p=0,11
Testosteron	Serum	p=0,4	p=0,13	p=0,13	p=0,3	p=0,027
	Liquor	p=0,038	p=0,7	p=0,031	p=0,5	p=0,079

Tabelle 27 Kruskal-Wallis-Test zwischen den Hormonkonzentrationen und dem Outcome nach Glasgow Outcome Scale nach 3 Monaten

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Serum- und Liquorkonzentrationen von Estradiol, Progesteron und Testosteron einer gesunden Vergleichsgruppe und einer Gruppe von Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung analysiert. Hierbei zeigten sich Unterschiede, vor allem für Estradiol, wobei die SAB-Patienten etwa dreimal so hohe Liquorkonzentrationen verglichen mit dem gesunden Vergleichskollektiv aufwiesen. Die Analyse der Geschlechtshormonkonzentrationen zwischen Liquor und Serum ergab in den Gesamtkollektiven beider Gruppen eine schwache bis moderate Korrelation.

Ebenso wurde in der SAB-Gruppe eine Korrelation zwischen Hormonkonzentrationen und den Blutflussgeschwindigkeiten in der TCD-Messung untersucht. Dabei korrelierten die Hormonkonzentrationen nur schwach mit den Flussgeschwindigkeiten.

In den Gruppenvergleichen zwischen Hormonkonzentrationen, initialem Schweregrad der SAB nach H&H, GOS und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

4.1 Korrelation der Serum- und Liquorwerte

Die Tatsache, dass Neurosteroiden sowohl durch eine Metabolisierung von peripheren Steroidhormonen als auch durch eine de novo Synthese im ZNS hergestellt werden, gibt einen Anhalt für die große Komplexität des Systems der Neurosteroiden und deren Synthese und Regulation, besonders bei Erkrankungen oder Verletzungen des ZNS. In vielen Studien werden neuroprotektive Effekte der Geschlechtshormone bei Schädigung des ZNS postuliert. Auch wenn bereits einige Aspekte der Synthese und der Wirkung der Hormone auf zentrale Rezeptoren bekannt sind, existieren immer noch große Wissenslücken zum System der Neurosteroiden. In Studien werden häufig nur Blutkonzentrationen bestimmt und daraus auf die Liquorkonzentrationen rückgeschlossen, da Liquor nur invasiv zu gewinnen ist und nicht alle Patienten mit neurologischen Schädigungen über eine dauerhafte Liquorableitung verfügen. Daher bleibt die Frage offen, ob ausgehend von den Konzentrationen im Serum auf die Konzentrationen im Liquor geschlossen werden kann. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit Proben aus den Kompartimenten Blut und Liquor gewonnen und eine Korrelationsanalyse zwischen den Konzentrationen im Serum und im Liquor durchgeführt.

In dieser Arbeit ergab sich in der gesunden Vergleichsgruppe für die Hormone Progesteron und Testosteron eine moderate Korrelation zwischen Serum und Liquor, wohingegen für Estradiol eine schwache Korrelation berechnet wurde.

Auch korrelieren die Konzentrationen der Steroidhormone in den Kompartimenten Serum und Liquor der SAB-Gruppe lediglich moderat. Dabei ist die Korrelation zwischen den Serum- und Liquorkonzentrationen für Estradiol und Progesteron schwächer als für Testosteron. Diese Daten weisen teilweise einen Widerspruch zu früheren Untersuchungen, sowohl an Tieren als auch an Menschen auf.

Eine aktuelle Studie an männlichen Mäusen konnte eine starke positive Korrelation für Testosteron und Progesteron zwischen Serum und Hirngewebe aufzeigen (Colldén et al. 2022). Hier wurde zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen die Tandem-Massenspektrometrie verwendet.

Auch Caruso et al. berichteten in ihrer Studie von einer positiven Korrelation der Steroidkonzentrationen zwischen Plasma und Großhirnrinde bei männlichen und weiblichen Ratten (Caruso et al. 2013). Sie verwendeten für die Analyse die Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie.

Tierexperimentelle Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da der Metabolismus der Geschlechtshormone wesentliche Unterschiede im Vergleich zum Menschen aufweist. So sind beispielsweise Mäuse und Ratten nicht zu einer postpartalen Synthese des SHBG fähig (Jänne et al. 1998). Auch exprimieren Ratten die Estradiol-synthetisierende Aromatase unter physiologischen Bedingungen nur in Neuronen und nicht wie beim Menschen zusätzlich in Astrozyten (Diotel et al. 2018).

Untersuchungen am Menschen existieren hauptsächlich für Patienten mit verschiedensten neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen wie Epilepsie, Kopfschmerzen, Neurosen und Schädel-Hirn-Trauma.

Schon in der 1976 veröffentlichten Studie an Frauen mit Kopfschmerzen oder Neurosen von Bäckström et al. wurde eine starke positive Korrelation der Serum- und Liquorwerte für Estradiol, Progesteron und Testosteron gefunden (Bäckström et al. 1976). Zur Analyse der Konzentrationen wurde ein Radioimmunoassay verwendet.

Auch Molnar und Kassai-Bazsa wiesen eine signifikante positive Korrelation der Steroidhormone im Serum und Liquor mittels Radioimmunoassay nach (Molnár und Kassai-Bazsa 1997). Sie rekrutierten ausschließlich Probandinnen, die alle an neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, Kopfschmerzen oder Hirntumoren litten.

Caruso et al. untersuchten Plasma und Liquor von männlichen Erwachsenen mit schubförmig remittierender multipler Sklerose und einer gesunden Kontrollgruppe (Caruso et al. 2014). Sie beobachteten insbesondere für Progesteron- und Testosteronmetaboliten einen inversen Zusammenhang in Plasma und Liquor bei erkrankten Personen.

In einer Studie von Santarsieri et al. wurden die Konzentrationen von Progesteron und Cortisol bei Patienten mit einem schweren SHT in Serum und Liquor mittels Radioimmunoassay (Serum) und Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (Liquor) untersucht. Hier zeigte sich eine starke Korrelation bei den Patienten mit SHT, während bei einer gesunden Vergleichsgruppe nur eine mäßige Korrelation beobachtet wurde (Santarsieri et al. 2014). Dies wurde in Zusammenhang mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke nach SHT und daraus resultierendem erhöhtem Transport der Hormone über die Blut-Hirn-Schranke gebracht. Auch eine kompensatorisch erhöhte Produktion des neuroprotektiven Progesterons durch die Verletzung wurde diskutiert.

Kancheva et al. verglichen die Konzentrationen ungebundener Steroide im Serum und Liquor bei Männern und postmenopausalen Frauen unter Verwendung der Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie und des Radioimmunoassays (Kancheva et al. 2011). Für viele der untersuchten Steroide konnte eine starke Korrelation nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich für Testosteron nur eine moderate und für Progesteron eine schwache Korrelation.

Eine aktuelle Studie prüfte die Korrelation von Testosteron zwischen Serum und Liquor mithilfe der Gas-Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie bei gesunden Männern (Ryberg et al. 2022). Es wurde eine moderate positive Korrelation ($\rho=0.50$, $p<0.001$) angegeben. Betrachtet man die Korrelation für Testosteron in unserer gesunden Vergleichsgruppe, wurde bei den Männern nur eine schwache Korrelation gefunden.

Im Gegensatz zu den angegebenen Studien konnte in dieser Arbeit nur eine moderate Korrelation aller Hormonwerte in den Gesamtkollektiven aufgezeigt werden. Darüber hinaus unterscheiden sich die Korrelationen erheblich je nach Geschlecht und Menopausenstatus. Dies führt zu der Annahme, dass die Hormonkonzentrationen im Serum nicht exakt die Konzentrationen im Liquor widerspiegeln. Eine Erklärung für die uneinheitlichen Korrelationen bietet die aktuelle Studienlage nicht.

Ein großes Problem beim Vergleich der existierenden Studien zu Steroidkonzentrationen im ZNS stellt die Vielfalt an Messmethoden dar. Neben den bereits erwähnten Verfahren der Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie und des Radioimmunoassays werden

auch Enzymimmunoassays verwendet. Daher lassen sich methodenbedingte Unsicherheiten nicht ausschließen und die Wahl der geeigneten Messmethode wird weiterhin Gegenstand von Literaturdiskussionen sein.

Der in dieser Arbeit verwendete ECLIA ist ein klinisch etabliertes Verfahren und wurde bereits in anderen Studien zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen verwendet. So bestimmten Schönknecht et al. die Estradiolkonzentration im Liquor bei Menschen mit Morbus Alzheimer (Schönknecht et al. 2003), Brundu et al. die Cortisolkonzentration ebenfalls im Liquor (Brundu et al. 2006) und Kawwass et al. die Konzentrationen von Testosteron und Estradiol bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (Kawwass et al. 2017). In einer Studie von Huhtaniemi et al. mit über 3000 Männern zeigte der ECLIA im Vergleich zur Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie für Testosteron im Serum akkurate Werte sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Konzentrationen (Huhtaniemi et al. 2012).

4.2 Periphere und zentrale Geschlechtshormonkonzentrationen: pathophysiologische Aspekte

Betrachtet man die Korrelationen zwischen Serum- und Liquorkonzentrationen, waren in dieser Arbeit die Korrelationskoeffizienten für Progesteron und Testosteron in der Vergleichsgruppe höher als in der SAB-Gruppe. Die Analyse für Estradiol erbrachte in der Vergleichsgruppe lediglich eine schwache Korrelation ohne Signifikanz, wohingegen die Korrelation in der SAB-Gruppe moderat war.

Es ließen sich zwei Studien, die eine Korrelation zwischen den Serum- und Liquorkonzentrationen der Geschlechtshormone bei Patienten mit SHT berechneten, finden. Als Messmethode wurde für Serumwerte ein Radioimmunoassay und für Liquorwerte ein Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay verwendet. Beide Studien beziehen sich auf dasselbe Patientenkollektiv mit SHT und dieselbe gesunde Vergleichsgruppe (Garringer et al. 2013, Santarsieri et al. 2014).

Die Ergebnisse der Studie von Santarsieri et al., in der die Korrelationen für Progesteron beschrieben werden, stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Santarsieri et al. zeigten eine starke Korrelation für Progesteron zwischen Serum und Liquor bei Patienten mit SHT, verglichen mit einer moderaten Korrelation bei einer gesunden Vergleichsgruppe. Ein Grund für die fehlende Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen könnten die unterschiedlichen Kollektive sein. Die SHT-Gruppe bestand zu 79% aus Männern, das Durchschnittsalter lag bei 35 Jahren, und während in der SHT-

Gruppe alle Frauen eingeschlossen wurden, wurden in der Vergleichsgruppe prämenopausale Frauen in der lutealen Phase ihres Zyklus ausgeschlossen. In unserer Studie wurde aufgrund der geringen Anzahl an prämenopausalen Frauen nicht zwischen den Zyklusphasen unterschieden.

Garringer et al. analysierten die Hormonkonzentrationen von Estradiol und Testosteron bei denselben Kollektiven wie Santarsieri et al., mit dem Unterschied, dass sie nur für die SHT-Gruppe Korrelationsanalysen zwischen den Serum- und Liquorkonzentrationen durchführten. Sie berechneten für Testosteron eine schwache Korrelation mit $\rho=0,02$ und für Estradiol eine moderate Korrelation mit $\rho=0,4127$. Dies ist ebenfalls gegensätzlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit.

Die unterschiedlichen Hormonkonzentrationen und Korrelationen zwischen Vergleichsgruppe und SAB-Gruppe dieser Arbeit deuten an, dass das System der Neurosteroiden sehr komplex ist. Auch kann anhand unserer Werte auf interindividuelle Schwankungen der Hormonkonzentrationen geschlossen werden, die eine Übertragbarkeit auf andere Kollektive desselben Geschlechts oder Alters erschweren. So wurde in einem Beitrag von Giatti et al. auf die Komplexität der Neurosteroiden und deren vielfältige Stoffwechselwege hingewiesen (Giatti et al. 2015). Sie folgerten in ihrer Arbeit, dass das Geschlecht und unterschiedliche Stoffwechsellagen in verschiedenen Gehirnregionen eine Auswirkung auf die Synthese neuroaktiver Steroide haben kann.

Die Mittelwerte der Hormonkonzentrationen in Serum und Liquor unterscheiden sich in dieser Arbeit deutlich zwischen der Vergleichsgruppe und der SAB-Gruppe, besonders die Konzentrationen von Estradiol. Während im Serum der Vergleichsgruppe höhere Werte gemessen wurden, waren die Liquorkonzentrationen in der SAB-Gruppe um das Dreifache höher als in der Vergleichsgruppe. Diese Verteilung ließ sich auch für die Hormone Progesteron und Testosteron beobachten, jedoch nicht so ausgeprägt wie für Estradiol. Dieses Phänomen könnte durch eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke, und damit verbundener erhöhter Permeabilität, ausgelöst durch die SAB erklärt werden.

Periphere Geschlechtshormone im Serum liegen entweder in ungebundener Form oder gebunden an Plasmaproteine wie SHBG und CBG vor (Moraga-Amaro et al. 2018). Der ungebundene Anteil kann durch Diffusion die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wohingegen für gebundene Hormone Influx- und Efflux-Transporter genutzt werden (Diotel et al. 2018).

Bei einer SAB werden durch die Akkumulation von Blutkomponenten Inflammation und Zelltod ausgelöst, die zu einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke führen. Diese Dysfunktion, bedingt durch einen Untergang des Endothels und damit einhergehendem

Verlust von Tight Junctions und dem Schaden an Astrozyten und Perizyten erhöht die Permeabilität (Fang et al. 2020).

Auch die Hormonkonzentrationen selbst haben einen Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke. So beschrieben Bake und Sohrabji in ihrer Studie an weiblichen Ratten eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bei altersbedingter Abnahme des zirkulierenden Estradiols (Bake und Sohrabji 2004). Zhang et al. konnten in einer Studie an männlichen Ratten eine Abschwächung des Schadens an der Blut-Hirn-Schranke nach SAB durch die Verabreichung von Estradiol nachweisen (Zhang et al. 2022).

Eine weitere Theorie für die höheren Liquorwerte für Estradiol in der SAB-Gruppe könnte die kompensatorisch erhöhte Produktion zum Zweck der Neuroprotektion sein. Estradiol wird aus Testosteron durch die Aromatase synthetisiert. Bei gesunden Nagetieren konnte die Aromatase nur in Neuronen, nicht aber in Gliazellen nachgewiesen werden. Bei einer Hirnverletzung kam es jedoch zu einer Expression der Aromatase in den Astrozyten (Garcia-Segura 2008). Erhöhte Expression durch Hirnschäden führt laut dem Autor zu erhöhten Konzentrationen von Estradiol im ZNS.

4.3 Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei SAB durch Neurosteroide

Wie bereits eingangs erwähnt, wird den Neurosteroiden eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben (Compagnone und Mellon 2000, Hammond et al. 2001, Chiappetta et al. 2007, Liu et al. 2007, Wang et al. 2011, Guennoun 2020, Yang et al. 2020). Bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB sind Vasospasmen und cerebrale Infarkte Komplikationen, die die Prognose nach Blutung entscheidend beeinflussen. Die Pathomechanismen, die zu cerebralen Vasospasmen oder einer DCI führen, sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch scheinen vaskuläre Dysfunktionen, Neuroinflammation und proapoptische Prozesse die Entstehung zu begünstigen (Rouanet und Silva 2019).

Für diese Arbeit wurden die Geschlechtshormone Estradiol, Progesteron und Testosteron gewählt, weil bereits viele tierexperimentelle Daten zu den Effekten dieser Hormone in Bezug auf eine SAB existieren. Die Ergebnisse sind hier allerdings auch widersprüchlich. So wurde in einem Ratten-SAB-Modell bei kastrierten und scheinkastrierten Tieren weder ein Unterschied in kognitiver Leistung, noch im Hinblick auf histologische Schäden bei unterschiedlichem Hormonstatus gefunden (Kagerbauer et al. 2019). Andere Studien weisen hingegen auf einen neuroprotektiven Effekt von Geschlechtshormonen hin (Lin et al. 2009, Wang et al. 2011, Kao et al. 2013, Yan et al. 2013).

4.3.1 Estradiol

Insbesondere Estradiol werden vasodilatatorische und antiinflammatorische Effekte zugeschrieben.

Viele Studien konzentrieren sich auf den Effekt von Estradiol auf NO, ROS und ET, die an der Entstehung von vaskulären Dysfunktionen und somit auch an der Entstehung von cerebralen Vasospasmen beteiligt scheinen.

In einer Studie an Hunden mit künstlich erzeugter SAB konnte eine protektive Wirkung von rekombinanter eNOS auf die Entstehung von cerebralen Vasospasmen beobachtet werden (Khurana et al. 2002). Chen et al. wiesen bei Schafen eine vasodilatatorische Wirkung über die eNOS-Aktivierung durch Estradiol nach (Chen et al. 1999). Ebenso konnten Nevazi et al. erhöhte NO- und eNOS-Konzentrationen nach Behandlung von Nabelschnur- und Gehirnendothelzellen mit Estradiol zeigen (Nevzati et al. 2015). Auch Selles et al. fanden eine erhöhte NOS-Aktivität in den Endothelzellen der Rattenaorta nach Zugabe von Estradiol und Progesteron (Selles et al. 2001). In einer Studie an Ratten untersuchten Lin et al. die Expression von eNOS und iNOS und das Ausmaß von Vasospasmen anhand der Querschnittsfläche der Arteria basilaris nach künstlich erzeugter SAB. Nach Gabe von Estradiol konnten sie eine signifikante Abschwächung der Vasospasmen beobachten. Dies deuteten sie als Ergebnis eines vasodilatatorischen Effekts von Estradiol durch die Verhinderung des Anstiegs von iNOS und eine Aufrechterhaltung der regulären eNOS-Aktivität (Lin et al. 2006). Auch Zancan et al. untersuchten die Auswirkungen von Estradiol auf die glatten Muskelzellen von Rattenaorten und kamen zu dem Ergebnis, dass die iNOS-Aktivität durch Estradiol gehemmt wurde und dass dieser Effekt durch eine Blockade des Estradiolrezeptors aufgehoben werden kann (Zancan et al. 1999). Shih et al. wiesen nach, dass im Rattenmodell Estradiol die Expression von iNOS bei SAB hemmt (Shih et al. 2006) und die Gabe von Estradiol vasoprotektive Effekte vermutlich durch Erhöhung der Expression von eNOS besitzt (Shih et al. 2008).

Ebenso wird der Mechanismus von Inflammation durch Gefäßschäden und das daraus resultierende Risiko für cerebrale Vasospasmen in vielen Studien diskutiert. Ausgelöst durch die Aneurysmaruptur bei der SAB kommt es durch den Abbau von Hämoglobin im verletzten Gefäß zu einer Entzündungskaskade, die einen Anstieg von iNOS, ROS und Entzündungsmediatoren zur Folge hat. Dies kann eine Vasokonstriktion und das Auftreten von Vasospasmen begünstigen (Macdonald und Weir 1994, Link et al. 2008). Auch der Autophagie- und Apoptoseprozess wurde bei einer aneurysmatischen SAB

erforscht und mit dem Auftreten von ROS in Verbindung gebracht (Fang et al. 2018). In diesem Zusammenhang lassen sich positive Effekte von Estradiol auf oxidativen Stress, die Reduktion freier Radikale und den Schutz der mitochondrialen DNA vor oxidativem Abbau finden (Rettberg et al. 2014). Saeed et al. zeigten im Mausmodell mit traumatischer Hirnverletzung, dass die Gabe von Estradiol zu einer verminderten Produktion von ROS, proinflammatorischen Markern und proapoptotischen Proteinen führte (Saeed et al. 2021).

In Zusammenhang mit dem Endothelschaden z.B. bei einer Aneurysmaruptur wird auch die Freisetzung von Endothelinen diskutiert (Davenport et al. 2016). Insbesondere ET-1 kann bei einer aneurysmatischen SAB eine cerebrale Vasokonstriktion bewirken, die das Auftreten von Vasospasmen oder DCI begünstigen kann. In einer Studie von Mascia et al. wurde bei SAB-Patienten im Liquor die ET-1-Konzentration gemessen und mit TCD-Messung, klinischer Untersuchung und angiographischem Nachweis von cerebralen Vasospasmen verglichen (Mascia et al. 2001). Interessanterweise wurden erhöhte ET-1-Spiegel bei Patienten mit schlechtem neurologischem Zustand, aber unabhängig von nachgewiesenen Vasospasmen gefunden. Lin et al. untersuchten im Rattenmodell die Wirkung von Estradiol auf den ET-1-Spiegel und das Auftreten von Vasospasmen anhand der Querschnittsfläche der Arteria basilaris (Lin et al. 2006). Sie konnten nachweisen, dass nach Estradiolbehandlung sowohl die ET-1-Konzentrationen signifikant gesunken als auch die Querschnittsflächen signifikant höher waren. Auch zeigten sie, dass bei Tieren mit einer SAB ohne Estradiolbehandlung die ET-1-Konzentration im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne SAB signifikant zunahm.

Kao et al. untersuchten in ihrer Studie den positiven Effekt von Estradiol auf die Apoptosemechanismen, welche sich bei einer SAB beobachten lassen (Kao et al. 2013). Auch Chiappetta et al. wiesen eine neuroprotektive Wirkung von Estradiol bei Ratten mit einer transienten cerebralen Ischämie nach (Chiappetta et al. 2007). Sie konnten nach Verabreichung von Estradiol einen verringerten Austritt von Cytochrom C, das an der Apoptose beteiligt ist, in das Zytosol und eine verringerte Konzentration von IL1- β beobachten. Ebenso zeigten Lin et al. in zwei Studien eine Verringerung des Vasospasmusgrads und die Abschwächung der Apoptose nach Verabreichung von Estradiol im Rattenmodell (Lin et al. 2009, Lin et al. 2009). Eine Abschwächung der Apoptose, der Inflammation durch NF- κ B und des Infarkt volumens nach transientser Ischämie im Rattenmodell konnte auch durch Estradiolgabe beschrieben werden (Wen et al. 2004).

Liu et al. untersuchten im Tiermodell, dass der positive Einfluss von Estradiol auf eine cerebrale Ischämie und auf die Größe der ischämischen Läsion dosisabhängig ist (Liu et al. 2007). So konnte bei Verabreichung von 500µg/kg eine signifikante Verringerung der Läsion im Gegensatz zur Verabreichung von 100µg/kg oder eines Placebos gezeigt werden.

Yang et al. beobachteten in ihrer Studie, dass die Mortalität und der sekundär ischämische Schaden im Ratten-SAB-Modell durch subkutane Verabreichung von Estradiol, mit einer Steigerung der Serumkonzentration um das 10-fache, reduziert werden kann (Yang et al. 2001).

Die positiven Effekte all dieser oben genannten Studien konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. In dieser Arbeit konnte für Estradiol kein signifikanter Einfluss auf die Höhe der TCD-Werte als Anhalt für das Auftreten von Vasospasmen nachgewiesen werden. Auch ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen, dem initialen klinischen Zustand, dem Auftreten eines cerebralen Infarkts oder dem neurologischem Outcome herstellen.

4.3.2 Progesteron

Die Effekte von Progesteron in Bezug auf Neuroprotektion sind in geringerem Umfang als die Effekte von Estradiol untersucht worden. Dennoch lassen sich einige Studien finden, die Progesteron eine ähnlich positive Wirkung zuschreiben.

So diskutieren Cai et al. eine mögliche Abschwächung von oxidativem Stress und Hemmung der Apoptose im Rattenmodell nach SAB (Cai et al. 2015). Zudem wurde eine Verbesserung des neurologischen Outcomes und ein verminderter axonaler Schaden nach traumatischer Hirnverletzung bei Ratten nach Progesterongabe beschrieben (O'Connor et al. 2007). Genauso wurden eine Abschwächung von Vasospasmen, eine reduzierte Mikrogliaaktivierung und ein verbessertes neurologisches Outcome im Maus-SAB-Modell gefunden (Turan et al. 2018). Wang et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Progesteron einen positiven Effekt bei Ratten nach einer SAB besitzt, indem es den proinflammatorischen Signalweg durch TLR4/NF-κB abschwächt (Wang et al. 2011). Auch Zhao et al. propagierten eine Neuroprotektion durch Progesteron im Rattenmodell, in dem die Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1β, TNF-α und IL-6 nach Progesteronverabreichung sanken (Zhao und Zhou 2011). Ebenfalls wurde durch eine Progesteronbehandlung das neurologische Outcome verbessert, was auf eine Inhibierung der Apoptose und Stabilisierung der Bluthirnschranke zurückgeführt wurde (Yan et al. 2013). In Anlehnung an die positiven Effekte von Estradiol auf die eNOS untersuchten Chang et al. den Einfluss von

Progesteron auf die Verhinderung von cerebralen Vasospasmen im Rattenmodell (Chang et al. 2014). Sie kamen zu dem Schluss, dass die antivasospastischen Effekte von Progesteron auf eine Erhöhung der eNOS über den PI-3K/AKT-Signalweg zurückzuführen sind.

Im Gegensatz zu diesen Studien konnte anhand unserer Analysen kein Zusammenhang von Progesteron hinsichtlich Neuroprotektion und Abschwächung von Vasospasmen hergestellt werden.

4.3.3 Testosteron

Die Rolle von Testosteron bei einer aneurysmatischen SAB konnte noch nicht abschließend geklärt werden (Barrow et al. 2018). In einem Übersichtsartikel wird Testosteron eine vasodilatatorische Wirkung nach SAB über die Inhibition spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Aktivierung spannungsabhängiger Kalium-Kanäle in glatten Muskelzellen zugeschrieben (Solár et al. 2022). Gürer et al. berichten von einem positiven Effekt von Testosteron bei männlichen Kaninchen mit SAB (Gürer et al. 2014). Sie verabreichten intraperitoneal Testosteron und beobachteten eine vergrößerte Querschnittsfläche der Arteria basilaris sowie einen niedrigeren Degenerationsscore von Neuronen. Ebenso konnten Yang et al. bei männlichen Mäusen mit künstlich ausgelöster Neuroinflammation einen Vorteil nach Gabe von Dihydrotestosteron finden (Yang et al. 2020). So inhibierte Dihydrotestosteron die Freisetzung proinflammatorischer Faktoren wie TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS und COX-2. Dieses Ergebnis wurde als Suppression des TLR4 vermittelten Signalwegs gewertet. Auch wird Testosteron eine neuroprotektive und antiapoptotische Wirkung zugeschrieben, die vermutlich über eine Aktivierung des Androgenrezeptors, aber auch über die Umwandlung von Testosteron zu Estradiol erfolgt (Farajdokht et al. 2019). Jedoch diskutierten Hammond et al. über Androgenrezeptor-vermittelte Neuroprotektion und die Abnahme der Rezeptordichte im Alter, was zu einer verminderten Testosteronwirkung führen könnte (Hammond et al. 2001).

Im Gegensatz dazu zeigten Gonzales et al. bei männlichen Ratten mit längerfristiger Testosteronbehandlung einen Anstieg der TxA2-Synthase und damit verbunden ein erhöhtes Risiko für Vasospasmen und Thrombosen (Gonzales et al. 2005).

Um die Wirkung von Testosteron auf den Gefäßtonus oder auf die Neuroinflammation einordnen zu können, werden weitere Studien mit vielschichtigeren Modellen benötigt. So sollte für eine bessere Differenzierung der Testosteronwirkung eine Unterscheidung von längerfristiger und kurzfristiger Testosterongabe, der Effekt auf erkrankte und

gesunde Gefäße und die Wirkung auch bei weiblichen Probanden untersucht werden (Jones et al. 2004).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keinen relevanten Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen von Testosteron, dem Auftreten von Vasospasmen, sowie dem Schweregrad nach H&H, GOS und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts. Daher lässt sich aus unseren Ergebnissen nicht auf eine mögliche protektive Eigenschaft des Steroidhormons schließen.

Zusammenfassend konnten in unserer Arbeit die positiven Effekte der Geschlechtshormone, die in oben genannten Studien aufgezeigt wurden, nicht nachgewiesen werden. Das klinische Krankheitsbild der SAB und das komplexe System der Neurosteroiden führen zu einer erschwerten Vergleichbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen, die unter Laborbedingungen gewonnen wurden, zu den Ergebnissen an Patienten.

4.4 Korrelation der Hormonwerten mit den TCD-Werten

In dieser Arbeit konnte zwischen den Serum- und Liquorkonzentrationen und den mittleren Blutflussgeschwindigkeiten in der transkranialen Dopplersonographie lediglich eine schwache Korrelation für alle Steroide und für alle Kompartimente gezeigt werden. Diese Ergebnisse geben keinen Anhalt für einen Einfluss der jeweiligen Steroide auf den zerebralen Gefäßtonus. Die positiven Effekte der Studien, die hauptsächlich an Nagetieren gezeigt wurden, erschweren die Einordnung dieser Ergebnisse. Zum einen wird bei den Versuchstieren die SAB künstlich erzeugt, zum anderen werden häufig die Querschnittsflächen der Arteria basilaris als Parameter und nicht die Flussgeschwindigkeit in den cerebralen Gefäßen für den Nachweis von cerebralen Vasospasmen herangezogen (Lin et al. 2006, Lin et al. 2006, Lin et al. 2009, Chang et al. 2014, Gürer et al. 2014). Zudem ist es fraglich, inwieweit die Daten von Nagetieren exakt auf den Menschen übertragbar sind.

Im Rahmen dieser Analyse ergaben sich keine starken Korrelationen zwischen den Hormonkonzentrationen und den TCD-Werten bei der Gesamtkohorte. Auch zeigten sich keine starken signifikanten Korrelationen nach Unterteilung des Kollektivs nach Geschlecht und Menopausenstatus.

Daraus lässt sich folgern, dass weitere Studien, auch am Menschen nötig sind, um ein besseres Verständnis über die Wirkung der Neurosteroiden und deren Einfluss bei einer aneurysmatischen SAB zu gewinnen.

4.5 Demographische Daten

Der Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten einer aneurysmatischen SAB, von cerebralen Vasospasmen und der DCI wird in vielen Studien diskutiert. Eine große Metaanalyse von epidemiologischen Daten zeigte, dass die Inzidenz bei Frauen höher als bei Männern ist. Auch scheint das Alter der Frauen eine Rolle bei dem Auftreten einer aneurysmatischen SAB zu spielen (Etrinan et al. 2019). Diese Verteilung traf auch bei dem Studienkollektiv dieser Arbeit zu.

In einer retrospektiven Studie konnten Darkwah Oppong et al. zeigen, dass Frauen im Alter von 55 bis 74 Jahren ein höheres Risiko für cerebrale Vasospasmen haben als Männer im gleichen Alter. Die Autoren vermuteten, dass verminderte Geschlechtshormonkonzentrationen, wie sie nach der Menopause auftreten, zu diesem erhöhten Risiko führen (Darkwah Oppong et al. 2018). Im Gegensatz dazu beschrieben Turan et al. in einer Übersicht, dass es bei der geschlechtsspezifischen Verteilung keine Unterschiede bei dem Auftreten von cerebralen Vasospasmen gibt (Turan et al. 2016). In unserer SAB-Gruppe konnten diese Verteilungen nicht beobachtet werden. So kam es bei allen Männern zu Vasospasmen, wohingegen bei postmenopausalen Frauen 78% der Patientinnen betroffen waren.

Germans et al. kamen nach Auswertung mehrerer Studien mit insgesamt 6713 Patienten zu dem Ergebnis, dass das Risiko für eine DCI mit dem weiblichen Geschlecht zusammenhängt, nicht aber mit dem Menopausenstatus (Germans et al. 2018). Betrachtet man die Inzidenz unserer Patienten, so traten in der Gruppe der Männer häufiger cerebrale Infarkte als in der Gruppe der Frauen auf. Auch waren prämenopausale Frauen weniger von DCI betroffen als postmenopausale Frauen. Als Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse kommt die geringere Patientenzahl unserer Arbeit in Frage.

Välimäki et al. untersuchten in ihrer Studie an über 400 Patienten das neurologische Outcome bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB und propagierten, dass fortgeschrittenes Alter ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome ist (Välimäki et al. 2021). Auch in unserer Studie hatten postmenopausale Frauen häufiger eine niedrigere Punktzahl auf der GOS als prämenopausale Frauen.

Turan et al. berichteten in ihrer Übersicht, dass sich in den meisten Studien kein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des funktionellen Outcomes finden lässt (Turan et al. 2016). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit, in der ein Großteil der Männer eine schwere Schädigung (GOS3) aufwies und in der Gruppe aller Frauen die häufigste Einteilung bei GOS 5 war.

Auch wenn vieles darauf hindeutet, lässt sich eine abschließende Aussage über geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei der Ausbildung von cerebralen Vasospasmen, dem Auftreten einer DCI oder dem neurologischen Outcome anhand dieser Datenlage nicht treffen.

4.6 Limitationen

Bei unserer Untersuchung handelt es sich um eine reine Observationsstudie, sodass keine Aussage über einen eventuellen Effekt extern verabreichter Steroide getroffen werden kann.

Ein zusätzlich limitierender Faktor ist, dass die Konzentration der Neurosteroide im Liquor durch die Abnahme aus der EVD bzw. bei lumbaler Spinalanästhesie gemessen wurde und nicht aus der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns, die für die pathophysiologischen Effekte entscheidend ist. Existierende Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Messung der Konzentration im Liquor ein geeignetes Verfahren ist, um die Konzentration der Hormone im ZNS widerzuspiegeln (Liu et al. 2006). Auch Caruso et al. konnte an Nagetieren eine positive Korrelation der meisten Hormonwerte in neuronalen Strukturen und im Liquor zeigen (Caruso et al. 2013).

Eine weitere Limitation könnte die Wahl des Nachweisverfahrens der Hormonkonzentrationen, die im picomolaren Bereich liegen, sein. Neben dem hier verwendeten ECLIA existieren andere Verfahren wie Radioimmunoassay, Gas-Flüssigkeits-Chromatographie und Massenspektrometrie (Kaleta et al. 2021). Es wurde gezeigt, dass besonders bei niedrigen Konzentrationen nur eine schwache Korrelation zwischen den Werten, die mittels Immunoassay und Massenspektrometrie gemessen werden, besteht (Kaleta et al. 2021). Der ECLIA ist jedoch eine Messmethode, die häufig im klinischen Alltag Anwendung findet. Zu beachten ist aber, dass nur die Gesamtkonzentrationen der Hormone gemessen werden und keine Unterscheidung zwischen dem gebundenen und ungebundenen Anteil stattfindet.

Auch eine Verzerrung der Daten durch einen Selektionsbias muss in Betracht gezogen werden. Es wurde versucht, alle Patienten, die mit der Diagnose einer aneurysmatischen

Subarachnoidalblutung in die Klinik aufgenommen wurden, zu rekrutieren. Dadurch war die Anzahl der männlichen Patienten unterrepräsentiert. Jedoch kann man davon ausgehen, dass die geschlechtsspezifische Verteilung innerhalb der Kohorte die reale Epidemiologie dieser Erkrankung genauer abbildet.

4.7 Stärken

Ein Großteil der Studien zu diesem Thema stammt aus tierexperimentellen Arbeiten, die nicht einfach auf den Menschen übertragbar sind, zumal die SAB in diesen Untersuchungen artifiziell erzeugt wird. Auch die Korrelation mit den Blutflussgeschwindigkeiten, die im klinischen Alltag als Anzeichen für cerebrale Vasospasmen gelten, weist einen Unterschied zu den bisherigen Studien auf, die auf eine histologische oder molekularbiologische Untersuchung der Gefäße beruhen. Die Stärke dieser Arbeit ist die Vielzahl an Messungen, die über einen Zeitraum von bis zu vierzehn Tagen nach der Indexblutung durchgeführt wurden, sodass pro Patient bis zu 280 Messwerte verfügbar waren.

Eine weitere Stärke ist der klinische Bezug sowie die Inklusion einer neurologisch gesunden Vergleichsgruppe, von der nicht nur Blut-, sondern auch Liquorkonzentrationen bestimmt werden konnten, die als Referenzwerte dienen konnten.

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte lediglich eine schwache Korrelation zwischen den Hormonkonzentrationen in Liquor und Serum und den TCD-Werten bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung gefunden werden. Die Gruppenvergleiche bezüglich der Steroidkonzentrationen und der Einteilung nach H&H, dem neurologischen Outcome und dem Auftreten eines Infarkts erbrachten keinen signifikanten Zusammenhang. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass man aus den körpereigenen Hormonkonzentrationen bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung keine Rückschlüsse über die protektive Wirkung der Neurosteroiden bezüglich des Auftretens von Vasospasmen ziehen kann. Auch sind die vorhandenen Hormonkonzentrationen nicht aussagekräftig in Bezug auf die Einschätzung des neurologischen Outcomes. Um die positive Wirkung der Neurosteroiden bei einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, die bereits in mehreren Tierstudien beobachtet wurde, weiter zu untersuchen und die Übertragbarkeit auf den Menschen zu prüfen, sollten weitere Studien durchgeführt werden.

Ebenfalls ergab die Korrelationsanalyse der Hormonkonzentrationen zwischen Liquor und Serum keine starke Korrelation. Daraus lässt sich folgern, dass die Serumkonzentration keinen Aufschluss über die Neurosteroidkonzentration gibt und somit Serumkonzentrationen von Geschlechtshormonen nicht als Surrogat für deren Liquorkonzentrationen verwendet werden können. Ob dieser fehlende Zusammenhang durch die kompromittierte Integrität der Blut-Hirn-Schranke oder eine Synthese von Neurosteroiden innerhalb des ZNS zustande kommt, muss in weiteren Studien geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

Agís-Balboa, R. C., G. Pinna, A. Zhubi, E. Maloku, M. Veldic, E. Costa, A. Guidotti (2006). "Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(39): 14602-14607.

Backes, D., G. J. Rinkel, K. G. Laban, A. Algra, M. D. Vergouwen (2016). "Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis." Stroke **47**(4): 951-957.

Bäckström, T., H. Carstensen, R. Södergard (1976). "Concentration of estradiol, testosterone and progesterone in cerebrospinal fluid compared to plasma unbound and total concentrations." J Steroid Biochem **7**(6-7): 469-472.

Bake, S., F. Sohrabji (2004). "17beta-estradiol differentially regulates blood-brain barrier permeability in young and aging female rats." Endocrinology **145**(12): 5471-5475.

Barrow, J. W., N. Turan, P. Wangmo, A. K. Roy, G. Pradilla (2018). "The role of inflammation and potential use of sex steroids in intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage." Surg Neurol Int **9**: 150.

Baulieu, E. E. (1997). "Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system." Recent Prog Horm Res **52**: 1-32.

Bonow, R. H., C. C. Young, D. I. Bass, A. Moore, M. R. Levitt (2019). "Transcranial Doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care." Neurosurg Focus **47**(6): E2.

Brundu, B., T. L. Loucks, L. J. Adler, J. L. Cameron, S. L. Berga (2006). "Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea." J Clin Endocrinol Metab **91**(4): 1561-1565.

Cai, J., S. Cao, J. Chen, F. Yan, G. Chen, Y. Dai (2015). "Progesterone alleviates acute brain injury via reducing apoptosis and oxidative stress in a rat experimental subarachnoid hemorrhage model." Neurosci Lett **600**: 238-243.

Carlson, A. P., D. Hänggi, R. L. Macdonald, C. W. Shuttleworth (2020). "Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future." Curr Neuropharmacol **18**(1): 65-82.

Caruso, D., M. Melis, G. Fenu, S. Giatti, S. Romano, M. Grimoldi, D. Crippa, M. G. Marrosu, G. Cavaletti, R. C. Melcangi (2014). "Neuroactive steroid levels in plasma and cerebrospinal fluid of male multiple sclerosis patients." J Neurochem **130**(4): 591-597.

Caruso, D., M. Pesaresi, F. Abbiati, D. Calabrese, S. Giatti, L. M. Garcia-Segura, R. C. Melcangi (2013). "Comparison of plasma and cerebrospinal fluid levels of neuroactive steroids with their brain, spinal cord and peripheral nerve levels in male and female rats." Psychoneuroendocrinology **38**(10): 2278-2290.

Chang, C. M., Y. F. Su, C. Z. Chang, C. L. Chung, Y. J. Tsai, J. K. Loh, C. L. Lin (2014). "Progesterone attenuates experimental subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm by upregulation of endothelial nitric oxide synthase via Akt signaling pathway." Biomed Res Int **2014**: 207616.

Charlier, T. D., C. A. Cornil, C. Patte-Mensah, L. Meyer, A. G. Mensah-Nyagan, J. Balthazart (2015). "Local modulation of steroid action: rapid control of enzymatic activity." Front Neurosci **9**: 83.

Chen, S., J. Luo, C. Reis, A. Manaenko, J. Zhang (2017). "Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment." Biomed Res Int **2017**: 8584753.

Chen, Z., I. S. Yuhanna, Z. Galcheva-Gargova, R. H. Karas, M. E. Mendelsohn, P. W. Shaul (1999). "Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen." J Clin Invest **103**(3): 401-406.

Chiappetta, O., M. Gliozzi, E. Siviglia, D. Amantea, L. A. Morrone, L. Berliocchi, G. Bagetta, M. T. Corasaniti (2007). "Evidence to implicate early modulation of interleukin-1beta expression in the neuroprotection afforded by 17beta-estradiol in male rats undergone transient middle cerebral artery occlusion." Int Rev Neurobiol **82**: 357-372.

Chugh, C., H. Agarwal (2019). "Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: Review of literature and the management approach." Neurology India **67**(1): 185-200.

Cinelli, M. A., H. T. Do, G. P. Miley, R. B. Silverman (2020). "Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition." Med Res Rev **40**(1): 158-189.

Claassen, J., G. L. Bernardini, K. Kreiter, J. Bates, Y. E. Du, D. Copeland, E. S. Connolly, S. A. Mayer (2001). "Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited." Stroke **32**(9): 2012-2020.

Colldén, H., M. E. Nilsson, A. K. Norlén, A. Landin, S. H. Windahl, J. Wu, K. L. Gustafsson, M. Poutanen, H. Ryberg, L. Vandenput, C. Ohlsson (2022). "Comprehensive Sex Steroid Profiling in Multiple Tissues Reveals Novel Insights in Sex Steroid Distribution in Male Mice." Endocrinology **163**(3).

Compagnone, N. A., S. H. Mellon (2000). "Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators." Front Neuroendocrinol **21**(1): 1-56.

Darkwah Oppong, M., A. Iannaccone, O. Gembruch, D. Pierscianek, M. Chihi, P. Dammann, A. Köninger, O. Müller, M. Forsting, U. Sure, R. Jabbarli (2018). "Vasospasm-related complications after subarachnoid hemorrhage: the role of patients' age and sex." Acta Neurochir (Wien) **160**(7): 1393-1400.

Davenport, A. P., K. A. Hyndman, N. Dhaun, C. Southan, D. E. Kohan, J. S. Pollock, D. M. Pollock, D. J. Webb, J. J. Maguire (2016). "Endothelin." Pharmacol Rev **68**(2): 357-418.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (2012). "S1-Leitlinie Subarachnoidalblutung (SAB)." AWMF-Registernummer 030 - 073, from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-073.html> (last accessed 04.08.2022)

Ding, D., R. M. Starke, A. S. Dumont, G. K. Owens, D. M. Hasan, N. Chalouhi, R. Medel, C. L. Lin (2014). "Therapeutic implications of estrogen for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Biomed Res Int **2014**: 727428.

Diotel, N., T. D. Charlier, C. Lefebvre d'Hellencourt, D. Couret, V. L. Trudeau, J. C. Nicolau, O. Meilhac, O. Kah, E. Pellegrini (2018). "Steroid Transport, Local Synthesis,

and Signaling within the Brain: Roles in Neurogenesis, Neuroprotection, and Sexual Behaviors." Front Neurosci **12**: 84.

Diringer, M. N., T. P. Bleck, J. Claude Hemphill, 3rd, D. Menon, L. Shutter, P. Vespa, N. Bruder, E. S. Connolly, Jr., G. Citerio, D. Gress, D. Hänggi, B. L. Hoh, G. Lanzino, P. Le Roux, A. Rabinstein, E. Schmutzhard, N. Stocchetti, J. I. Suarez, M. Treggiari, M. Y. Tseng, M. D. Vergouwen, S. Wolf, G. Zipfel (2011). "Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference." Neurocrit Care **15**(2): 211-240.

Durrant, J. C., H. E. Hinson (2015). "Rescue therapy for refractory vasospasm after subarachnoid hemorrhage." Curr Neurol Neurosci Rep **15**(2): 521.

Etminan, N., H. S. Chang, K. Hackenberg, N. K. de Rooij, M. D. I. Vergouwen, G. J. E. Rinkel, A. Algra (2019). "Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Neurol **76**(5): 588-597.

Fang, Y., S. Chen, C. Reis, J. Zhang (2018). "The Role of Autophagy in Subarachnoid Hemorrhage: An Update." Curr Neuropharmacol **16**(9): 1255-1266.

Fang, Y., S. Gao, X. Wang, Y. Cao, J. Lu, S. Chen, C. Lenahan, J. H. Zhang, A. Shao, J. Zhang (2020). "Programmed Cell Deaths and Potential Crosstalk With Blood-Brain Barrier Dysfunction After Hemorrhagic Stroke." Front Cell Neurosci **14**: 68.

Farajdokht, F., M. Farhoudi, A. Majidi, M. Zamanlu, S. Sadigh-Eteghad, S. Vahedi, J. Mahmoudi (2019). "Testosterone May Hold Therapeutic Promise for the Treatment of Ischemic Stroke in Aging: A Closer Look at Laboratory Findings." Adv Pharm Bull **9**(1): 48-55.

Findlay, J. M., J. Nisar, T. Darsaut (2016). "Cerebral Vasospasm: A Review." Can J Neurol Sci **43**(1): 15-32.

Fisher, C. M., J. P. Kistler, J. M. Davis (1980). "Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning." Neurosurgery **6**(1): 1-9.

Förstermann, U., W. C. Sessa (2012). "Nitric oxide synthases: regulation and function." Eur Heart J **33**(7): 829-837, 837a-837d.

Fotakopoulos, G., H. Andrade-Barazarte, M. Tjahjadi, F. Goehre, J. Hernesniemi (2021). "Clipping Versus Coiling in Ruptured Basilar Apex Aneurysms: A Meta-Analysis." Turk Neurosurg **31**(3): 301-309.

Garcia-Segura, L. M. (2008). "Aromatase in the brain: not just for reproduction anymore." J Neuroendocrinol **20**(6): 705-712.

Garringer, J. A., C. Niyonkuru, E. H. McCullough, T. Loucks, C. E. Dixon, Y. P. Conley, S. Berga, A. K. Wagner (2013). "Impact of aromatase genetic variation on hormone levels and global outcome after severe TBI." J Neurotrauma **30**(16): 1415-1425.

Geraghty, J. R., F. D. Testai (2017). "Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology." Curr Atheroscler Rep **19**(12): 50.

- Germans, M. R., B. N. R. Jaja, A. L. de Oliveira Manoel, A. H. Cohen, R. L. Macdonald (2018). "Sex differences in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **129**(2): 458-464.
- Giatti, S., L. M. Garcia-Segura, R. C. Melcangi (2015). "New steps forward in the neuroactive steroid field." J Steroid Biochem Mol Biol **153**: 127-134.
- Gonzales, R. J., A. A. Ghaffari, S. P. Duckles, D. N. Krause (2005). "Testosterone treatment increases thromboxane function in rat cerebral arteries." Am J Physiol Heart Circ Physiol **289**(2): H578-585.
- Grube, M., P. Hagen, G. Jedlitschky (2018). "Neurosteroid Transport in the Brain: Role of ABC and SLC Transporters." Front Pharmacol **9**: 354.
- Guennoun, R. (2020). "Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant." Int J Mol Sci **21**(15).
- Gürer, B., E. Turkoglu, H. Kertmen, E. Karavelioglu, A. T. Arikok, Z. Sekerci (2014). "Attenuation of cerebral vasospasm and secondary injury by testosterone following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbit." Acta Neurochir (Wien) **156**(11): 2111-2120; discussion 2120.
- Hammond, J., Q. Le, C. Goodyer, M. Gelfand, M. Trifiro, A. LeBlanc (2001). "Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons." J Neurochem **77**(5): 1319-1326.
- Hillen, T., A. Lun, F. M. Reischies, M. Borchelt, E. Steinhagen-Thiessen, R. T. Schaub (2000). "DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **47**(2): 161-163.
- Hobbs, C. J., R. E. Jones, S. R. Plymate (1992). "The effects of sex hormone binding globulin (SHBG) on testosterone transport into the cerebrospinal fluid." J Steroid Biochem Mol Biol **42**(6): 629-635.
- Huhtaniemi, I. T., A. Tajar, D. M. Lee, T. W. O'Neill, J. D. Finn, G. Bartfai, S. Boonen, F. F. Casanueva, A. Giwercman, T. S. Han, K. Kula, F. Labrie, M. E. Lean, N. Pendleton, M. Punab, A. J. Silman, D. Vanderschueren, G. Forti, F. C. Wu (2012). "Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men." Eur J Endocrinol **166**(6): 983-991.
- Hunt, W. E., R. M. Hess (1968). "Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms." J Neurosurg **28**(1): 14-20.
- Jänne, M., H. K. Deol, S. G. Power, S. P. Yee, G. L. Hammond (1998). "Human sex hormone-binding globulin gene expression in transgenic mice." Mol Endocrinol **12**(1): 123-136.
- Javadpour, M., N. Silver (2009). "Subarachnoid haemorrhage (spontaneous aneurysmal)." BMJ Clin Evid **2009**.
- Jennett, B., M. Bond (1975). "Assessment of outcome after severe brain damage." Lancet **1**(7905): 480-484.
- Jones, R. D., T. Hugh Jones, K. S. Channer (2004). "The influence of testosterone upon vascular reactivity." Eur J Endocrinol **151**(1): 29-37.

- Kagerbauer, S. M., V. Kadera, L. M. Gordan, M. Blobner, E. Török, S. Schmid, A. H. Podtschaske, B. Jungwirth (2019). "Influence of sex and hormonal status on initial impact and neurocognitive outcome after subarachnoid haemorrhage in rats." Behav Brain Res **363**: 13-22.
- Kaleta, M., J. Oklestkova, O. Novák, M. Strnad (2021). "Analytical Methods for the Determination of Neuroactive Steroids." Biomolecules **11**(4).
- Kanceva, R., L. Stárka, L. Kancheva, M. Hill, M. Veliková, E. Havrdová (2015). "Increased serum levels of C21 steroids in female patients with multiple sclerosis." Physiol Res **64**(Suppl 2): S247-254.
- Kancheva, R., M. Hill, Z. Novák, J. Chrastina, L. Kancheva, L. Stárka (2011). "Neuroactive steroids in periphery and cerebrospinal fluid." Neuroscience **191**: 22-27.
- Kao, C. H., C. Z. Chang, Y. F. Su, Y. J. Tsai, K. P. Chang, T. K. Lin, S. L. Hwang, C. L. Lin (2013). "17 β -Estradiol attenuates secondary injury through activation of Akt signaling via estrogen receptor alpha in rat brain following subarachnoid hemorrhage." J Surg Res **183**(1): e23-30.
- Kawwass, J. F., K. M. Sanders, T. L. Loucks, L. C. Rohan, S. L. Berga (2017). "Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome." Hum Reprod **32**(7): 1450-1456.
- Khurana, V. G., L. A. Smith, T. A. Baker, D. Eguchi, T. O'Brien, Z. S. Katusic (2002). "Protective vasomotor effects of in vivo recombinant endothelial nitric oxide synthase gene expression in a canine model of cerebral vasospasm." Stroke **33**(3): 782-789.
- Krause, D. N., S. P. Duckles, D. A. Pelligrino (2006). "Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function." J Appl Physiol (1985) **101**(4): 1252-1261.
- Kumar, A., Y. Kato, M. Hayakawa, O. Junpei, T. Watabe, S. Imizu, D. Oguri, Y. Hirose (2011). "Recent advances in diagnostic approaches for sub-arachnoid hemorrhage." Asian J Neurosurg **6**(2): 94-98.
- Lin, C. L., A. S. Dumont, Y. F. Su, Z. K. Dai, J. T. Cheng, Y. J. Tsai, J. H. Huang, K. P. Chang, S. L. Hwang (2009). "Attenuation of subarachnoid hemorrhage-induced apoptotic cell death with 17 beta-estradiol. Laboratory investigation." J Neurosurg **111**(5): 1014-1022.
- Lin, C. L., A. S. Dumont, Y. F. Su, Y. J. Tsai, J. H. Huang, K. P. Chang, S. L. Hwang, A. L. Kwan, N. F. Kassell, C. H. Kao (2009). "Attenuation of cerebral vasospasm and secondary injury by 17beta-estradiol following experimental subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **110**(3): 457-461.
- Lin, C. L., A. S. Dumont, Y. J. Tsai, J. H. Huang, K. P. Chang, A. L. Kwan, Y. R. Hong, S. L. Hwang (2009). "17Beta-estradiol activates adenosine A(2a) receptor after subarachnoid hemorrhage." J Surg Res **157**(2): 208-215.
- Lin, C. L., A. S. Dumont, S. C. Wu, C. J. Wang, S. L. Hwang, Y. F. Huang, W. Y. Wong, N. F. Kassell, A. Y. Jeng, A. L. Kwan (2006). "17beta-estradiol inhibits endothelin-1 production and attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage." Exp Biol Med (Maywood) **231**(6): 1054-1057.

- Lin, C. L., H. C. Shih, A. S. Dumont, N. F. Kassell, A. S. Lieu, Y. F. Su, S. L. Hwong, C. Hsu (2006). "The effect of 17beta-estradiol in attenuating experimental subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm." J Neurosurg **104**(2): 298-304.
- Link, T. E., K. Murakami, M. Beem-Miller, B. I. Tranmer, G. C. Wellman (2008). "Oxyhemoglobin-induced expression of R-type Ca²⁺ channels in cerebral arteries." Stroke **39**(7): 2122-2128.
- Liu, R., X. Wang, Q. Liu, S. H. Yang, J. W. Simpkins (2007). "Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of 17beta-estradiol when administered after cerebral ischemia." Neurosci Lett **415**(3): 237-241.
- Liu, X., B. J. Smith, C. Chen, E. Callegari, S. L. Becker, X. Chen, J. Cianfrogna, A. C. Doran, S. D. Doran, J. P. Gibbs, N. Hosea, J. Liu, F. R. Nelson, M. A. Szewc, J. Van Deusen (2006). "Evaluation of cerebrospinal fluid concentration and plasma free concentration as a surrogate measurement for brain free concentration." Drug Metab Dispos **34**(9): 1443-1447.
- Macdonald, R. L., B. K. Weir (1994). "Cerebral vasospasm and free radicals." Free Radic Biol Med **16**(5): 633-643.
- MacKenzie, G., J. Maguire (2013). "Neurosteroids and GABAergic signaling in health and disease." Biomol Concepts **4**(1): 29-42.
- Martin, J., E. Plank, B. Jungwirth, A. Hapfelmeier, A. Podtschaske, S. M. Kagerbauer (2019). "Weak correlations between serum and cerebrospinal fluid levels of estradiol, progesterone and testosterone in males." BMC Neurosci **20**(1): 53.
- Martin, J., E. Plank, B. Ulm, J. Gempt, M. Wostrack, B. Jungwirth, S. M. Kagerbauer (2021). "Concentrations of estradiol, progesterone and testosterone in serum and cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate weakly with transcranial Doppler flow velocities." BMC Neurosci **22**(1): 29.
- Mascia, L., L. Fedorko, D. J. Stewart, F. Mohamed, K. terBrugge, V. M. Ranieri, M. C. Wallace (2001). "Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Stroke **32**(5): 1185-1190.
- Mellon, S. H., L. D. Griffin, N. A. Compagnone (2001). "Biosynthesis and action of neurosteroids." Brain Res Brain Res Rev **37**(1-3): 3-12.
- Molnár, G., Z. Kassai-Bazsa (1997). "Gonadotropin, ACTH, prolactin, sexual steroid and cortisol levels in postmenopausal women's cerebrospinal fluid (CSF)." Arch Gerontol Geriatr **24**(3): 269-280.
- Molyneux, A. J., J. Birks, A. Clarke, M. Sneade, R. S. Kerr (2015). "The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)." Lancet **385**(9969): 691-697.
- Moraga-Amaro, R., A. van Waarde, J. Doorduyn, E. F. J. de Vries (2018). "Sex steroid hormones and brain function: PET imaging as a tool for research." J Neuroendocrinol **30**(2).

Nevzati, E., M. Shafighi, K. D. Bakhtian, H. Treiber, J. Fandino, A. R. Fathi (2015). "Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells." Acta Neurochir Suppl **120**: 141-145.

O'Connor, C. A., I. Cernak, F. Johnson, R. Vink (2007). "Effects of progesterone on neurologic and morphologic outcome following diffuse traumatic brain injury in rats." Exp Neurol **205**(1): 145-153.

Pacher, P., J. S. Beckman, L. Liaudet (2007). "Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease." Physiol Rev **87**(1): 315-424.

Petridis, A. K., M. A. Kamp, J. F. Cornelius, T. Beez, K. Beseoglu, B. Turowski, H. J. Steiger (2017). "Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." Dtsch Arztebl Int **114**(13): 226-236.

Plassart-Schiess, E., E. E. Baulieu (2001). "Neurosteroids: recent findings." Brain Res Brain Res Rev **37**(1-3): 133-140.

Porcu, P., A. M. Barron, C. A. Frye, A. A. Walf, S. Y. Yang, X. Y. He, A. L. Morrow, G. C. Panzica, R. C. Melcangi (2016). "Neurosteroidogenesis Today: Novel Targets for Neuroactive Steroid Synthesis and Action and Their Relevance for Translational Research." J Neuroendocrinol **28**(2): 12351.

Purkayastha, S., F. Sorond (2012). "Transcranial Doppler ultrasound: technique and application." Semin Neurol **32**(4): 411-420.

Qu, W., Y. Cheng, W. Peng, Y. Wu, T. Rui, C. Luo, J. Zhang (2022). "Targeting iNOS Alleviates Early Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage via Promoting Ferroptosis of M1 Microglia and Reducing Neuroinflammation." Mol Neurobiol **59**(5): 3124-3139.

Ratner, B. (2009). "The correlation coefficient: Its values range between +1/-1, or do they?" Journal of Targeting, Measurement and Analysis for Marketing **17**(2): 139-142.

Reddy, D. S., W. A. Estes (2016). "Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders." Trends Pharmacol Sci **37**(7): 543-561.

Rettberg, J. R., J. Yao, R. D. Brinton (2014). "Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body." Front Neuroendocrinol **35**(1): 8-30.

Roche Diagnostics. (2020 a, 31.01.2022). "Elecsys Estradiol III." from <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/af957dd6-ef78-ec11-0f91-005056a71a5d?countryIsoCode=de> (last accessed 08.12.2022)

Roche Diagnostics. (2020 b, 19.11.2021). "Elecsys Progesterone III." from <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/6771ccd3-7748-ec11-0f91-005056a71a5d?countryIsoCode=de> (last accessed 08.12.2022)

Roche Diagnostics. (2020 c, 16.06.2021). "Elecsys Testosterone II." from <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/196a9f2b-827a-eb11-0091-005056a772fd?countryIsoCode=de> (last accessed 08.12.2022)

Roche Diagnostics. (2021). "Elecsys Progesterone III." from <https://assets.cwp.roche.com/f/94122/x/373d7454aa/progesterone-iii-factsheet.pdf> (last accessed 08.12.2022)

- Rouanet, C., G. S. Silva (2019). "Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates." *Arg Neuropsiquiatr* **77**(11): 806-814.
- Ryberg, H., P. Johansson, A. Wallin, J. F. Emilsson, E. Eriksson, J. Svensson, C. Ohlsson (2022). "Testosterone associates differently with body mass index and age in serum and cerebrospinal fluid in men." *J Intern Med* **292**(4): 684-686.
- Sadasivan, C., D. J. Fiorella, H. H. Woo, B. B. Lieber (2013). "Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology." *Ann Biomed Eng* **41**(7): 1347-1365.
- Saeed, K., M. H. Jo, J. S. Park, S. I. Alam, I. Khan, R. Ahmad, A. Khan, R. Ullah, M. O. Kim (2021). "17 β -Estradiol Abrogates Oxidative Stress and Neuroinflammation after Cortical Stab Wound Injury." *Antioxidants (Basel)* **10**(11).
- Santarsieri, M., C. Niyonkuru, E. H. McCullough, J. A. Dobos, C. E. Dixon, S. L. Berga, A. K. Wagner (2014). "Cerebrospinal fluid cortisol and progesterone profiles and outcomes prognostication after severe traumatic brain injury." *J Neurotrauma* **31**(8): 699-712.
- Schönknecht, P., M. Henze, A. Hunt, K. Klinga, U. Haberkorn, J. Schröder (2003). "Hippocampal glucose metabolism is associated with cerebrospinal fluid estrogen levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease." *Psychiatry Res* **124**(2): 125-127.
- Selles, J., N. Polini, C. Alvarez, V. Massheimer (2001). "Progesterone and 17 beta-estradiol acutely stimulate nitric oxide synthase activity in rat aorta and inhibit platelet aggregation." *Life Sci* **69**(7): 815-827.
- Sharma, D. (2020). "Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Anesthesiology* **133**(6): 1283-1305.
- Shih, H. C., C. L. Lin, T. Y. Lee, W. S. Lee, C. Hsu (2006). "17beta-Estradiol inhibits subarachnoid hemorrhage-induced inducible nitric oxide synthase gene expression by interfering with the nuclear factor kappa B transactivation." *Stroke* **37**(12): 3025-3031.
- Shih, H. C., C. L. Lin, S. C. Wu, A. L. Kwan, Y. R. Hong, S. L. Howng (2008). "Upregulation of estrogen receptor alpha and mediation of 17beta-estradiol vasoprotective effects via estrogen receptor alpha in basilar arteries in rats after experimental subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **109**(1): 92-99.
- Solár, P., A. Zamani, K. Lakatosová, M. Joukal (2022). "The blood-brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments." *Fluids Barriers CNS* **19**(1): 29.
- Tada, Y., K. Wada, K. Shimada, H. Makino, E. I. Liang, S. Murakami, M. Kudo, K. T. Kitazato, S. Nagahiro, T. Hashimoto (2014). "Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms." *Stroke* **45**(2): 579-586.
- Teasdale, G. M., C. G. Drake, W. Hunt, N. Kassell, K. Sano, B. Pertuiset, J. C. De Villiers (1988). "A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**(11): 1457.
- Tsutsui, K., K. Ukena, M. Usui, H. Sakamoto, M. Takase (2000). "Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons." *Neurosci Res* **36**(4): 261-273.
- Turan, N., R. A. Heider, D. Zaharieva, F. U. Ahmad, D. L. Barrow, G. Pradilla (2016). "Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome

of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies." Transl Stroke Res **7**(1): 12-19.

Turan, N., B. A. Miller, J. R. Huie, R. A. Heider, J. Wang, B. Wali, S. Yousuf, A. R. Ferguson, I. Sayeed, D. G. Stein, G. Pradilla (2018). "Effect of Progesterone on Cerebral Vasospasm and Neurobehavioral Outcomes in a Rodent Model of Subarachnoid Hemorrhage." World Neurosurg **110**: e150-e159.

Välämäki, V., T. Luostarinen, J. Satopää, R. Raj, J. J. Virta (2021). "Neurointensive care results and risk factors for unfavorable outcome in aneurysmatic SAH: a comparison of two age groups." Acta Neurochir (Wien) **163**(5): 1469-1478.

van Gijn, J., R. S. Kerr, G. J. Rinkel (2007). "Subarachnoid haemorrhage." Lancet **369**(9558): 306-318.

Vergouwen, M. D., M. Vermeulen, J. van Gijn, G. J. Rinkel, E. F. Wijdicks, J. P. Muizelaar, A. D. Mendelow, S. Juvela, H. Yonas, K. G. Terbrugge, R. L. Macdonald, M. N. Diringer, J. P. Broderick, J. P. Dreier, Y. B. Roos (2010). "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group." Stroke **41**(10): 2391-2395.

Vitku, J., M. Hill, L. Kolatorova, E. Kubala Havrdova, R. Kancheva (2022). "Steroid Sulfation in Neurodegenerative Diseases." Front Mol Biosci **9**: 839887.

Wang, Z., G. Zuo, X. Y. Shi, J. Zhang, Q. Fang, G. Chen (2011). "Progesterone administration modulates cortical TLR4/NF- κ B signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in male rats." Mediators Inflamm **2011**: 848309.

Wen, Y., S. Yang, R. Liu, E. Perez, K. D. Yi, P. Koulen, J. W. Simpkins (2004). "Estrogen attenuates nuclear factor-kappa B activation induced by transient cerebral ischemia." Brain Res **1008**(2): 147-154.

Wierman, M. E. (2007). "Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action." Adv Physiol Educ **31**(1): 26-33.

Wilson, M. H. (2016). "Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **36**(8): 1338-1350.

Xu, Z., Y. N. Rui, J. P. Hagan, D. H. Kim (2019). "Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms." Neuromolecular Med **21**(4): 325-343.

Yan, F., Q. Hu, J. Chen, C. Wu, C. Gu, G. Chen (2013). "Progesterone attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats." Neurosci Lett **543**: 163-167.

Yang, L., R. Zhou, Y. Tong, P. Chen, Y. Shen, S. Miao, X. Liu (2020). "Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation." Neurobiol Dis **140**: 104814.

Yang, S. H., Z. He, S. S. Wu, Y. J. He, J. Cutright, W. J. Millard, A. L. Day, J. W. Simpkins (2001). "17-beta estradiol can reduce secondary ischemic damage and mortality of subarachnoid hemorrhage." J Cereb Blood Flow Metab **21**(2): 174-181.

Yilmaz, C., K. Karali, G. Fodelianaki, A. Gravanis, T. Chavakis, I. Charalampopoulos, V. I. Alexaki (2019). "Neurosteroids as regulators of neuroinflammation." Front Neuroendocrinol **55**: 100788.

Zancan, V., S. Santagati, C. Bolego, E. Vegeto, A. Maggi, L. Puglisi (1999). "17Beta-estradiol decreases nitric oxide synthase II synthesis in vascular smooth muscle cells." Endocrinology **140**(5): 2004-2009.

Zhang, J., H. Li, Z. Xu, J. Lu, C. Cao, H. Shen, X. Li, W. You, G. Chen (2022). "Oestrogen ameliorates blood-brain barrier damage after experimental subarachnoid haemorrhage via the SHH pathway in male rats." Stroke Vasc Neurol.

Zhao, X. D., Y. T. Zhou (2011). "Effects of progesterone on intestinal inflammatory response and mucosa structure alterations following SAH in male rats." J Surg Res **171**(1): e47-53.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Circulus arteriosus willisii (A.: Arteria).....	2
Abbildung 2 Aneurysmen am Anfangsabschnitt der A. pericallosa und in der ersten Aufteilungsstelle der A. cerebri media (MCA) links	4
Abbildung 3 Synthese Neurosteroidoide	10
Abbildung 4 TCD der MCA mit Vs und Vd	16
Abbildung 5 Testprinzip ECLIA am Beispiel Progesteron	17

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung des klinischen Zustands nach Hunt und Hess und der WFNS-Klassifizierung.....	3
Tabelle 2 radiologische Einteilung mittels original Fisher Skala und modifizierter Fisher Skalierung mit Inzidenz für die DCI	3
Tabelle 3 Patientencharakteristika der Vergleichsgruppe	13
Tabelle 4 Patientencharakteristika der SAB-Gruppe	15
Tabelle 5 Klassifikation der Therapieergebnisse anhand der Glasgow Outcome Scale	16
Tabelle 6 Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe	19
Tabelle 7 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der Vergleichsgruppe	20
Tabelle 8 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der Vergleichsgruppe.....	20
Tabelle 9 Korrelationsanalyse der Konzentrationen zwischen Serum und Liquor bei der Vergleichsgruppe	21
Tabelle 10 Durchschnittsalter aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der SAB-Gruppe	21
Tabelle 11 Einteilung der SAB-Patienten nach Hunt und Hess	21
Tabelle 12 Auftreten von cerebralen Vasospasmen	22
Tabelle 13 Auftreten eines cerebralen Infarkts	22
Tabelle 14 Einteilung SAB-Patienten nach Glasgow Outcome Scale mit Verteilung in Gesamt, Männer, Frauen und nach Menopausenstatus	22
Tabelle 15 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der SAB-Gruppe	23
Tabelle 16 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen der gesamten SAB-Gruppe	24
Tabelle 17 Mittelwerte der Hormonkonzentrationen aufgeteilt nach Geschlecht und Menopausenstatus der SAB-Gruppe.....	24

Tabelle 18 Korrelation Serum/Liquor bei SAB-Patienten	24
Tabelle 19 Korrelation Serum/Liquor bei Männern	25
Tabelle 20 Korrelation Serum/Liquor bei Frauen	25
Tabelle 21 Vergleich Mittelwerte Hormonkonzentrationen Vergleichsgruppe/SAB-Gruppe mittels t-Test.....	26
Tabelle 22 Mittelwerte der maximalen TCD-Werte	26
Tabelle 23 Korrelationsanalyse zwischen den Hormonkonzentrationen und den TCD-Werten.....	27
Tabelle 24 Korrelationsanalyse zwischen den Hormonkonzentration und den TCD-Werten aufgeteilt nach prä- und postmenopausaler Frauen	27
Tabelle 25 Kruskal-Wallis-Test zwischen den Mittelwerten der Hormonkonzentrationen und den Einteilungen nach Hunt und Hess	28
Tabelle 26 Mann-Whitney-Test zwischen den Hormonkonzentrationen und dem Auftreten eines cerebralen Infarkts.....	28
Tabelle 27 Kruskal-Wallis-Test zwischen den Hormonkonzentrationen und dem Outcome nach Glasgow Outcome Scale nach 3 Monaten	29

8. Veröffentlichungen

Die Inhalte dieser Doktorarbeit wurden bereits in zwei Artikeln veröffentlicht:

MARTIN, J., PLANK, E., JUNGWIRTH, B., HAPFELMEIER, A., PODTSCHASKE, A. & KAGERBAUER, S. M. 2019. Weak correlations between serum and cerebrospinal fluid levels of estradiol, progesterone and testosterone in males. *BMC Neurosci*, 20, 53.

MARTIN, J., PLANK, E., ULM, B., GEMPT, J., WOSTRACK, M., JUNGWIRTH, B. & KAGERBAUER, S. M. 2021. Concentrations of estradiol, progesterone and testosterone in serum and cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate weakly with transcranial Doppler flow velocities. *BMC Neurosci*, 22, 29.

9. Danksagung

Besonderer Dank für das Vertrauen und die uneingeschränkte Unterstützung gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. Bettina Jungwirth für die Überlassung des Themas und die initiale Betreuung.

Herzlichen Dank auch an Frau PD Dr. med. Simone Kagerbauer für die Übernahme der Betreuung als Doktormutter und die Unterstützung bei der Fertigstellung.

Für die fachliche Unterstützung und Betreuung über die gesamte Studienzeit und darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Jan Martin.

Ebenso danke ich Dr. med. Kristina Fuest für den entscheidenden Impuls und ihr Motivationstalent.

Abschließend möchte ich mich bei allen Patienten bzw. deren Angehörigen für die Teilnahme an den Studien bedanken.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version dieser Dissertation nicht mitveröffentlicht.