

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen des intrakraniellen Druckanstieges
auf den zerebralen Stoffwechsel und das Outcome bei Patienten
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Nagel

aus Bad Segeberg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A.-S. Sarrafzadeh - Khorassani
 2. Prof. Dr. med. U. X. Kaisers
 3. Prof. Dr. med. C. Thomé

Datum der Promotion: 04. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

Gegenstand der Publikationsdissertation	2
Abstract	3
Einleitung und Zielsetzung	5
Methoden.....	7
Patienten	7
Mikrodialyse.....	7
Messung des intrakraniellen Druckes.....	8
Dekompressive Kraniektomie	9
¹⁸ F-Fluoromisonidazol-PET und Perfusions-CT.....	9
Datenanalyse	10
Ergebnisse	11
Intrakranieller Druckanstieg und zerebraler Metabolismus	11
Dekompressive Kraniektomie	12
Outcome	12
¹⁸ F-FMISO-Uptake und zerebraler Metabolismus	13
Diskussion	17
Intrakranieller Druckanstieg und zerebraler Metabolismus	17
Dekompressive Kraniektomie	18
¹⁸ F-FMISO-Uptake und zerebraler Metabolismus	18
Abkürzungsverzeichnis.....	20
Literaturverzeichnis.....	21
Anteilerklärung.....	25
Selbständigkeitserklärung	26
Lebenslauf	27
Danksagung.....	28

Gegenstand der Publikationsdissertation

Dieser Publikationsdissertation liegen folgende Veröffentlichungen zugrunde, die im weiteren Verlauf als P1 bis P3 zitiert werden:

- P1** Nagel A, Graetz D, Schink T, Frieler K, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. J Neurosurg. 2009;111(1):94-101. [IF: 2,124]
- P2** Nagel A, Graetz D, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relation to cerebral perfusion pressure and metabolism. Neurocrit Care. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print] [IF: 1,703]
- P3** Sarrafzadeh A, Nagel A, Czabanka M, Dennecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with ¹⁸F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2009 Sep 23. [Epub ahead of print] [IF: 5,741]

Abstract

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit einer Vielzahl von sekundären Komplikationen behaftet und folglich eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose.

Neben den Vasospasmus-assoziierten Defiziten gilt ein therapierefraktärer Anstieg des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP) ≥ 20 mmHg als ernstzunehmende Komplikation. Im Gegensatz zu dem chirurgisch mittels Liquordrainage leicht therapierbaren Hydrocephalus als Ursache einer intrakraniellen Hypertension (ICP ≥ 20 mmHg) sind Vasospasmus-assoziierte zerebrale Infarkte mit Begleitödem mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Diese Infarkte manifestieren sich häufig klinisch als verzögertes neurologisches Defizit (delayed ischemic neurological deficit, DIND). Patienten mit bereits akuten fokalen neurologischen Defiziten bei Aufnahme (acute focal neurological deficit, AFND) haben ebenfalls ein hohes Risiko für das Auftreten zerebraler Infarkte. Das Auftreten eines DIND bzw. AFND ist mit charakteristischen Veränderungen des Hirnstoffwechsels assoziiert. Die Auswirkungen einer intrakraniellen Hypertension auf den Hirnstoffwechsel sind hingegen bei SAB-Patienten unbekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit der Methode der zerebralen Mikrodialyse, einem mittlerweile weltweit etablierten, bettseitigen Neuromonitoring-Verfahren zur Überwachung des Hirnstoffwechsels, der zeitliche Verlauf sowie Veränderungen des zerebralen Metabolismus in Bezug auf eine intrakranielle Hypertension bei SAB-Patienten analysiert. Zusätzlich untersuchten wir die Auswirkungen von ICP-Anstiegen auf das klinisch-neurologische Endergebnis (Outcome) der SAB-Patienten.

Prinzipiell gilt ein ICP ≥ 20 mmHg als starker Prädiktor für Mortalität und ist mit einem ungünstigen Outcome bei SAB-Patienten assoziiert. Patienten mit intrakranieller Hypertension wiesen im Vergleich zu Patienten mit normalen ICP-Werten stets pathologische Werte des zerebralen Stoffwechsels auf. Im Einzelnen reflektiert ein Lactat/Pyruvat-Quotient (L/P-Quotient) > 25 eine anaerobe Stoffwechsellage, während Glycerolkonzentrationen > 80 $\mu\text{mol/l}$ als Zeichen eines vermehrten Zelluntergangs gelten. Glutamatwerte > 10 $\mu\text{mol/l}$ können einerseits Ausdruck einer Ischämie sein, andererseits durch ihre exzitotoxische Wirkung einen primär schädigenden Einfluss auf das Hirngewebe haben.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich an den Tagen 5 bis 7 nach SAB Anstiege der Glycerol- und Glutamatspiegel; diese könnten auf eine sekundäre Ödembildung und/oder Ischämie hinweisen. Im Hinblick auf die dekompressive Kraniektomie - eine der letzten Therapieoptionen einer refraktären intrakraniellen Hypertension - zeigte sich, dass Glycerol, Glutamat und der L/P-Quotient jeweils die definierten Schwellenwerte einer metabolischen Krise

40 (25 - 48) Stunden vor einem refraktärem ICP-Anstieg überschritten hatten, der sich durchschnittlich 4,2 (1 - 10) Stunden vor der dekompressiven Kraniektomie entwickelte.

Diese Konstellation als Hinweis auf den Schweregrad der Zellschädigung könnte bei der Entscheidung für eine operative Entlastung, insbesondere bei der Festlegung des richtigen Zeitpunktes, hilfreich sein. Mittels einer individualisierten ICP-, CPP- (cerebral perfusion pressure) und stoffwechelorientierten Therapie könnte zukünftig ein sekundärer Hirnschaden durch eine refraktäre, intrakranielle Hypertension vermieden und dadurch die Prognose von Patienten nach SAB verbessert werden.

Einleitung und Zielsetzung

Ursache der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) ist die spontane Ruptur eines intrazerebral gelegenen Aneurysmas. In den meisten Fällen sind die Gefäße des Circulus arteriosus cerebri betroffen; v. a. das anteriore Stromgebiet mit Aneurysmata der Arteria cerebri anterior und der Arteria communicans anterior (40 %) gilt als Prädilektionsstelle [1].

Die jährliche Inzidenz der aneurysmatischen SAB liegt bei 6 bis 8 Fällen pro 100.000 Personen in Westeuropa und Nordamerika. Die höchsten Raten finden sich in Finnland und Japan mit ca. 20 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner [2-4]. Verglichen mit der männlichen Bevölkerung haben Frauen ab dem 50. Lebensjahr ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer SAB [1,5]. Der durchschnittliche Altersgipfel der SAB liegt zwischen der 5. und 7. Lebensdekade. Nicht selten sind jedoch auch Patienten unter 40 Jahren betroffen [6].

Obwohl sich die Verbesserung des diagnostischen und therapeutischen Spektrums in den letzten Jahren positiv auf den klinischen Verlauf der Patienten ausgewirkt hat, liegt die Mortalitätsrate noch immer bei ca. 60 % [7] - insbesondere bei einer hochgradigen SAB (WFNS-Grad 4 - 5, Graduierung nach der World Federation of Neurological Surgeons) [8].

Dies liegt nicht zuletzt an zahlreichen sekundären Komplikationen, die mit einer SAB einhergehen [9-11]. Insbesondere ein therapierefraktärer Anstieg des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP) ≥ 20 mmHg, wie er bei ca. 50 % aller SAB-Patienten vorliegt, erhöht das Risiko einer dauerhaften Schädigung signifikant [12].

Ein ICP-Anstieg nach SAB wird u. a. dem Blutvolumen im Subarachnoidalraum und einer Liquorabflussstörung zugeschrieben. Auch eine diffuse Vasoparalyse und eine distale Arterioldilatation können eine intrakranielle Hypertension begünstigen [12]. Insbesondere Vasospasmus-assoziierte zerebrale Infarkte sind häufig von einem massiven Hirnödem begleitet [13]. Diese entstehen in Folge einer Ischämie aufgrund einer arteriellen Gefäßverengung, die sich klinisch als verzögertes neurologisches Defizit (delayed ischemic neurological deficit, DIND) manifestieren kann. Auch Patienten mit bereits akut fokalen neurologischen Defiziten bei Aufnahme (acute focal neurological deficit, AFND), z.B. aufgrund einer die SAB begleitenden intrazerebralen Blutung, haben ein hohes Risiko für das Auftreten zerebraler Infarkte [14]. Das Auftreten eines DIND bzw. AFND ist mit charakteristischen Veränderungen des Hirnstoffwechsels assoziiert [15]. Nach Überwachung des zerebralen Stoffwechsels mittels Mikrodialyse-Technik konnten kritische Grenzwerte als Zeichen einer sog. metabolischen Krise bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) definiert werden (Lactat/Pyruvat-Quotient > 25 , Glycerol > 80 $\mu\text{mol/l}$ und Glutamat > 10 $\mu\text{mol/l}$) [16,17].

Mit dem Ziel einer adäquaten, intrazerebralen Drucksenkung wurden die Patienten stufenweise wie folgt behandelt: Gabe von hyperosmolaren Substanzen, moderate und/oder forcierte Hyperventilation und Barbiturat-Koma sowie Durchführung einer dekompressiven Kraniektomie [18].

Vorausgegangene Studien zeigten, dass eine intrakranielle Hypertension nicht nur mit dem Auftreten eines DIND, sondern auch mit Veränderungen des zerebralen Perfusionsdrucks (cerebral perfusion pressure, CPP) und einer Beeinträchtigung des zerebralen Stoffwechsels mit hohen Spiegeln exzitotoxischer Mediatoren einhergeht [19-21]. Unter anderem wird aktuell eine durch den Neurotransmitter Glutamat vermittelte Exzitotoxizität als Ursache für die Entstehung eines Hirnödems diskutiert [22,23].

Unter Anwendung der zerebralen Mikrodialyse-Technik, die eine Analyse von Metaboliten und Neurotransmittern in der Extrazellulärflüssigkeit im vaskulären Territorium des Aneurysmas ermöglicht, sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Welche Auswirkungen hat ein intrakranieller Druckanstieg ≥ 20 mmHg auf den zerebralen Stoffwechsel und das klinisch-neurologische Outcome bei SAB-Patienten? Geht dem sekundären ICP-Anstieg eine Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration voraus?
- 2) Sind die Veränderungen des Hirnstoffwechsels ein mögliches Entscheidungskriterium für den optimalen Zeitpunkt einer dekompressiven Kraniektomie?
- 3) Sind erhöhte extrazelluläre Glutamatspiegel in hypoxischem, aber noch vitalem Hirnparenchym mit einer vermehrten intrazellulären Aufnahme von ^{18}F -Fluoromisonidazol assoziiert (dargestellt mittels Positronen-Emissions-Tomographie, PET)?

Methoden

Patienten

Die vorliegenden Veröffentlichungen (P1-3) sind im Rahmen einer fortlaufenden prospektiven Studie zur Überwachung des zerebralen Hirnstoffwechsels mittels Mikrodialysetechnik (MD) bei SAB-Patienten entstanden.

Die Studien folgten der Deklaration von Helsinki und wurden durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Die Einwilligungserklärung der Patienten oder ihrer nächsten Verwandten lag stets vor.

Es galten folgende Einschlusskriterien: 1) Darstellung einer Subarachnoidalblutung in der kraniellen Computertomographie (CT); 2) Nachweis eines intrakraniellen Aneurysmas mittels digitaler Subtraktionsangiographie; 3) Chirurgische Versorgung des Aneurysmas (Clipping) mit intraoperativer Insertion eines Mikrodialyse-Katheters oder 4) endovaskuläre Therapie eines Aneurysmas des anterioren Stromgebietes mit Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage, deren Bohrloch eine zeitgleiche Einbringung des MD-Katheters erlaubte. Hämodynamisch instabile Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten, die bei Aufnahme fixierte und dilatierte Pupillen aufwiesen bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden verstarben.

Der klinische Schweregrad der SAB-Patienten wurde mittels WFNS- und Fisher-Grad (Ausmaß der Blutung im CT) ermittelt [8,24]. Zur Beurteilung des neurologischen Outcome nach 3, 6 und 12 Monaten diente die Glasgow Outcome Scale (GOS) [25].

Mikrodialyse

Die zerebrale Mikrodialyse ist ein seit zehn Jahren – mittlerweile weltweit – etabliertes Neuro-Monitoring-Verfahren zur quantitativen Messung von Stoffwechselfparametern in der zerebralen Extrazellulärflüssigkeit bei Patienten mit zerebralen Läsionen [15,26-28].

Unmittelbar nach Ausschalten (Clipping) des Aneurysmas erfolgte die Insertion eines Mikrodialysekatheters (CMA Microdialysis, Solna, Schweden, Länge: 10 mm) in das Hirnparenchym in direkter Lagebeziehung zum vaskulären Territorium des Aneurysmas. Die korrekte Positionierung des Katheters wurde mittels postoperativer Computertomographie überprüft.

Im Anschluss wurde der zuführende Schenkel des doppellumigen Katheters an eine Pumpe (CMA Microdialysis, Solna, Schweden) angeschlossen und mit steriler Ringerlösung bei einer

Durchflussrate von 0,3 µl pro Minute perfundiert. An einer semipermeablen Membran (20.000 bzw. 100.000 kD Porengröße) der Katheterspitze fand ein osmotischer Konzentrationsausgleich zwischen den Substanzen in der Extrazellulärflüssigkeit und der Perfusionslösung statt [29,30]. Am abführenden Schenkel wurde das Perfusat in sog. Microvials gewonnen und stündlich, photometrisch enzymkinetisch (CMA 600, CMA Microdialysis, Solna, Schweden) am Patientenbett analysiert (Recovery rate ca. 0,65 - 0,72) [30].

Im Einzelnen wurden folgende Parameter untersucht: 1) Glucose als Hauptsubstrat des zerebralen Energiestoffwechsels; 2) Pyruvat und 3) Lactat als Indikatoren für eine aerobe bzw. anaerobe Glycolyse in Abhängigkeit vom zerebralen Sauerstoffangebot, wobei der Lactat/Pyruvat-Quotient > 25 für eine anaerobe Stoffwechsellage spricht; 4) Glycerol (physiologischer Bestandteil der Zellmembran) als Marker für einen vermehrten Zellschaden bzw. -untergang ($> 80 \mu\text{mol/l}$), u. a. abhängig vom zerebralen Redoxstatus; 5) Glutamat (exzitatorischer Transmitter) $> 10 \mu\text{mol/l}$ als ein mögliches Maß für ischämisch-bedingte Zelltoxizität und ein zerebrales Energiedefizit (Störung des energieabhängigen Glutamat-Reuptakes in Astrozyten und Neuronen) [15,27,31,32].

Messung des intrakraniellen Druckes

Komatöse SAB-Patienten erhielten eine externe Ventrikeldrainage (EVD) oder, bei Hinweis auf ein stark komprimiertes bzw. nicht erkennbares Ventrikelsystem im CT, eine intraparenchymale Messsonde (Camino; Codman[®], Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA), wobei letztere eine kontinuierliche ICP-Messung zulässt.

Es wurden Daten von konsekutiven SAB-Patienten mit einem vollständigen Mikrodialyse-Monitoring von mindestens sieben Tagen nach Blutung ausgewertet. Basierend auf einer Druckmessung von ebenfalls mindestens sieben Tagen nach Initialereignis erfolgte eine Einteilung der Patienten in eine high ICP group (ICP ≥ 20 mmHg für ≥ 6 Stunden pro Tag; n = 18) und eine low ICP group (ICP < 20 mmHg; n = 164). Wache Patienten ohne Indikation für eine Hirndruckmessung bzw. -entlastung mittels Drainage wurden zu der low ICP group gezählt.

Die Therapie der intrakraniellen Hypertension erfolgte in Anlehnung an die American Association of Neurological Surgeons mittels externer Liquordrainage, Mannitol-Boli (0,5 - 1 g/kg Körpergewicht über 20 Minuten) und moderater Hyperventilation (30 - 35 mmHg CO₂- Partialdruck) [18]. Im Falle eines weiterhin therapierefraktären Druckanstiegs wurde ein Barbituratcoma induziert (kontrolliert durch ein Burst-Suppression-Muster im Elektroenzephalogramm). Als letzte Therapieoption galt die dekompressive Kraniektomie.

Dekompressive Kraniektomie

Kam es trotz Therapie mit kolloidal und nicht-kolloidalen Volumenersatzmitteln, Blutprodukten und Katecholaminen zu einer Dekompensation des ICP und/oder zeigten sich erste Zeichen einer Herniation (Pupillendilatation), wurde die die Indikation zur dekompressiven Kraniektomie gestellt; ebenso bei Nachweis eines raumfordernden Infarktes im CT unabhängig vom Stadium der vorausgegangenen Therapie.

Das operative Vorgehen einer uni- bzw. bilateralen dekompressiven Kraniektomie gestaltete sich wie folgt: Nach Hautschnitt und Durchtrennung des Temporalmuskels wurde ein mindestens 10 - 12 cm durchmessender Knochendeckel, bestehend aus Anteilen des Os frontale, parietale und temporale, entfernt. Anschließend erfolgten die in der Regel kreuzförmige Eröffnung der Dura mater und die zirkuläre Fixierung dieser mit Durahochnähten am Knochenrand und Temporalmuskel. Zur Deckung des Knochendefekts wurde entweder Periost oder, bei größeren Defekten, wasserundurchlässiges Duraersatzmaterial verwendet. Zuletzt wurde der Temporalmuskel locker über der Duraplastik positioniert und die Haut verschlossen.

Die Auswirkungen einer dekompressiven Kraniektomie (DC) auf den zerebralen Stoffwechsel und das Outcome wurden innerhalb der high ICP group untersucht (P2: n = 18): Sieben Patienten mit DC (decomp group) im Vergleich zu elf Patienten ohne DC (non-decomp group). Als Referenzgruppe für den zerebralen Stoffwechsel galten Patienten ohne intrakranielle Hypertension (n = 89).

¹⁸F-Fluoromisonidazol-PET und Perfusions-CT

¹⁸F-Fluoromisonidazol (FMISO) gilt nach aktueller Studienlage als hervorragendes Mittel zur Darstellung einer sog. Penumbra [33-35]. Diese Zellregion befindet sich meist zirkulär am Rand eines zerebralen Infarktes und zeichnet sich durch einen hypoxischen Zustand aus, welcher allerdings im Gegensatz zum Infarktzentrum noch potenziell reversibel ist.

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft gelangt das ¹⁸F-Fluoromisonidazol (Nitroimidazol-Derivat) in die Zelle, wird dort zu einem Radikal-Anion reduziert und nur bei ausreichendem intrazellulärem Sauerstoffangebot oxygeniert, so dass es die Zelle wieder verlassen kann. Konsequenterweise reichert sich das FMISO-Anion bei hypoxischen Zuständen in der Zelle an und ist sowohl qualitativ als auch quantitativ erfassbar.

In der kritischen Phase eines möglichen Vasospasmus (Tag 4 - 8 nach Blutung) wurden die zerebrale Perfusion (regional cerebral blood flow, rCBF), die Ausdehnung einer Hypoxiezone bzw. Penumbra im Hirnparenchym und die zerebrale Stoffwechsellage (insbesondere die

Glutamatkonzentration) bei sieben SAB-Patienten verglichen (P3). Der rCBF wurde mittels Perfusions-CT gemessen.

Zwei Stunden nach intravenöser Applikation des FMISO in einer Dosis von 0,05 mCi/kg wurden die PET/CT-Aufnahmen mittels BiographTM 16 Scanner (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) im Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Campus Virchow Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Zum quantitativen Nachweis einer FMISO-Anreicherung auf der läsierten im Vergleich zur gesunden Seite wurde anschließend auf dem CT-Scan um die MD-Katheterspitze eine 1,5 cm durchmessende, zirkuläre Region (region of interest, ROI) markiert und auf die kontralaterale Seite projiziert.

Ein Volume of Interest (VOI) von 2,65 ml ermöglichte die Messung des rCBF an exakt gleicher Stelle der ROI (n = 5).

Datenanalyse

Die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin unterstützt. (P1)

Die Analyse normalverteilter Variablen erfolgte mittels T-Test; die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Nicht-normalverteilte, metrische Variablen wurden mittels Mann-Whitney U-Test ausgewertet und sind als Median und Quartile angegeben. Der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test (bei < 5 Beobachtungen) wurden beim Vorliegen von ordinalen bzw. nominalen Daten herangezogen.

Gruppenvergleiche des zeitlichen Verlaufs der Mikrodialyse-Parameter (high und low ICP group bzw. decomp und non-decomp group, P1 und P2) wurden mit der nicht-parametrischen 1-faktoriellen Analyse mit Messwiederholungen durchgeführt [36]. Zusätzlich fand eine 2-faktorielle Analyse (mit WFNS-Grad und Alter als Confounder) Anwendung, um den Einfluss von hohen ICP-Werten auf die Stoffwechselfparameter zu untersuchen. (P1) Die ordinale logistische Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der MD- und ICP-Werte erlaubte eine Aussage über das Outcome der Patientengruppen [37].

Grundsätzlich erfolgte die Datenerfassung und -auswertung mittels SPSS- und SAS-Software (SPSS[®], Version 14.0 und 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA; SAS[®], Version 8.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Als statistisch signifikant galten P-Werte $< 0,05$.

Ergebnisse

Intrakranieller Druckanstieg und zerebraler Metabolismus

Von den insgesamt 182 beobachteten SAB-Patienten entwickelten 18 einen ICP-Anstieg ≥ 20 mmHg über einen Zeitraum ≥ 6 Stunden. Erwartungsgemäß hatten diese Patienten im Vergleich mit der low ICP group von Tag 1 bis 7 nach Blutung signifikant höhere ICP-Werte

(Abbildung 1). SAB-Patienten mit einem intrakraniellen Hochdruck zeigten pathologische Werte des zerebralen Stoffwechsels mit L/P-Quotient > 25 , Glycerol > 80 $\mu\text{mol/L}$ und Glutamat > 10 $\mu\text{mol/l}$ (Abbildung 1) [17]: Über den gesamten Monitoring-Zeitraum waren zum einen der L/P-Quotient als Marker eines anaeroben Stoffwechsels, zum anderen Glycerol als Zeichen der Zelldegradation erhöht ($P < 0,001$ bzw. $P = 0,004$). Die zerebrale Glucose hingegen war bei SAB-Patienten mit intrakraniellen Hochdruck signifikant erniedrigt ($P < 0,039$). Hohe extrazelluläre Glutamatwerte waren mit einem intrakraniellen Hochdruck assoziiert ($P = 0,045$).

Während das Glutamat in der low ICP group von Tag 4 bis 7 signifikant sank ($P = 0,014$), stieg es in diesem Zeitraum in der high ICP group an. Sowohl Glycerol als auch Glutamat erreichten ihren höchsten Wert an Tag 1 nach Initialereignis (wahrscheinlich beeinflusst durch den Schweregrad der Blutung) und sanken dann im weiteren Verlauf ab, um an Tag 5 bis 7 wieder anzusteigen als mögliche Folge einer sekundären Ödembildung und/oder Ischämie.

Zur Klärung, ob schon vor einem ICP-Anstieg eine Störung des zerebralen Stoffwechsels vorlag, wurden die MD-Parameter sechs Stunden vor und zum Zeitpunkt des ICP-Anstiegs betrachtet. Es zeigte sich, dass bei 83 % der Patienten in der high ICP group ein gestörter Metabolismus bereits vor dem ersten ICP-Anstieg zu finden war.

Sechs Stunden nach einem ICP-Anstieg war in 93 % der Fälle das Glycerol von bereits initial pathologischen Werten ($231,7 \pm 150,0$ $\mu\text{mol/l}$) signifikant auf $322,4 \pm 264,7$ $\mu\text{mol/l}$ gestiegen ($P = 0,029$), während die Glutamatwerte im Vergleich konstant hoch blieben ($73,5 \pm 135,9$ bzw. $54,3 \pm 72,3$ $\mu\text{mol/l}$).

Um als Ursache einen potentiell senkenden Barbiturateffekt auf das Glutamat auszuschließen, wurden Glutamatwerte zwei Stunden vor und nach Barbituratgabe bei elf Patienten der high ICP group analysiert. Obwohl die Werte sanken (von zwei Stunden vor Therapie $48,9 \pm 65,7$ $\mu\text{mol/l}$ auf $29,1 \pm 33,7$ $\mu\text{mol/l}$ zwei Stunden nach Beginn), konnte kein signifikanter Einfluss der Therapie auf das extrazelluläre Glutamat festgestellt werden ($P = 0,207$).

Dekompressive Kraniektomie

Bei sieben SAB-Patienten bestand die Indikation zu einer dekompressiven Kraniektomie (DC); im Median war dies an Tag 4 (2 - 6). Zwei der sieben Patienten entwickelten innerhalb von 48 Stunden nach Initialereignis einen massiven Hirndruckanstieg, so dass eine sehr frühe Entlastung durch DC unvermeidbar war.

Kurzfristig (d. h. wenige Stunden nach DC) konnte eine signifikante Senkung des Hirndrucks bei sechs von sieben Patienten erreicht werden: Der ICP-Ausgangswert von im Median 36 mmHg (30 - 46 mmHg) lag nach der Intervention bei 11 mmHg (5 - 13 mmHg; $P < 0,001$). Innerhalb von 24 Stunden nach DC erlitten jedoch drei Patienten einen sekundären Anstieg des ICP mit Werten von über 30 mmHg und verstarben schließlich. Unter ihnen die zwei sehr früh dekomprimierten Patienten.

Eine Analyse des zerebralen Stoffwechsels 72 Stunden vor und nach der dekompressiven Kraniektomie zeigte folgende Ergebnisse (Abbildung 2): Die Glycerolwerte waren initial hoch und sanken von $308,2 \pm 175,7 \mu\text{mol/l}$ auf $243,6 \pm 202,0 \mu\text{mol/l}$ ($P < 0,01$). Der L/P-Quotient hingegen stieg vor der DC an (Tag 1 - 3; $P < 0,01$) und blieb nach der DC auf einem konstanten Niveau. Das Glutamat zeigte ähnlich wie das Glycerol deutlich pathologische Werte vor der DC ($37,55 \pm 3,37 \mu\text{mol/l}$) und stieg am zweiten Tag post DC auf Werte von $85,72 \pm 8,6 \mu\text{mol/l}$ - am ehesten zurückzuführen auf das operative Geschehen.

Um das zeitliche Verhältnis zwischen zerebralem Stoffwechsel und refraktärem intrakraniellen Hochdruck zu beleuchten, wurden 72 Stunden vor DC die MD-Parameter auf Zeichen einer metabolischen Krise (nach Vespa et al. L/P-Quotient > 25 , Glycerol $> 80 \mu\text{mol/l}$, Glutamat $> 10 \mu\text{mol/l}$) untersucht [27]. Dabei zeigte sich in fünf von sieben Fällen, dass Glycerol, Glutamat und der L/P-Quotient jeweils ihre Schwellenwerte einer metabolischen Krise im Median 40 Stunden (25 - 48 h) vor einem refraktärem ICP überschritten hatten, der 4,2 Stunden (1 - 10 h) vor DC bestand.

Outcome

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit einer intrakraniellen Hypertension ein signifikant schlechteres Outcome als Patienten mit normalen ICP-Werten ($P < 0,001$). Innerhalb eines Jahres verstarben 13 von 18 Patienten der high ICP group (Hirnödem und Infarkt: $n = 10$, sekundäre Blutungen: $n = 1$, extrakranielle Ursache: $n = 2$). Von sieben SAB-Patienten mit dekompressiver Kraniektomie überlebten nur zwei. Bei vier Patienten war die Druckentlastung nur vorübergehend; im Verlauf entwickelten sie massive Hirnödem mit letalem Ausgang. Ein

weiterer Patient verstarb ein Jahr nach Klinikaufenthalt an den Folgen einer gastrointestinalen Blutung.

Eine multivariate ordinale Regressionsanalyse unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Alter, Geschlecht, WFNS- und Fisher-Grad, MD-Parameter) zeigte, dass ein ICP ≥ 20 mmHg statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das 12-Monats-Outcome (GOS₁₂) hatte (P = 0,001).

Ähnlich verhielt es sich mit dem Neurotransmitter Glutamat (P = 0,012) und dem L/P-Quotienten (P = 0,028), sowie dem Alter (P < 0,001) und dem Fisher-Grad (P = 0,001).

Gleichzeitig war ein ICP ≥ 20 mmHg der stärkste Prädiktor für Mortalität (Odds Ratio, OR = 24,6; P < 0,001), gefolgt vom Fisher-Grad (OR = 8,8; P = 0,05), Glutamat (OR = 1,0; P = 0,045) und dem L/P-Quotient (OR = 1,0; P = 0,043).

¹⁸F-FMISO-Uptake und zerebraler Metabolismus

Bei asymptomatischen SAB-Patienten war keine FMISO-Anreicherung zu verzeichnen. Extrazelluläre Glutamatwerte bewegten sich hier im Normbereich (< 10 μ mol/l). Im Gegensatz hierzu zeigten symptomatische SAB-Patienten (AFND: n = 3, DIND: n = 1) signifikant höhere Werte (Abbildung 3). Ein ¹⁸F-FMISO-Uptake (Abbildung 4) in bzw. nahe dem MD-ROI (n = 3) war ebenso mit erhöhten Glutamatwerten assoziiert (Abbildung 3). Interessanterweise blieben die Parameter des Energiestoffwechsels stets in einem physiologischen Bereich und zeigten keine anaerobe Stoffwechsellaage in der Hypoxie-Region mit vermehrtem ¹⁸F-FMISO-Uptake an, was dafür sprechen kann, dass eine kompensierte Stoffwechsellaage mit noch reversibler Zellschädigung vorliegt.

Eine Korrelation zwischen rCBF und ¹⁸F-FMISO-Uptake konnte bei diesem kleinen Patientenkollektiv (n = 7) nicht beobachtet werden.

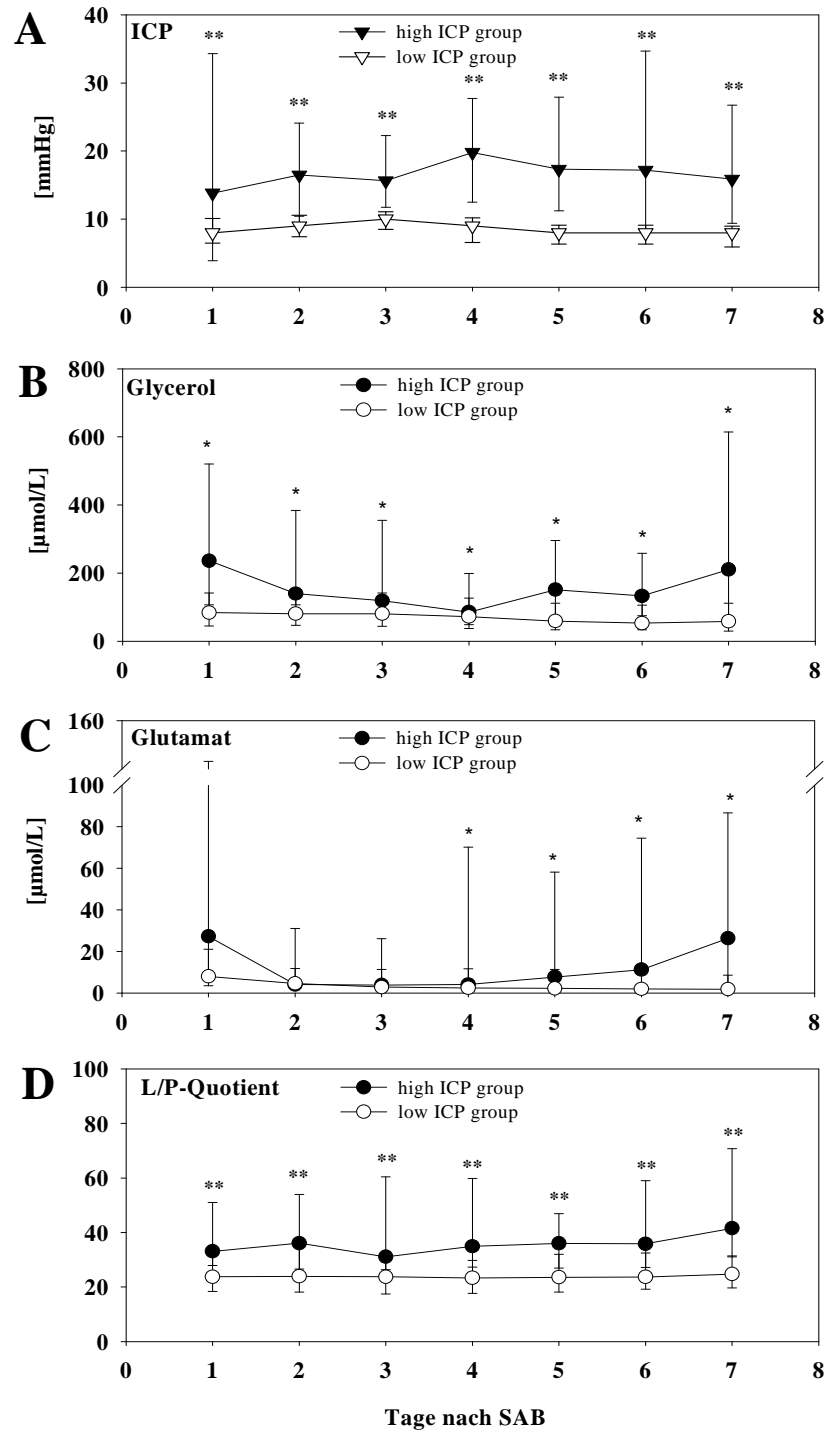


Abbildung 1. Verlauf von ICP (intracranial pressure) und zerebralen Stoffwechselfparametern bei Patienten mit und ohne intrakranielle Hypertension (Median und Quartile der Tagesmediane Tag 1 - 7 nach Blutung). * kennzeichnet signifikante ($P < 0,05$) bzw. ** hochsignifikante ($P < 0,001$) Unterschiede zwischen high und low ICP group.

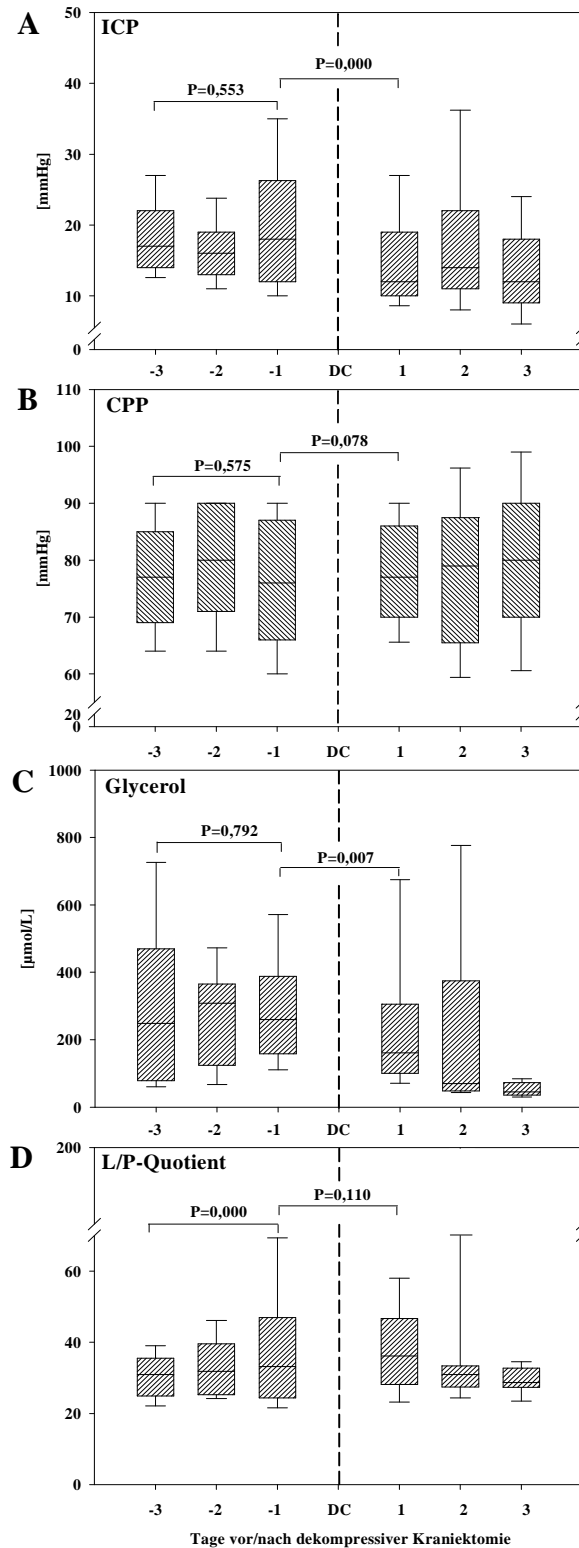


Abbildung 2. Verlauf der Tagesmediane von ICP (intracranial pressure), CPP (cerebral perfusion pressure) und zerebralem Stoffwechsel (Glycerol und Lactat/Pyruvat-Quotient) 72 Stunden vor und nach dekompressiver Kraniektomie (DC). $P < 0,05$ gelten als statistisch signifikant.

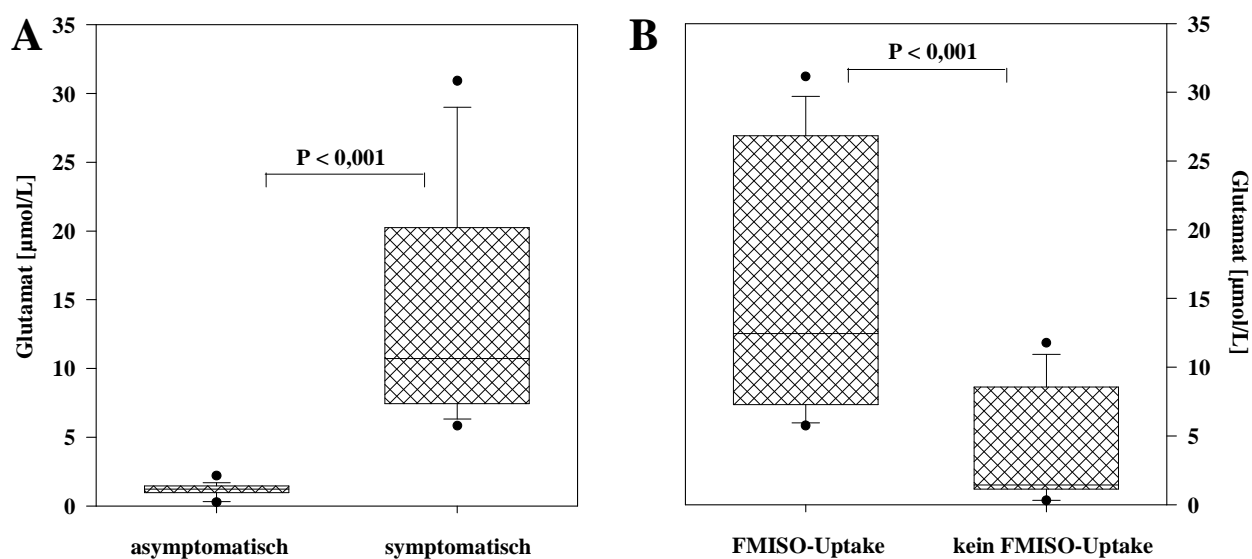


Abbildung 3. Glutamatkonzentrationen bei SAB-Patienten im Verhältnis zur Klinik (A) und ^{18}F -Fluoromisonidazol-Anreicherung (B). Dargestellt sind Mediane (Quartile) der 24 Stunden-Werte am PET-Tag. $P < 0,001$ gelten als statistisch hochsignifikant.

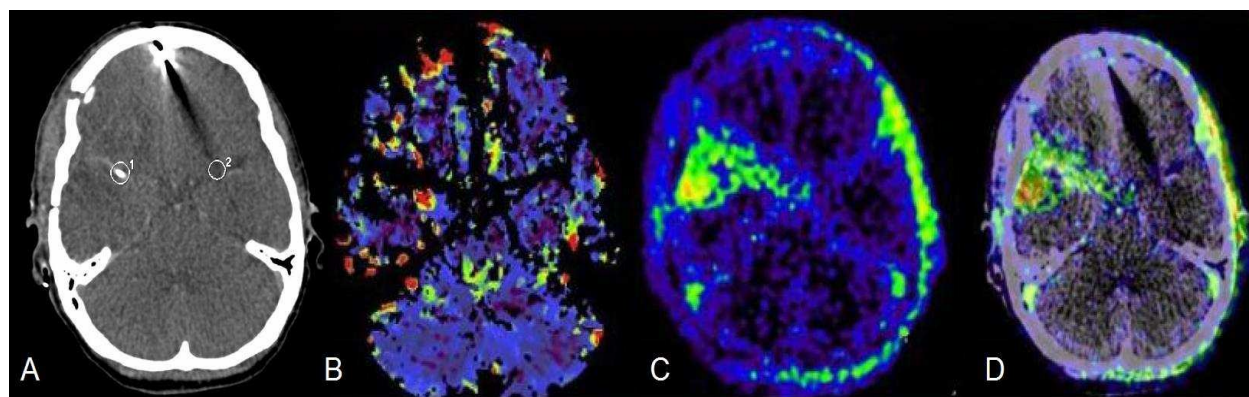


Abbildung 4. Fallbeispiel einer symptomatischen Patientin (49 Jahre alt, WFNS-Grad 3, Aneurysma der rechten A. cerebri media). Eine ^{18}F -Fluoromisonidazol-Anreicherung ist im vaskulären Territorium des Aneurysmas sichtbar (C und D). Die rCBF-Geschwindigkeiten (B) betragen 28,4 ml/100g/min links und 22,6 ml/100g/min rechts. MD-Werte zum Zeitpunkt des PETs: Glutamat 20,7 µmol/l, Glycerol 28,5 µmol/l, L/P-Quotient 29,3. Auf dem CT-Scan (A) ist der MD-Katheter in der rechten Hemisphäre erkennbar (ROI 1).

Diskussion

Intrakranieller Druckanstieg und zerebraler Metabolismus

In den vorliegenden Studien (P1 und P2) bestätigte sich ein anhaltender intrakranieller Druckanstieg als ernstzunehmende und schwer therapierbare Komplikation nach einer SAB. Des Weiteren war ein ICP ≥ 20 mmHg ein starker Prädiktor für Mortalität und mit einem schlechten klinischen Outcome der Patienten assoziiert.

Bei nahezu allen Patienten konnte eine Beeinträchtigung des zerebralen Stoffwechsels vor ICP-Anstieg mittels MD-Technik gemessen werden. Insbesondere die Glutamat- und Glycerolspiegel stiegen im Beobachtungszeitraum weiter an - möglicherweise auf eine sekundäre Schädigung hinweisend. Interessanterweise konnte in diesem Zusammenhang bisher nur bei Patienten nach SHT ein konsekutiver ICP-Anstieg aufgrund sekundär erhöhter, extrazellulärer Glutamatkonzentrationen nachgewiesen werden [38]. Aufgrund der Tatsache, dass lediglich drei Patienten in der high ICP group ein DIND entwickelten, ist eine Vasospasmus-induzierte Ischämie als Ursache für die vermehrte Glutamatfreisetzung nahezu ausgeschlossen.

Vielmehr liegt der Verdacht nahe, dass das Glutamat per se aufgrund eines exzitotoxischen Wirkmechanismus einen Einfluss auf die Ödembildung mit Folge eines sekundären ICP-Anstieges hat [22]. Andererseits lässt sich eine evtl. Beeinflussung der Glutamatkonzentration durch eine durch kontrollierte Hyperventilation induzierte Vasokonstriktion mit Gefahr der Ischämie im Rahmen der Hochdrucktherapie nicht ausschließen [39].

Bei Patienten nach SHT erwies sich die Mikrodialyse als eine sehr gute Methode, um SHT-induzierte Schädigungen auf molekularer Ebene nachzuweisen - auch vor einem ICP-Anstieg und bevor ein niedriger zerebraler Perfusionsdruck messbar war [16].

Im Detail war bei 89 % der SHT-Patienten ein abnormer L/P-Quotient (> 25) Prädiktor eines ICP-Anstiegs [16]. Im Gegensatz zu Belli et al. lag in der vorliegenden Arbeit der L/P-Quotient bei den SAB-Patienten zwar im pathologischen Bereich [17], blieb aber vor und während der intrakraniellen Hypertension konstant. Stattdessen beobachteten wir einen Kurzzeit-Effekt des ICP auf initial pathologisch erhöhte Glycerolkonzentrationen, die während der intrakraniellen Hypertension noch stärker anstiegen (93 % der Fälle). Nach Clausen et al. sind erhöhte Glycerolspiegel am ehesten auf eine vorangegangene Zellschädigung zurückzuführen (bedingt durch Gewebshypoxie nach SHT oder operative Maßnahmen). In Kombination mit rCBF-Messungen könnten sie jedoch eine relevante Rolle bei Patienten nach SAB spielen [40].

Dekompressive Kraniektomie

Die dekompressive Kraniektomie wird als eine Therapie-Option nicht nur bei Patienten nach SHT oder malignem ischämischen Insult, sondern auch bei der SAB diskutiert. Hier ermöglicht sie v. a. eine aggressive Behandlung des Vasospasmus [41,42].

Bei Patienten mit hochgradiger SAB ohne Nachweis einer irreversiblen Schädigung des Parenchyms erwies sich eine rasche und konsequente Therapie eines refraktären ICP-Anstiegs inklusive dekompressiver Kraniektomie als prognostisch günstig [43,44].

Obwohl in der vorliegenden Studie (P2) keine Verbesserung des Outcome durch eine dekompressive Kraniektomie in der high ICP group erzielt werden konnte, könnte das Hinzuziehen von Mikrodialyse-Daten zum Routine-Monitoring von ICP und CPP in Zukunft hilfreich sein: Eine Beeinträchtigung des zerebralen Stoffwechsels konnte eindeutig noch vor einer intrakraniellen Hypertension beobachtet werden. Ein sog. „point of no return“ für die Entwicklung eines refraktären ICP-Anstiegs scheint daher sehr früh im klinischen Verlauf lokalisiert zu sein. Von großer Bedeutung wäre die Identifizierung dieses irreversiblen Zustandes auf metabolischer Ebene. In diesem Zusammenhang erscheint der Effekt einer prophylaktischen dekompressiven Kraniektomie auf den zerebralen Stoffwechsel als viel versprechend. Möglicherweise ließe sich dadurch ein Glutamatanstieg vermeiden, der unmittelbar mit einer Exzitotoxizität und einer sekundären Schädigung des Parenchyms einhergeht.

¹⁸F-FMISO-Uptake und zerebraler Metabolismus

Das ¹⁸F-FMISO-PET erwies sich in experimentellen Studien als hervorragende Untersuchungsmethode zur Darstellung der Penumbra (hypoxischem, aber noch vitalem Parenchym mit vorhandenem Energiestoffwechsel) [34,35]. Auch in vivo zeigte sich bei zwei Studien mit Schlaganfall-Patienten, dass sich in der akuten Phase des Insults ¹⁸F-FMISO zirkulär um den Infarktkern anreicherte [33,45,46].

Nach aktueller Studienlage gibt es bisher keine ¹⁸F-FMISO-PET-Untersuchungen bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, obwohl eine Erhaltung der Penumbra mit einem besseren neurologischen Outcome verbunden ist [47] und insbesondere SAB-Patienten durch Vasospasmus-assoziierte Infarkte gefährdet sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass trotz erhöhter Glutamatkonzentrationen im Gebiet einer FMISO-Anreicherung ein zerebraler Energiestoffwechsel vorhanden ist.

Eine weitere Beobachtung war, dass das ¹⁸F-FMISO-PET auch bei normalen rCBF-Werten (> 15 ml/100g/min) eine hypoxische Region detektieren konnte. Interessanterweise liegen diese Werte im von Murphy et al. definierten Penumbra-Bereich von < 25 ml/100g/min [48,49].

Als Konsequenz könnte in Zukunft die Pathophysiologie des DIND durch Kombination des ^{18}F -FMISO-PET mit anderen Neuromonitoring-Verfahren besser verstanden werden. Auch wäre es im Falle eines symptomatischen Vasospasmus von großem Nutzen, zu wissen, durch welche Therapie das initial hypoxische Gewebe, dargestellt mittels FMISO-Uptake, erhalten werden kann.

Noch erweist sich jedoch die Durchführung eines ^{18}F -FMISO-PET als zu zeit-, kosten- und arbeitsintensiv, um in absehbarer Zeit in die klinische Routine Einzug zu halten.

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FMISO	¹⁸ F-Fluoromisonidazol (Nitroimidazol-Derivat)
AFND	Acute focal neurological deficit (Akutes fokales neurologisches Defizit)
CPP	Cerebral perfusion pressure (Zerebraler Perfusionsdruck)
CT	Computertomographie
DC	Decompressive Craniectomy (Dekompressive Kraniektomie)
DIND	Delayed ischemic neurological deficit (Verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)
GOS	Glasgow Outcome Scale [25]
ICP	Intracranial pressure
L/P-Quotient	Laktat/Pyruvat-Quotient
OR	Odds ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	Regional cerebral blood flow (regionaler zerebraler Blutfluss in ml/min/100g)
SAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
WFNS-Grad	Schweregradeinteilung der Subarachnoidalblutung nach der World Federation of Neurological Surgeons [8]

Literaturverzeichnis

1. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003;34(1):16-21.
2. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Saveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(5):601-7.
3. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27(4):625-9.
4. Pobereskin LH. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(3):340-3.
5. Diringer MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2009;37(2):432-40.
6. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 1996;85(3):410-8.
7. Hutchinson PJ, Power DM, Tripathi P, Kirkpatrick PJ. Outcome from poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage--which poor grade subarachnoid haemorrhage patients benefit from aneurysm clipping? *Br J Neurosurg* 2000;14(2):105-9.
8. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68(6):985-6.
9. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, et al. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(3):337-41.
10. Levine JM. Critical care management of subarachnoid hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11(2):126-36.
11. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34(2):511-24.
12. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(3):408-16.
13. Hijdra A, Van Gijn J, Stefanko S, et al. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology* 1986;36(3):329-33.

14. Sarrafzadeh A, Haux D, Sakowitz O, et al. Acute focal neurological deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis. *Stroke* 2003;34(6):1382-8.
15. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, et al. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002;30(5):1062-70.
16. Belli A, Sen J, Petzold A, et al. Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150(5):461-9; discussion 70.
17. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(6):763-74.
18. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2007;24:S1-S106.
19. Fukuhara T, Douville CM, Elliott JP, Newell DW, Winn HR. Relationship between intracranial pressure and the development of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38(11):710-5; discussion 6-7.
20. Hayashi M, Kobayashi H, Kawano H, Yamamoto S, Maeda T. Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1984;61(1):30-6.
21. Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Haux D, Unterberg AW. Cerebral metabolism and intracranial hypertension in high grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:89-92.
22. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochem Int* 2007;50(7-8):941-53.
23. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59(11):1750-8.
24. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.
25. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1(7905):480-4.

26. Ungerstedt U. Microdialysis--a new technique for monitoring local tissue events in the clinic. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;110:123.
27. Nordstrom CH. Insulin, intracerebral glucose and bedside biochemical monitoring utilizing microdialysis. *Crit Care* 2008;12(2):124.
28. Goodman JC, Robertson CS. Microdialysis: is it ready for prime time? *Curr Opin Crit Care* 2009;15(2):110-7.
29. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93(1):37-43.
30. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Nortje J, et al. Cerebral microdialysis methodology--evaluation of 20 kDa and 100 kDa catheters. *Physiol Meas* 2005;26(4):423-8.
31. Magistretti PJ. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):875S-80S.
32. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 2007;55(12):1251-62.
33. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, et al. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole. *Neurology* 1998;51(6):1617-21.
34. Saita K, Chen M, Spratt NJ, et al. Imaging the ischemic penumbra with 18F-fluoromisonidazole in a rat model of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(4):975-80.
35. Takasawa M, Beech JS, Fryer TD, et al. Imaging of brain hypoxia in permanent and temporary middle cerebral artery occlusion in the rat using (18)F-fluoromisonidazole and positron emission tomography: a pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006.
36. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments*. New York: J Wiley; 2002.
37. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*, ed.2. London: Chapman & Hall; 1998.
38. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg* 1998;89(4):507-18.
39. Romner B, Brandt L, Berntman L, et al. Simultaneous transcranial Doppler sonography and cerebral blood flow measurements of cerebrovascular CO₂-reactivity in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1991;5(1):31-7.
40. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 2004;35(3):638-43.

41. D'Ambrosio AL, Sughrue ME, Yorgason JG, et al. Decompressive hemicraniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with associated intracerebral hemorrhage: clinical outcome and quality of life assessment. *Neurosurgery* 2005;56(1):12-9; discussion 9-20.
42. Mitka M. Hemicraniectomy improves outcomes for patients with ruptured brain aneurysms. *Jama* 2001;286(17):2084.
43. Schirmer CM, Hoit DA, Malek AM. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38(3):987-92.
44. Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, Baldwin HZ. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 1990;72(4):559-66.
45. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, et al. The fate of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography after ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000;48(2):228-35.
46. Markus R, Reutens DC, Kazui S, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain* 2004;127(Pt 6):1427-36.
47. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996;40(2):216-26.
48. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke* 2006;37(7):1771-7.
49. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology* 2008;247(3):818-25.

Anteilserklärung

- P1** Nagel A, Graetz D, Schink T, Frieler K, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. J Neurosurg 111(1): 94-101; 2009 [IF: 2,124]

Anteil der Promovendin: 50 %

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studienentwurf; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten; Dokumentation des klinischen Verlaufs von 12 Patienten; Statistische Auswertungen; Tabellen und Abbildungen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

- P2** Nagel A, Graetz D, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relation to cerebral perfusion pressure and metabolism. Neurocrit Care. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print] [IF: 1,703]

Anteil der Promovendin: 60 %

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studienentwurf; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten; Dokumentation des klinischen Verlaufs von 12 Patienten; Statistische Auswertungen; Tabellen und Abbildungen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

- P3** Sarrafzadeh A, Nagel A, Czabanka M, Dennecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with ¹⁸F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2009 Aug 23. [Epub ahead of print] [IF: 5,741]

Anteil der Promovendin: 30 %

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studienentwurf; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten; Dokumentation des klinischen Verlaufs von 2 Patienten; Statistische Auswertungen; Tabellen und Abbildungen

Selbständigkeitserklärung

Ich, Alexandra Nagel, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Auswirkungen des intrakraniellen Druckanstieges
auf den zerebralen Stoffwechsel und das Outcome bei Patienten nach aneurysmatischer
Subarachnoidalblutung“

selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und dass die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt.

Berlin, d. 21.09.2010

Alexandra Nagel

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datentechnischen Gründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen einigen Personen zu danken, ohne deren Mithilfe und Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein herzlicher Dank gilt zunächst Frau PD Dr. Asita Sarrafzadeh, Leiterin der Arbeitsgruppe „Zerebraler Stoffwechsel“ in der Klinik für Neurochirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und das Nahebringen der neurochirurgischen Intensivmedizin sowie für Einführung in die Methode der Mikrodialyse. Nicht nur während der klinischen Betreuung der SAB-Patienten auf der Intensivstation stand sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Auch bei der Datenauswertung bzw. Veröffentlichung der Ergebnisse konnte ich mich auf ihre langjährige Erfahrung verlassen. In den letzten drei Jahren ermöglichte sie mir die Teilnahme an mehreren nationalen und internationalen Kongressen und schenkte mir ihr Vertrauen in Form von eigenen Präsentationen während dieser Veranstaltungen.

Des Weiteren danke ich dem gesamten Team der interdisziplinären Intensivstation Ii des Virchow-Klinikums. Insbesondere dem Pflegepersonal für die Hilfe bei der klinischen Verlaufsdokumentation der Patienten und bei der Durchführung der Mikrodialyse.

Ebenso möchte ich mich bei Sabine Seidlitz und Jasmin Kopetzki für die Unterstützung bei kleineren und größeren (oftmals logistischen und zeitaufwendigen) Problemen bedanken.

Ein großes Lob geht an dieser Stelle an meine Mitdoktoranden Daniela Graetz und Dr. Florian Schlenk. Ich hatte das große Glück mit äußerst engagierten, kooperativen und humorvollen Menschen zusammenzuarbeiten!

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die stets an mich glaubt.