

Aus dem Zentrum für Schlaganfallforschung
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Komplikationen im Rahmen einer temporären,
elektrokortikographischen Erfassung von Spreading Depolarizations
und deren Beteiligung an unterschiedlichen Hirnpathologien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Windler, geb. Brabetz

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt Deutsch	3
2 Abstract (English)	4
3 Einführung und Zielsetzung	5
4 Methodik	6
4.1 Patienten mit ECoG-Aufzeichnung, Kontrollgruppe	6
4.2 Definitionen und Kriterien für Komplikationen, zeitliches Auftreten	8
4.3 Analyse und Statistik.....	9
5 Ergebnisse	9
5.1 Komplikationen ohne direkte Assoziation zur ECoG-Studie	9
5.1.1 fokale Hirnläsionen	10
5.1.2 Einfluss intrazerebraler Blutungen auf den klinischen Verlauf	10
5.1.3 Einfluss von verzögerten ischämischen Infarkten.....	11
5.1.4 Assoziation von Pneumonien mit anderen Parametern.....	11
5.2 Komplikationen im Zusammenhang mit der Aufzeichnung von SDs mittels ECoG	14
6 Diskussion	14
6.1 Ausprägung und Auswirkungen von SDs abhängig von vorherrschenden Bedingungen ..	14
6.2 Blockade von SDs zur Neuroprotektion und damit verbundene Hindernisse.....	15
6.3 Komplikationsraten im Vergleich	15
6.4 Pneumonien und Blockade von SDs mittels Sedativa	16
6.5 Studien-assoziierte Komplikationen	17
6.6 Ausblick	18
7 Literaturverzeichnis.....	18
Eidesstattliche Versicherung	23
Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen.....	23
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	25
Publikation 1	25
Publikation 2	33
Publikation 3	38
Lebenslauf	49
Komplette Publikationsliste	51
Danksagung.....	52

1 Abstrakt Deutsch

Einleitung: Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) entwickeln regelmäßig sekundäre Komplikationen, die den Krankheitsverlauf und –ausgang maßgeblich beeinflussen. Spreading Depolarizations (SDs) sind neuronale Massendepolarisationen, die mutmaßlich zur Entwicklung und Progression ischämischer Läsionen beitragen. Wir untersuchten Komplikationsraten in der Akutphase nach aSAB bei Patienten, denen zur Erfassung von SDs ein Elektrokortikographie-Streifen (ECoG) implantiert wurde. **Methodik:** 30 Patienten wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen und deren Komplikationsraten mit 30 retrospektiv analysierten Kontrollpatienten verglichen, die während des gleichen Zeitraums behandelt, aber nicht mit einem ECoG-Elektrodenstreifen versorgt wurden. Ein Gruppenabgleich erfolgte hinsichtlich des Geschlechts, der Implantation einer externen Ventrikeldrainage sowie einer bekannten Graduierung von aSABs. **Ergebnisse:** Die Komplikationsraten entsprachen weitgehend denen vergangener Studien ohne ECoG-Streifen. Abweichungen zwischen ECoG- und Kontrollgruppe sind am ehesten auf das Studiendesign zurückzuführen. Über den Vergleich der beiden Gruppen hinaus fiel folgendes auf: Patienten mit initialer intrazerebraler Blutung (ICB) hatten einen signifikant höheren mittleren intrakraniellen Druck (ICP) während der ersten fünf Tage nach aSAB, erhielten höhere Kumulativdosen bestimmter Sedativa, waren länger sediert als Patienten ohne ICB und zeigten eine höhere Rate an Pneumonien. Patienten mit verzögerten zerebralen Ischämien hatten eine höhere Rate an Pneumonien, längere Verweildauer auf der Intensivstation sowie eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung an Tag 15 nach aSAB. Patienten, die eine Pneumonie entwickelten, zeigten häufiger Fisher 3-Blutungen, ICBs, verzögerte Infarkte, fokale Hirnläsionen und wiesen einen höheren mittleren ICP sowie eine stärkere Beeinträchtigung an Tag 15 auf. Wir sahen keine Komplikationen im Zusammenhang mit der ECoG-Aufzeichnung, die klinisch relevant waren oder weitere Interventionen erforderten. Insbesondere ergab sich kein Anhalt für lokale Hirngewebsschädigungen oder entzündliche Komplikationen. **Schlussfolgerung:** SDs konnten bei verschiedenen Hirnpathologien wie aSAB und ischämischen Schlaganfällen nachgewiesen und mit ischämischer Neurodegeneration und einer funktionellen Beeinträchtigung für die Patienten in Zusammenhang gebracht werden. Umso wichtiger erscheint ihre weitere Erforschung mithilfe des klinischen ECoG-Monitorings. Unsere Daten legen nahe, dass eine temporäre Aufzeichnung von SDs mittels ECoG zur Therapiesteuerung sowie weiteren Erforschung von SDs bei aSAB-Patienten mit einem geringen und vertretbaren Risiko für den Patienten verbunden ist.

2 Abstract (English)

Introduction: Patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) frequently develop secondary complications with an important impact on clinical course and outcome. The term spreading depolarization (SD) describes a wave of neuronal mass-depolarization that presumably contributes to evolution and progression of ischemic lesions in neurological disease. We here report on the rate of complications in patients who received a recording strip for electrocorticographic detection of SDs (ECoG). **Methods:** 30 patients with severe aSAH were prospectively recruited for the ECoG-study and compared with 30 retrospectively included control patients with aSAH who did not receive an ECoG recording strip. Both groups were matched according to sex, establishment of an external ventricular drainage and a known aSAH grading system. **Results:** Our results were largely consistent with previous studies. Differences between the ECoG- and control group were likely attributable to the design of the study. Apart from the group comparison, we consider some observations worth mentioning. Patients with initial intracerebral hemorrhage showed significantly higher values of mean intracranial pressure during the first five days following aSAH, received higher cumulative doses of certain sedatives, were sedated for a longer time and showed a higher rate of pneumonia. In patients who developed delayed cerebral ischemia (DCI), the proportion of patients with pneumonia and a prolonged length of stay in the intensive care unit was significantly higher and the patients showed a less favourable outcome on day 15 after aSAH than patients without DCI. Patients with pneumonia showed considerably more Fisher grade 3 and intracerebral hemorrhages, delayed infarctions as well as focal brain lesions, higher values of mean intracranial pressure and significantly more often a less favourable outcome on day 15 after aSAH. There was no evidence for any study-related complications that were clinically relevant or necessitated additional interventions. In particular, we observed no secondary focal brain tissue damage or infectious complications related to the ECoG-study. **Conclusions:** SDs were shown to occur abundantly in neurological diseases such as ischemic stroke and aSAH. They contribute to ischemic lesion progression and are associated with adverse effects on the functional outcome. Further research on the electrophysiology of SDs and its applicability to potential neuroprotective strategies are needed. Our data suggest that monitoring of SDs using ECoG can be performed temporarily with a very low and justifiable risk for patients with aSAH.

3 Einführung und Zielsetzung

Unter „Spreading Depolarizations“ (SDs) werden abrupte, nahezu vollständige Massendepolarisationen der grauen Substanz im zentralen Nervensystem verstanden, die auf einer Ionentranslokation zwischen Intra- und Extrazellulärraum beruhen und sich wellenartig mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von 2-6mm/min ausbreiten¹⁻³. In der Folge kommt es bei intrazellulärer Hyperosmolalität zur Ausbildung eines zytotoxischen Ödems, das, abhängig von der Kapazität des betroffenen Gewebes zur aktiven Wiederherstellung des physiologischen Ionen-gleichgewichtes, reversibel sein kann oder zum Zelltod führt⁴⁻⁶. In metabolisch intaktem Gewebe führen SDs zu einer Blutflusssteigerung zur Deckung des erhöhten Energiebedarfs. In metabolisch kompromittiertem Gewebe hingegen können sie eine Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) bewirken, die zur weiteren Zellschädigung beiträgt^{1,3}. Tierexperimentelle und klinische Studien an Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) implizieren eine Kausalität zwischen dem zeitlichen Auftreten sowie der Häufigkeit von SDs und der Entwicklung einer verzögerten zerebralen Ischämie (delayed cerebral ischemia, DCI)^{3,7}. Die DCI, die sich, nach Ausschluss anderer Ursachen, klinisch als verzögertes neurologisches Defizit (DIND) und radiologisch als ischämischer Infarkt darstellt, ist mit einem Vorkommen von 30% eine der wichtigsten Komplikationen mit unmittelbaren Auswirkungen auf Letalität sowie neurologische und kognitive Beeinträchtigung der Patienten⁸⁻¹¹. Bisher ist im Vergleich zur kontinuierlichen Elektroenzephalographie (EEG) eine zuverlässige Erfassung von SDs an Patienten nur über ein invasives Monitoring mit Hilfe der Elektrokortikographie (ECoG) möglich⁵. Hier stellen sich SDs als negative Potentialverschiebungen im Niederfrequenzbereich dar. Im Hochfrequenzbereich des ECoG erzeugen sie bedingt durch einen Depolarisationsblock einen Verlust der neuronalen Spontanaktivität (spreading depression). In stark energetisch kompromittiertem Gewebe geht einer SD der Verlust der Spontanaktivität um einige Minuten voraus. Dieser startet simultan in betroffenen Kortexregionen und ist elektrophysiologisch durch eine neuronale Hyperpolarisation gekennzeichnet. Man spricht in diesem Fall von einer non-spreading depression. Unter diesen Umständen kann eine SD keine spreading depression auslösen, da die neuronale Spontanaktivität nicht weiter unterdrückt werden kann. Es wird angenommen, dass eine spreading depression das pathophysiologische Korrelat einer sich allmählich entwickelnden migranösen Aura darstellt, während nonspreading depressions als Grundlage für plötzliche Defizite, die mehrere kortikale Repräsentationsfelder betreffen, angesehen werden, wie etwa im Rahmen ischämischer Insulte oder bei einem Herzstillstand^{1-5,12}.

Gerade bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer DCI sowie

siedierten Patienten, die nur eingeschränkt neurologisch eingeschätzt werden können, erscheint ein Monitoring von SDs mittels ECoG als Indikator für die drohende Entwicklung oder Progression einer sekundären Ischämie sinnvoll, zumal die transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) oder Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Frühdiagnose einer DCI unzureichend erscheinen^{7,13}. Allerdings sind invasive Techniken wie die ECoG mit Risiken für den Patienten verbunden. Eine Identifizierung und Einschätzung der Häufigkeit solcher Risiken ist erforderlich, um zwischen den möglichen negativen Folgen und dem potentiellen Nutzen eines solchen Eingriffs in die körperliche Integrität abwägen zu können.

Ziele dieser Arbeit sind die Darstellung von Kriterien zur Erfassung sowie die Bestimmung der Inzidenzen von Komplikationen, die im Rahmen einer aSAB und eines ECoG-Monitorings auftreten können, mit besonderem Augenmerk auf Meningitis, Ventrikulitis und lokale Hirngewebsschädigungen. Die prospektiv erhobenen Daten von 30 Patienten mit Elektrodenstreifen werden mit einer retrospektiv erstellten Kontrollgruppe verglichen, die in Bezug auf bekannte Skalen zur Einschätzung einer aSAB ähnlich schwer von der initialen Blutung betroffen waren, bei denen aber keine invasive Aufzeichnung von SDs erfolgte.

Zudem sollen Aspekte zu Nutzen und Hürden des ECoG-Monitorings bzw. der weiteren Erforschung von SDs dargestellt werden, die mit eher harmlosen Erkrankungen wie der Migräne aber auch mit verheerenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten assoziiert sein können.

4 Methodik

4.1 Patienten mit ECoG-Aufzeichnung, Kontrollgruppe

Zwischen April 2005 und März 2009 wurden am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin prospektiv 30 Patienten mit aSAB in eine Studie im Rahmen der „CoOperative Studies on Brain Injury Depolarizations“ (COSBID) eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Das Forschungsprotokoll wurde von der örtlich zuständigen Ethikkommission genehmigt. Zur Diagnosestellung der aSAB erfolgte eine Computertomographie (CT). Die radiologische Einschätzung des Aneurysmas basierte entweder auf einer DSA oder CT-Angiographie. Die Verteilung der Blutung wurde graduiert entsprechend der Fisher-, der klinische Schweregrad entsprechend der Hunt&Hess- sowie der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Skala. Über eine Kraniotomie zur Aneurysma-Ligatur mittels Clipping oder eine Bohrlochtrepanation zur Implantation einer intrakraniellen Sauerstoff-Sonde oder externen Ventrikeldrainage (eVD) konnte subdural ein linearer Streifen mit sechs Platin-Elektroden (Wyler, 5mm Durchmesser; Ad-Tech Medical, Racine, WI, USA)

über dem zerebralen Kortex platziert werden¹. 10 der 30 COSBID-Patienten erhielten einen ECoG-Streifen mit 4 zusätzlichen Sensoren zur Messung des rCBF mittels Laser-Doppler-Flussmessung (Perimed AB, Järfälla, Schweden).

Nach der operativen Versorgung wurden die Patienten auf die Intensivstation (ITS) verlegt und gemäß den geltenden Leitlinien versorgt. Nimodipin wurde verabreicht zur Prophylaxe einer DCI^{2,14}. Zur Kontrolle des intrakraniellen Drucks (ICP) erhielten 27 Patienten eine eVD. Eine gründliche neurologische Untersuchung sowie ein TCD erfolgten mindestens einmal täglich. Die Aufzeichnung der ECoG erfolgte bis zu 15 Tagen, danach wurde der Elektrodenstreifen am Patientenbett extrahiert.

Um die Komplikationsraten der Studienpatienten mit Patienten ohne subduralem Elektrodenstreifen vergleichen zu können, wurden 30 Patienten retrospektiv analysiert, die zur selben Zeit in oben genannter Einrichtung gemäß geltender Standards behandelt wurden. Der Abgleich der Gruppen erfolgte dabei in Bezug auf das Geschlecht sowie eine von Rosen und Macdonald vorgeschlagene Graduierung von aSABs, die Charakteristika einschließt, welche sich als signifikante Prädiktoren für den Krankheitsverlauf herausgestellt haben: Alter, WFNS-Grad, Umfang der Blutung in der initialen Bildgebung, Lokalisation und Größe des Aneurysmas, systolischer Blutdruck sowie angiographischer Vasospasmus bei Aufnahme und eine arterielle Hypertonie in der Anamnese¹⁵. Ein weiteres Kriterium zur Inklusion in die Kontrollgruppe war die Implantation einer eVD, um für die Gruppen ein vergleichbares Risiko hinsichtlich infektiöser Komplikationen zu schaffen¹⁶. Es war nicht möglich, die Patientengruppen in Bezug auf die Schwere von fokalen Hirnläsionen wie primären und sekundären intrazerebralen Blutungen

Tabelle 1: In- und Exklusionskriterien

Inklusionskriterien:

Patienten männlich/weiblich, ≥ 18 Jahre
WFNS I-V, sofern klinisches Bild nicht ungünstige Prognose impliziert (wie weite, lichtstarre Pupillen > 1 Std.)
Nachweis eines rupturierten, sakkulären Aneurysmas in DSA oder CT-Angiographie
Einsetzen der aSAB-Symptomatik in den letzten 72 Std.
Versorgung des ursächlichen Aneurysmas durch Clipping oder endovaskuläres Coiling
Indikation für eVD oder intrakranielle Sauerstoffsonde bei Versorgung mittels Coiling gegeben
Einwilligung nach Aufklärung durch Patienten/ gesetzlichen Vertreter

Exklusionskriterien:

Subarachnoidalblutung durch andere Ursache als rupturiertes (sakkuläres) Aneurysma
Aufnahme in klinischem Zustand mit ungünstiger Prognose (weite, lichtstarre Pupillen > 1 Std.)
Hämorrhagische Diathese
Zytostatische Therapie bei Tumorpatienten
Schwangerschaft
Spezielle Ausschlusskriterien für serielle Magnetresonanztomographie (MRT) (nicht-entfernbar, nicht-MRT-geeignete Metalle etc.)
Respiratorische/hämodynamische Instabilität lässt keinen Transport zum bzw. die Durchführung eines MRT zu

(ICB) sowie zerebralen Infarkten abzugleichen, da vor allem Patienten, bei denen anhand des initialen CT-Befundes mit fokaler Hirnläsion oder ausgedehnter aSAB ein hohes Risiko für die Entwicklung einer DCI zu erwarten war^{8,9}, für die Studie ausgewählt wurden. So waren im vorgegebenen Zeitraum fast alle Patienten mit fokalen Hirnläsionen in den Studienarm eingeschlossen.

4.2 Definitionen und Kriterien für Komplikationen, zeitliches Auftreten

Als Komplikation definierten wir 1. jede Verschlechterung des Patientenzustandes inklusive des medizinischen und neurologischen Status und der Vitalparameter, 2. jede Erfordernis einer neuen Medikation, Behandlung oder Intervention, 3. neue oder progressive pathologische Befunde in radiologischen Untersuchungen (CT, MRT, DSA, Röntgen-Thorax oder TCD) sowie 4. neue oder progressive pathologische Veränderungen in Labor- und Liquoruntersuchungen. Auch klinisch relevante Exazerbationen einer bestehenden Grunderkrankung werteten wir als Komplikation. Für jede Komplikation ermittelten wir, ob sie im Zusammenhang mit a) der initialen aSAB oder b) Interventionen, beabsichtigten oder akzidentellen Patientenmanipulationen oder der Implantation bzw. dem Wechsel von Sonden oder Geräten außer denen der ECoG- Studie oder c) mit der Studie zu sehen war.

Die Definitionen der insgesamt 36 extra- und 20 intrakraniellen Komplikationen, die wir in unsere Analyse einbezogen, sind auszugsweise in Tabelle 3 aufgelistet. Da eine aSAB sowohl initial als auch im späteren Verlauf im Rahmen einer DCI typischerweise mit Symptomen, die einer ZNS-Infektion ähneln, verbunden sein kann, konnten die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC)- Kriterien zur Diagnose einer Meningitis oder Ventrikulitis nur bedingt angewendet werden^{17,18}. Daher modifizierten wir diese, wobei mindestens ein Hauptkriterium erfüllt sein musste: 1. kultureller Nachweis von Erregern im Liquor (CSF) oder 2. a) eines der folgenden klinischen Zeichen, das sich von den Initialsymptomen der aSAB unterscheidet: Fieber (>38°C), Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, meningeale Zeichen, Hirnnervensymptome oder Irritabilität und b) Einleitung einer geeigneten antimikrobiellen Therapie und c) eines der folgenden: sekundär erhöhte Leukozytenzahl, erhöhter Protein- oder verringerter Glukosegehalt im Liquor, mikroskopischer Nachweis von Mikroorganismen in der Gram-Färbung im Liquor, positiver Antigen-Nachweis im Liquor oder Zeichen einer akuten ZNS-Infektion im MRT.

Für die Analyse der Komplikationen beschränkten wir uns auf die ersten 15 Tage nach Eintritt der aSAB. Während dieses Zeitraums erfolgte gemäß dem Studienprotokoll eine Aufzeichnung von SDs mittels ECoG. Wir definierten die ersten 24 Stunden nach Eintritt der aSAB oder die Zeit bis zur Versorgung des Aneurysmas als Initialphase. Alle pathologischen Befunde in dieser Periode wurden der Blutung zugeschrieben und nicht als Komplikation

gewertet, es sei denn, ein Ereignis geschah im Zusammenhang mit der Ausschaltung des Aneurysmas. Als Frühphase definierten wir die Zeitspanne nach der Initialphase bis 72 Stunden nach Beginn der aSAB. Alle Ereignisse danach bis Tag 15 galten als verzögert.

Zusätzlich verglichen wir die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen inklusive CT, CT-Angiographie, MRT, DSA, TCD, mikrobiologischen Untersuchungen, Liquoruntersuchungen, Röntgen-Thorax sowie Sonographie des Abdomens und Echokardiographie.

4.3 Analyse und Statistik

Für jede Komplikation bewerteten wir dichotom mit „ja“ oder „nein“, ob sie bei einem Patienten auftrat. Mehrfachnennungen bei einem Patienten waren daher nicht möglich. Für die Signifikanztestung gruppenspezifischer Unterschiede kamen je nach Anzahl und Eigenschaft der Variable der exakte Test nach Fisher oder der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, California). Alle Werte sind angegeben als Median [erste; dritte Quartile]. Das Vorliegen statistischer Signifikanz definierten wir als p-Wert $< 0,05$.

5 Ergebnisse

Merkmale beider Patientengruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Zwei Patienten aus der ECoG-Gruppe und drei der Kontrollpatienten verstarben (an den Tagen 8 und 11 respektive 4, 7 und 13). Hinsichtlich des Schweregrades des neurologischen Defizits entsprechend der modifizierten Rankin Skala (mRS) an Tag 15 nach aSAB ergab sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen (5,0 [4,0; 5,0] ECoG-Gruppe, 5,0 [2,0; 5,0] Kontrollgruppe). Auch die Dauer des Aufenthalts auf der ITS unterschied sich nicht signifikant.

5.1 Komplikationen ohne direkte Assoziation zur ECoG-Studie

Ein Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der analysierten Komplikationen ist in Tabelle 3 dargestellt. Für die überwiegende Mehrheit der Komplikationen ergaben sich dabei allenfalls geringe Differenzen zwischen Studien- und Kontrollpatienten. Allerdings ist beim Vergleich der Patientengruppen zu berücksichtigen, dass die Patienten mit subduralem Elektrodenstreifen prospektiv in die Studie eingeschlossen und überwacht, die Patienten der Kontrollgruppe hingegen retrospektiv ausgewählt und analysiert wurden. Ein intensiveres Monitoring bzw. eine bessere Dokumentation des klinischen Verlaufs spiegelt sich z.B. in der signifikant höheren Anzahl an durchgeführten TCDs und MRTs (Tab. 2) wider.

Einige Aspekte bezüglich der analysierten Komplikationen sind unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika besonders hervorzuheben:

5.1.1 fokale Hirnläsionen

Dass für die Studie Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer DCI ausgewählt wurden, schlug sich v.a. in der Zahl der fokalen Hirnläsionen nieder. So zeigten 28 der 30 Studien-, aber nur 19 der 30 Kontrollpatienten eine fokale Hirnläsion ($p=0,010$, Fisher-Exakt-Test). Insbesondere initiale ICBs und fokale Hirnödeme mit Mittellinienverlagerung (MLV), die größtenteils durch die ICBs bedingt waren, traten häufiger in der Studiengruppe auf (ICB: 20 von 30 Patienten der ECoG-Gruppe vs. 11 von 30 Patienten der Kontrollgruppe, $p=0,038$; MLV: 17 von 30 vs. 7 von 30 Patienten, $p=0,02$).

Die höhere Rate an Pneumonien in der ECoG-Gruppe (23 [77%] COSBID-Patienten vs. 13 [43%] Kontrollpatienten, $p=0,017$) ist am ehesten auf die Assoziation von fokalen Hirnläsionen mit Pneumonien zurückzuführen¹⁹⁻²¹. Demgemäß zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Pneumonie-Rate zwischen der ECoG- und der Kontrollgruppe beim Vergleich von Patienten mit fokalen Hirnläsionen (22 von 28 vs. 11 von 19 Patienten). Im Median traten erste Symptome der Pneumonien in der ECoG-Gruppe an Tag 4 [2,5; 7], in der Kontrollgruppe an Tag 5 [2; 5] auf.

5.1.2 Einfluss intrazerebraler Blutungen auf den klinischen Verlauf

Bei Gegenüberstellung von Patienten mit initialer ICB ($n=31$) und Patienten ohne ICB ($n=29$)

Tabelle 2: Patienten- Charakteristika, Anzahl der durchgeführten Untersuchungen

	ECoG-Gruppe ($n=30$)	Kontrollgruppe ($n=30$)	p (Fisher Exakt-/Mann-Whitney-U-Test)
Alter	50,5 [46,3; 58,8]	54 [43,3; 60]	
Geschlecht (m/w)	15/15	14/16	
WFNS	4 [2; 5]	4 [2; 5]	
Hunt & Hess	4 [2,3; 5]	4 [2; 4]	
Fisher-Grad	3 [3; 3]	3 [3; 3]	
Rosen und Macdonald- Graduierung	6 [4; 7]	6 [4; 7]	
eVD (n)	27	30	
Clipping (n)	25	15	0,013 *
Coiling (n)	5	14	0,013 *
Aufenthalt ITS (Stunden)	612 [390,5; 763]	485,5 [336; 731]	0,169
ICB (n)	20	11	0,038 *
fokale Hirnläsion (n)	28	19	0,010 *
durchgeführte Untersuchungen:			
kranielles CT	4,5 [3; 5]	4 [2,3; 5]	0,329
CT-Angiographie	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,054
DSA	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,355
Liquoruntersuchungen	6 [3,3; 9,8]	8 [4; 9]	0,694
mikrobiologische Untersuchung	6 [4; 9]	5,5 [2; 8,8]	0,342
MRT	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,003 *
TCD	11 [9,3; 11]	4 [3; 5]	< 0,001 *
Röntgen-Thorax	6 [4; 7]	4 [1; 7]	0,076

über den Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe hinaus zeigte sich bei Patienten mit ICB ein signifikant höherer mittlerer ICP während der ersten fünf Tage nach aSAB (14,2 [10,3; 17] vs. 10,8 [9,3; 13,4] mmHg, $p=0,01$, Mann-Whitney-U-Test). Zur Kontrolle des ICP wurden diesen Patienten signifikant höhere Kumulativdosen der Sedativa Midazolam und Ketamin verabreicht (Midazolam: 929,3 [117,6; 2468,7] vs. 0,0 [0,0; 192,0] mg, $p<0,001$; Ketamin: 0,0 [0,0; 1979,0] vs. 0,0 [0,0; 0,0] mg, $p=0,003$) und für die Erstlinientherapie mit Propofol zeigte sich ein statistischer Trend (2931,2 [260,4; 10504,7] vs. 1092,6 [0,0; 3753,1] mg, $p=0,079$). Dementsprechend waren Patienten mit initialer ICB während der ersten fünf Tage nach aSAB signifikant länger sediert als Patienten ohne ICB (4,0 [1; 5] vs. 2,0 [0; 3] Tage mit Sedierung, $p=0,009$) und wiesen eine höhere Rate an Pneumonien auf (23 von 31 Patienten (74%) vs. 13 von 29 (45%) Patienten ohne ICB, $p=0,034$, Fisher-Exakt-Test). Eine MLV durch fokale Ödeme trat ebenfalls signifikant häufiger auf (19 von 31 vs. 5 von 29 Patienten, $p<0,001$). An Tag 15 präsentierten sie sich stärker beeinträchtigt (mRS 5 [5; 5] bei ICB-Patienten vs. mRS 3 [2; 5] ohne ICB, $p=0,001$).

5.1.3 Einfluss von verzögerten ischämischen Infarkten

Die Entwicklung verzögerter zerebraler Ischämien war signifikant assoziiert mit einer höheren Rate an Pneumonien (21 von 24 Patienten mit verzögerten Infarkten (86%) vs. 15 von 36 Patienten ohne verzögerte Ischämie (42%), $p<0,001$, Fisher-Exakt-Test), einer längeren Verweildauer auf der ITS (691 [513; 862] vs. 447 [338; 643] Std., $p=0,003$, Mann Whitney-U-Test) sowie einer höheren Punktzahl auf der mRS (5 [5; 5] vs. 4 [2; 5], $p=0,008$).

5.1.4 Assoziation von Pneumonien mit anderen Parametern

Patienten, die im Laufe der ersten 15 Tage nach Eintritt der aSAB eine Pneumonie entwickelten, zeigten signifikant häufiger Fisher Grad 3-Blutungen (32 von 36 Patienten mit Pneumonie vs. 14 von 24 Patienten ohne Pneumonie, $p=0,011$, Fisher-Exakt-Test), initiale ICBs (23 von 36 vs. 8 von 24, $p=0,34$), eine MLV (19 von 36 vs. 5 von 24, $p=0,017$), intraventrikuläre Blutungen (29 von 36 vs. 12 von 24, $p=0,022$) sowie verzögerte ischämische Infarkte (21 von 36 vs. 3 von 24 Patienten, $p<0,001$). Die Assoziation von Pneumonien mit fokalen Hirnläsionen war ebenfalls hochsignifikant (33 von 36 Patienten mit Pneumonie vs. 14 von 24 Patienten ohne Pneumonie, $p=0,003$). Der mittlere ICP sowie die kumulativen Dosen der Sedativa Propofol, Midazolam und Ketamin in den ersten fünf Tagen nach aSAB waren signifikant höher (ICP: 14,2 [10,1; 16,2] vs. 10,5 [9,6; 12,8] mmHg, $p=0,009$; Propofol: 2889,2 [469,3; 8607,2] vs. 394,0 [0,0; 3311,8] mg, $p=0,016$; Midazolam: 1054,4 [141,8; 2574,5] vs. 0,0 [0,0; 111,2]mg, $p<0,001$; Ketamin: 0,0 [0,0; 1952,6] vs. 0,0 [0,0; 0,0] mg, $p=0,003$, Mann-Whitney-U-Test), ebenso die Anzahl der Tage mit

Sedierung während der ersten fünf Tage (4,5 [2; 5] vs. 0,5 [0; 2] Tage, $p < 0,001$). Patienten mit Pneumonie hatten eine längere Liegedauer auf der ITS (630,5 [492,3; 840] vs. 376,5 [272,5; 603,3] Std., $p = 0,002$) und eine größere funktionelle Beeinträchtigung an Tag 15 (mRS 5 [5; 5] vs. 2,5 [0; 4,3], $p < 0,001$) als Patienten ohne Pneumonie im Krankheitsverlauf.

Tabelle 3: Inzidenz, Definition von Komplikationen (Auszug)

Komplikationen	ECoG (nPatienten)	Kontrollen (nPatienten)	p (Fisher- Exakt)	diagnostische Kriterien / Referenzen
Extrakranielle Komplikationen				
Akute Niereninsuffizienz	1	4	0,35	AKIN Kriterien ²²
Akutes Leberversagen (ALF) /akutes-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)	0	2	0,49	ALF: INR $\geq 1,5$, Enzephalopathie ohne prä-existente Zirrhose mit einer Dauer < 26 Wochen ²³ ACLF: akute Dekompensation bei zuvor gut kompensierter chronischen Leberinsuffizienz ²⁴
Anämie	30	27	0,24	Hämoglobin $< 14,0$ (σ)/ $12,0$ g/dl (ρ), 3 mal in Folge
Diabetes insipidus	7	0	0,01	Polyurie > 5 l/Tag, Natrium (Na^+) Serum > 145 mmol/l, Osmolalität Serum > 301 mosmol/kg, Na^+ Urin < 10 mmol/l, Osmolalität Urin < 50 mosmol/kg
Elektrolytentgleisung, andere	23	26	0,34	$\text{Na}^+ < 134 / > 145$; Kalium (K^+) $< 3,4 / > 5,2$; Chlorid $< 95 / > 112$; Magnesium $< 0,75 / > 1,06$; Phosphat $< 0,8 / > 1,5$; Calcium $< 2,15 / > 2,65$ mmol/l, mind. 3 mal in Folge
Fieber unklarer Genese mit Infektion	0	1	1,00	(1) Fieber $> 38^\circ\text{C}$ und mind. 1 anderes SIRS-Kriterium, (2) fehlender kultureller Nachweis von Erregern (3) Verdacht auf infektiöse Genese ohne klinischen Beweis eines Fokus ²⁵
Fieber unklarer Genese ohne Infektfokus	3	4	1,00	(1) Fieber $> 38^\circ\text{C}$ mehr als 72 Std. (2) fehlender Nachweis von Erregern (3) kein klinischer Hinweis auf Infektfokus ²⁶
gastrointestinale (GIT) Dysfunktion	10	6	0,38	Magen-/intestinale Atonie, paralytischer Ileus, Ulcus ventriculi
Harnwegsinfekt	6	9	0,55	CDC-Kriterien ^{17,27}
hepatische Enzyme, Erhöhung	18	17	1,00	Alaninaminotransferase > 45 (σ)/ 34 (ρ), Aspartataminotransferase $> 50/35$, Alkalische Phosphatase $> 130/104$, Gamma-GT $> 55/38$ U/l, Bilirubin total $> 1,0$, Bilirubin konjugiert $> 0,3$ mg/dl, 3 mal in Folge
Hypalbuminämie	4	3	1,00	Albumin Serum $< 3,6$ g/dl mind. 3 mal in Folge
Hypernatriämie	6	7	1,00	Na^+ (Serum) > 145 mmol/l
Hypertension, initial	13	11	0,79	> 140 mmHg systolisch/ > 90 mmHg diastolisch ²⁸
kardiale Arrhythmie	10	7	0,57	Atriale, junctionale oder ventrikuläre Arrhythmien, Blockbilder, Bradykardie (< 50 Schläge/min), Tachykardie (> 120 Schläge/min)
kardiale Insuffizienz	4	0	0,11	Framingham Kriterien ²⁹
kardiale Enzyme, Erhöhung	2	1	1,00	Troponin T $> 0,03$ $\mu\text{g/l}$, CK-MB > 24 U/l, Myoglobin > 70 $\mu\text{g/l}$, ohne andere Ursache
Medikamenten-Nebenwirkungen	28	25	0,42	klinisch relevant (Absetzen, Behandlung der Nebenwirkung oder zusätzliche Diagnostik)
Pleuraerguss	0	2	0,49	> 500 ml (CT/Sonographie)
Pneumonie	23	13	0,02	CDC-Kriterien ^{17,18}
Pneumothorax	2	0	0,49	im Röntgen-/CT-Thorax
primäre Sepsis/ Katheter-assoziierte Infektion	0	0	1,00	SIRS mit positiver Blutkultur ohne klinischen Infektfokus oder positive Mikrobiologie eines anderen Organs (CDC-Kriterien) ^{17,18,30}

Tabelle 3: Inzidenz, Definition von Komplikationen (Auszug)

Komplikationen	ECoG (nPatienten)	Kontrollen (nPatienten)	p (Fisher- Exakt)	diagnostische Kriterien / Referenzen
respiratorische Insuffizienz	4	0	0,11	(1) ≥ 1 klinisches Kriterium: Zyanose, Kopfschmerz, Übelkeit, Verwirrung, Nervosität, Benommenheit, Krämpfe, Koma, Tachypnoe, Dyspnoe mit Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur, Tachy-/Bradykardie, Hyper-/Hypotension, Rhythmusstörungen (2a) ohne Ventilationsversagen (Typ 1): arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂) < 60 mmHg, arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO ₂) < 50 mmHg, (2b) mit Ventilationsversagen (Typ 2): PaO ₂ < 60 mmHg, PaCO ₂ > 50 mmHg ³¹
Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion (SIADH)	1	0	1,00	(1) Osmolalität < 275 mOsm/l, (2) Urin-Osmolalität > 100 mOsm/l, (3) Euvolämie (4) Na ⁺ (Urin) > 40 mmol/l (5) normale renale, thyreoidale und Nebennieren- Funktion und (6) keine Diuretika ³²
systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)	4	5	1,00	(1) Temperatur < 36°C / > 38°C (2) Herzfrequenz > 90/min (3) Tachypnoe: Atemfrequenz > 20/min oder pCO ₂ < 32 mmHg (4) Leukozyten < 4/nl / > 12/nl (ohne Infektion) ³³
Thrombozytopenie/- zytose	15	20	0,30	< 150/nl oder > 450/nl
zerebrales Salzverlustsyndrom	2	1	1,00	Hyponatriämie und Hypovolämie durch Natriuresis bei zerebraler Schädigung ³⁴
Intrakranielle Komplikationen				
Clip-Stenose/ chirurgische Komplikation	3	2	1,00	in CT-Angiographie/DSA, mit/ohne hämodynamische Relevanz/ zerebrale Ischämie
DIND	6	8	0,76	Fokales neurologisches Defizit (Hemiparese, Aphasie, Apraxie, Hemianopsie, Neglect) oder Reduktion Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 2 Punkte (Gesamt oder in einer Komponente), Auftreten > 72 Std., nicht vorhanden nach Aneurysma-Okklusion, mind. 1 Std. Dauer, Ausschluss anderer Ursache ¹⁰
Epileptischer Anfall (klinisch manifest)	2	0	0,49	Klassifikation und Terminologie der "International League Against Epilepsy" ³⁵
fokales Hirnödem/ MLV	17	7	0,02	diagnostiziert durch CT/MRT
durch ICB	11	4	0,07	
durch Infarkt	6	4	0,73	
frühes IND	3	3	1,00	Ischämisches neurologisches Defizit, < 72 Std. nach aSAB, Ausschluss anderer Ursache
globales Hirnödem	15	10	0,30	diagnostiziert durch CT oder MRT
Hirninfarkt, verzögert	16	8	0,06	im CT oder MRT, > 72 Std. nach aSAB
Hydrocephalus	21	27	0,10	im CT oder MRT
ICB (sekundär)	8	6	0,76	in CT oder MRT, > 24 Std. nach aSAB oder nach Versorgung des Aneurysmas
intrakranielle Katheter	10	4	0,13	Blutung, Manipulation oder Infektion (CDC-Kriterien) an einem intrakraniellen Katheter ¹⁷
intraventrikuläre Blutung (sekundär)	3	0	0,24	diagnostiziert im CT oder MRT, > 24 Std nach aSAB
Liquorleckage	11	9	0,79	an der Austrittsstelle eines intrakraniellen Katheters/ einer Sonde
Meningitis/ Ventrikulitis	1	3	0,61	siehe Text, modifizierte Kriterien nach CDC
subdurales Hämatom	3	0	0,24	im CT oder MRT (post-OP)
Vasospasmus	28	23	0,15	Mittlere Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (MCA) > 120 cm/s, > 200 cm/s:

Tabelle 3: Inzidenz, Definition von Komplikationen (Auszug)

Komplikationen	ECoG (n _{Patienten})	Kontrollen (n _{Patienten})	p (Fisher- Exakt)	diagnostische Kriterien / Referenzen
Zerebrale Dysfunktionen, außer DIND/ frühes IND	18	21	0,59	signifikanter/kritischer Vasospasmus oder Gefäßverengung >30% in der DSA ¹³ Klinisch zerebrale Dysfunktion (z.B. Bewusstseinsminderung, Delir, neues fokales Defizit) ohne strukturelles Korrelat, bedingt durch z.B. Medikamentennebenwirkungen, erhöhten ICP, SIRS, Substanzentzug
ZNS- Inflammation /aseptische Meningitis	23	22	1,00	Klinische Zeichen und/oder pathologische Liquorparameter (Pleozytose, Protein <15/ >45 mg/dl, Glucose <40/ >70 mg/dl, Lactat <10,0/ >20,0 mg/dl) durch ZNS-Inflammation oder Meningitis ohne Beteiligung Eiter-produzierender Erreger ^{36,37}

5.2 Komplikationen im Zusammenhang mit der Aufzeichnung von SDs mittels ECoG

Es ergab sich kein Anhalt für eine Häufung sekundärer Hämorrhagien wie subduraler, intraventrikulärer und -zerebraler Blutungen in der Studiengruppe (Tab. 3). Zudem zeigte sich neuro-radiologisch kein Zusammenhang von lokalen Blutungen mit dem implantierten ECoG-Elektrodenstreifen. In der Studiengruppe sahen wir einen, in der Kontrollgruppe drei Fälle von ZNS-Infektionen ($p=0,61$, Fisher-Exakt-Test). Bei acht Patienten traten Komplikationen im Zusammenhang mit der ECoG-Sonde auf. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um akzidentelle Manipulationen mit Dislokation oder Extraktion des Elektrodenstreifens. Drei Patienten zeigten eine diskrete Liquor-Leckage im Bereich des Austritts des ECoG-Kabels. Keine dieser Studien-assoziierten Komplikationen führte zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Patienten, zusätzlichen Interventionen oder Untersuchungen. Daher wurden sie gemäß dem Studienprotokoll als mild eingestuft.

6 Diskussion

6.1 Ausprägung und Auswirkungen von SDs abhängig von vorherrschenden Bedingungen

Auf den ersten Blick wirkt es paradox, dass SDs etwas so vergleichsweise Harmloses wie eine migranöse Aura auslösen, andererseits aber zur Initiation und Progression von neuronaler Schädigung nach Schlaganfällen und anderen Hirnpathologien mit unmittelbaren Folgen für die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten beitragen sollen^{3,7,11,12,14}. Eine plausible Erklärung dafür scheint zu sein, dass der energetische Zustand des betroffenen Gewebes einerseits über die Dauer der SD und andererseits über das Muster der Unterdrückung der neuronalen Spontanaktivität, die die SD begleitet, entscheidet^{2,38}. So scheint zur Auslösung einer spreading depression durch SD eine mehr oder weniger intakte Energieversorgung des Gewebes notwendig zu sein, während eine nonspreading depression zu beobachten ist, wenn die Hirnperfusion unter einen kritischen

Wert fällt³⁹. SDs führen in ausreichend versorgtem Gewebe im Rahmen der neurovaskulären Kopplung zu einer Gefäßantwort mit kurzem, steilen Anstieg des rCBF gefolgt von einer milden Oligämie. Andererseits können SDs im Rahmen einer inversen hämodynamischen Reaktion ein Perfusionsdefizit auszulösen, das die neuronale Repolarisation verzögert (cortical spreading ischemia, CSI). Dies spiegelt sich im ECoG als Verlängerung des negativen Gleichstrompotentials sowie der Depression der Spontanaktivität wider, da Repolarisation und Wiederherstellung der Spontanaktivität energieabhängig sind^{1,4}. An aSAB-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Häufung von SDs, die durch eine Energiedepletion des Gewebes bedingt sein kann, ihrerseits zu einer protrahierten CSI und folglich kortikalen ischämischen Nekrosen führen kann^{1,7}.

6.2 Blockade von SDs zur Neuroprotektion und damit verbundene Hindernisse

Aufgrund der genannten Aspekte erscheint die Suche nach Möglichkeiten zur Blockade von SDs sinnvoll. Allerdings wird die Erforschung neuroprotektiver Maßnahmen aus mehreren Gründen erschwert: Die bisher bekannten, potentiell an SDs beteiligten Kanäle zeigen eine heterogene Verteilung auf Neuronen und deren spezielle Beteiligung scheint stark abhängig von den jeweils im Gewebe vorherrschenden Bedingungen zu sein^{6,40}. So konnten SDs durch N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptor-Antagonisten in energetisch ausreichend versorgtem Gewebe, nicht aber unter hypoxischen Bedingungen blockiert werden^{2,41}. Zudem sind bis heute nicht alle beteiligten Kanäle identifiziert und es ist ungewiss, welche jeweils zur Initiation, Ausbreitung oder Aufrechterhaltung von SDs beitragen. Insgesamt deuten Studiendaten darauf hin, dass nur eine kombinierte Blockade von beteiligten Ionenkanälen zur Unterbindung von SDs führt, während die Inhibition einzelner Kanäle nur die Ausbreitung zu verlangsamen oder den Schwellenwert zur Auslösung von SDs zu verschieben vermag⁶. Einem simulierten Neuronen-Modell zufolge sind neben den vermuteten Natrium-, Kalium- und Liganden-vermittelten Ionen-Leitfähigkeiten weitere, bisher unbekannte Ionenströme erforderlich, die ggf. erst durch die während einer SD vorherrschenden Extrembedingungen aktiviert werden. Zu möglicherweise beteiligten Kanälen gehören dabei unter anderem Gap junctions, Pannexin-1-Kanäle, nicht-spannungsabhängige Kationenkanäle, die z.B. durch eine extrazelluläre Kalziumreduktion aktiviert werden könnten, oder auch spannungsabhängige Kanäle wie etwa NMDA-kontrollierte Kationenkanäle⁴⁰.

6.3 Komplikationsraten im Vergleich

Unter Berücksichtigung der hohen Anzahl an Patienten (63%), die sich aufgrund der Patientenselektion mit Bevorzugung radiologisch ausgedehnter Befunde initial mit einem WFNS-Grad von 4 und 5 präsentierten, entsprachen die vorgestellten Komplikationsraten weitgehend denen ver-

gangener Studien²¹. Die Patienten der Studienpopulation präsentierten sich dabei initial nicht nur mit einer erhöhten Rate an ICBs mit konsekutiver MLV, sondern es kamen auch bei 87% der ECoG- und nur 67% der Kontrollpatienten Fisher Grad 3- Blutungen zur Darstellung (nicht signifikant). Diese stehen im Verdacht, mit einer DCI assoziiert zu sein^{8,9}. In unserer Analyse ergab sich ein statistischer Trend zu einer erhöhten Rate an verzögerten zerebralen Ischämien in der Studiengruppe (16 von 30 vs. 8 von 30 Patienten, $p=0,064$, Fisher-Exakt-Test), der allerdings eher den vermehrt durchgeführten MRTs zuzuschreiben ist (12 von 30 vs. 8 von 30 Patienten mit Infarkten (nicht signifikant), wenn MRT-diagnostizierte Infarkte nicht berücksichtigt werden). Dass sich für die Patienten mit subdural implantiertem ECoG-Streifen ein statistischer Trend hin zu einer höheren Rate an DCIs zeigte, dürfte daher v.a. der Patientenselektion sowie den vermehrt durchgeführten MRT-Untersuchungen mit Überlegenheit im Nachweis v.a. kortikaler ischämischer Infarkte geschuldet sein⁴².

Die in der ECoG-Studiengruppe vermehrt aufgetretenen fokalen Hirnläsionen zeigten eine hochsignifikante Assoziation mit der Entwicklung von Pneumonien, die auch in anderen Studien für Patienten mit aSAB, Schädel-Hirn-Trauma sowie ischämischen Schlaganfällen nachgewiesen werden konnte^{19,20,43}. Eine direkte Assoziation der erhöhten Pneumonie-Rate zur ECoG-Studie ist nicht anzunehmen, da sich die Pneumonie-Raten bei Betrachtung von Patienten mit fokalen Hirnläsionen zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschieden.

Auch die höhere Rate an Diabetes insipidus bei den Studienpatienten (Tab. 3) kann im Zusammenhang mit der höheren Rate an fokalen Hirnläsionen gewertet werden⁴⁴. Alle Patienten, die einen Diabetes insipidus entwickelten, hatten eine fokale Hirnläsion.

6.4 Pneumonien und Blockade von SDs mittels Sedativa

Die Kombination einer hohen Inzidenz von Vigilanzstörungen, reduzierten bulbären Reflexen, Dysphagie, Aspiration, mechanischer Beatmung für mehrere Tage sowie dem Auftreten einer Immundepression durch Schädigungen des ZNS (central nervous system injury-induced immunodepression syndrome, CIDS) wird verantwortlich gemacht für die hohe Inzidenz von bakteriellen Pneumonien nach Schlaganfällen inklusive aSAB^{19,43}. Bisher scheinen weder eine prophylaktische Gabe von Antibiotika noch eine Immunmodulation eine geeignete Lösung zur Verhütung von Pneumonien oder eines CIDS zu sein, da letzteres möglicherweise das ZNS vor autoaggressiven Antworten schützt und die prophylaktische Gabe von Antibiotika zwar die Pneumonie-Rate senken, nicht aber den Krankheitsausgang verbessern konnte^{19,43,45,46}.

Zusätzlich zu den bekannten Einflussfaktoren wie der Schwere der Hirnschädigung^{20,43} war das Auftreten von Pneumonien in beiden Patientengruppen assoziiert mit erhöhten ICP-

Mittelwerten, höheren kumulativen Dosen an Propofol, Midazolam und Ketamin sowie einer erhöhten Anzahl an Tagen mit Sedierung während der ersten fünf Tage nach aSAB. Pneumonien scheinen daher einer der wichtigsten Faktoren zu sein, die den Einsatz von Sedativa zur ICP-Kontrolle einschränken und könnten somit für den fehlenden Nutzen einer Behandlung erhöhter ICP-Werte mitverantwortlich gemacht werden⁴⁷. Insbesondere im Falle von Ketamin erscheint dies ungünstig, da dieser nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist nicht nur zur ICP-Kontrolle eingesetzt werden kann, sondern in Studien auch die Häufigkeit von SDs verringerte und somit möglicherweise die Progression fokaler, v.a. ischämischer Hirnläsionen verhindern könnte^{12,41}. Allerdings ist bisher noch ungeklärt, inwiefern sich SDs auch protektiv auf das Gewebe auswirken können. So könnten sie perifokal im noch gesunden Gewebe positive Effekte haben, indem sie z.B. die Hypoxie-Toleranz oder Regenerationsfähigkeit des Gewebes erhöhen^{6,12}. Zudem könnte eine Oligämie nach SDs im perifokalen Gewebe zur Reduktion eines Steal-Phänomens des rCBF in der ischämischen Zone führen².

Aus unserer Sicht sind Pneumonien der Faktor, der den Erfolg neuroprotektiver Strategien am meisten einschränkt. Es stellt eine große Herausforderung dar, Herangehensweisen zu finden, die einerseits durch Verhütung von SDs und deren Folgen sowie durch Therapie erhöhter ICP-Werte neuroprotektiv wirken, aber Pneumonien verhindern bzw. deren Entwicklung nicht zusätzlich fördern.

6.5 Studien-assoziierte Komplikationen

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass keine der in der Studiengruppe vermehrt aufgetretenen Komplikationen durch direkte Studien-assoziierte Effekte bedingt waren. Insbesondere ergab sich kein Anhalt für infektiöse ZNS-Erkrankungen oder lokale Hirngewebschädigung im Zusammenhang mit dem subdural implantierten Elektrodenstreifen. In diesem Zusammenhang ist auch die hohe Rate an implantierten eVDs in beiden Gruppen zu erwähnen (Tab. 2). Diese stellen im Gegensatz zu den verwendeten Elektrodenstreifen Röhren mit Verbindung zwischen Gehirn und Patientenumgebung dar und sind daher mit einem höheren Risiko für ZNS-Infektionen assoziiert^{16,48}.

Alle Studien-assoziierten Komplikationen konnten als mild gewertet werden und waren auch in der sechsmonatigen Verlaufskontrolle nicht mit einer Beeinträchtigung für die Patienten assoziiert, so dass wir ein sehr geringes und vertretbares Risiko für die Patienten im Vergleich zum erhofften Nutzen des ECoG-Monitorings sehen.

6.6 Ausblick

Weitere Studien zur Erforschung der Pathomechanismen von SDs sind dringend erforderlich. Deren Identifikation könnte ausschlaggebend sein für die Bekämpfung von Pathologien, die den SDs zugeschrieben werden wie etwa ischämische Neurodegeneration oder Migräne⁴⁰.

Die Weiterführung bzw. -entwicklung von Studien mit ECoG-Elektrodenstreifen zur Erfassung von SDs besitzt meiner Ansicht nach großes Potential:

Insbesondere scheint die Bestimmung eines Grenzwertes für die Dauer der SD-bedingten Unterdrückung der Spontanaktivität zur Vorhersage der Entwicklung oder Progression von ischämischen Läsionen und in der Folge die Möglichkeit zur Erforschung neuroprotektiver Strategien wichtig.

Bei einem großen Anteil der Patienten nach aSAB ist aufgrund einer Analgosedierung die klinische Beurteilbarkeit stark eingeschränkt und infolgedessen die Diagnosestellung einer DCI erschwert. Insbesondere bei diesen Patienten ist die Vorhersage einer DCI in Echtzeit hochrelevant.

7 Literaturverzeichnis

1. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, Tolias C, Oliveira-Ferreira AI, Fabricius M, Hartings JA, Vajkoczy P, Lauritzen M, Dirnagl U, Bohner G, Strong AJ. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132:1866-1881.
2. Dreier JP, Reiffurth C. The stroke-migraine depolarization continuum. *Neuron* 2015;86:902-922.
3. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:17-35.
4. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011;17:439-447.
5. Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, Scheel M, Kang EJ, Pinczolits A, Grozea C, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain* 2012;135:853-868.

6. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001;81:1065-1096.
7. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, Sarrafzadeh A, Willumsen L, Hartings JA, Sakowitz OW, Seemann JH, Thieme A, Lauritzen M, Strong AJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006;129:3224-3237.
8. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:697-701.
9. Stienen MN, Smoll NR, Weissaupt R, Fandino J, Hildebrandt G, Studerus-Germann A, Schatlo B. Delayed cerebral ischemia predicts neurocognitive impairment following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2014;82:e599-605.
10. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. 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* 2010;41:2391-2395.
11. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, Winkler M, Dahlem YA, Manville J, Diepers M, Muench E, Kasuya H, Schmiedek P, Vajkoczy P. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:203-212.
12. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain* 2012;135:2390-2398.
13. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44:1237-1247; discussion 1247-1238.
14. Dreier JP, Victorov IV, Petzold GC, Major S, Windmuller O, Fernandez-Klett F, Kandasamy M, Dirnagl U, Priller J. Electrochemical failure of the brain cortex is more deleterious when it is accompanied by low perfusion. *Stroke* 2013;44:490-496.

15. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery* 2004;54:566-575; discussion 575-566.
16. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008;255:1617-1624.
17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332.
18. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen), 6. Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut 2008. (Accessed September 11, 2016, at: http://www.aktion-sauberehaende.de/fileadmin/nrz/download/CDC-Definitionen_Stand04-2008_6Auflage2008.pdf).
19. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 2007;38:770-773.
20. Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:1338-1345.
21. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:80-87; discussion 87.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
23. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197.
24. Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:523-537; quiz 537.
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.

26. Schneider T, Loddenkemper C, Rudwaleit M, Lode H, Zeitz M. Fever of unknown origin in the 21st century: infectious diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2708-2712.
27. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576-588.
28. Chalmers J. The 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension. *Med J Aust* 1999;171:458-459.
29. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
30. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-1133.
31. Burt CC, Arrowsmith JE. Respiratory failure. *Surgery - Oxford International Edition*;27:475-479.
32. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-2072.
33. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
34. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med* 2002;13:9-14.
35. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
36. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:272-277.
37. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005;72:57-63.
38. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 2013;9:637-644.
39. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-565.
40. Makarova J, Ibarz JM, Canals S, Herreras O. A steady-state model of spreading depression predicts the importance of an unknown conductance in specific dendritic domains. *Biophys J* 2007;92:4216-4232.

41. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, Sarrafzadeh AS, Fabricius M, Strong AJ, Unterberg AW, Dreier JP. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke* 2009;40:e519-522.
42. Dreier JP, Sakowitz OW, Harder A, Zimmer C, Dirnagl U, Valdueza JM, Unterberg AW. Focal laminar cortical MR signal abnormalities after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 2002;52:825-829.
43. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:775-786.
44. Khajeh L, Blijdorp K, Neggers SJ, Ribbers GM, Dippel DW, van Kooten F. Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurol* 2014;14:205.
45. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Gohler J, Bereswill S, Gobel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e2158.
46. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruyt ND, Bosboom HJ, Kwa VI, Weisfelt M, Remmers MJ, ten Houten R, Schreuder AH, Vermeer SE, van Dijk EJ, Dippel DW, Dijkgraaf MG, Spanjaard L, Vermeulen M, van der Poll T, Prins JM, Vermeij FH, Roos YB, Kleyweg RP, Kerkhoff H, Brouwer MC, Zwinderman AH, van de Beek D, Nederkoorn PJ. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015;385:1519-1526.
47. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K, Celix JM, Cherner M, Hendrix T. A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2012;367:2471-2481.
48. Lee WS, Lee JK, Lee SA, Kang JK, Ko TS. Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2000;54:346-351.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Claudia Windler (geb. Brabetz), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komplikationen im Rahmen einer temporären, elektrokortikographischen Erfassung von Spreading Depolarizations und deren Beteiligung an unterschiedlichen Hirnpathologien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Claudia Windler (geb. Brabetz) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Drenckhahn C, Brabetz C, Major S, Wiesenthal D, Woitzik J, Dreier JP. Criteria for the diagnosis of noninfectious and infectious complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in DISCHARGE-1. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:153-159.

Beitrag im Einzelnen: Mithilfe bei der Erarbeitung von Kriterien zur Diagnose von Komplikationen, die im Rahmen einer Subarachnoidalblutung auftreten können. Dafür erfolgte die Sichtung und Diskussion von Publikationen um als Kriterien für die analysierten Komplikationen möglichst international gültige Standards anwenden zu können. Unterstützung beim Verfassen des Manuskriptes, kritische Durchsicht der revidierten Fassung.

Publikation 2: Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, Hartings JA, Drenckhahn C, Windler C, Friedman A, MacVicar B, Herreras O, COSBID study group. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. Acta Neurochir Suppl. 2015;120:137-140.

Beitrag im Einzelnen: Erarbeitung der Inhalte und Diskussion für den Review, Würdigung der relevanten Literatur, kritische Durchsicht und Mitwirkung an der Überarbeitung des Manuskriptes.

Publikation 3: Drenckhahn C, Windler C (geteilte Erstautorenschaft), Major S, Kang EJ, Scheel M, Vajkoczy P, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP, COSBID study group. Complications in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients With and Without Subdural Electrode Strip for Electroencephalography. J Clin Neurophysiol 2016;33:250-259.

Beitrag im Einzelnen: Sichtung der Krankheitsverläufe und Patientenakten, Erstellen von Case Reports für Studienpatienten. Eingabe der Komplikationen in die COSBID-Datenbank. Retrospektive Erhebung einer Kontrollgruppe mit Sichtung der elektronischen Patientenakten, Eingabe der Komplikationsraten in die Datenbank. Erstellen von Tabellen zum Vergleich beider Patientengruppen. Mitarbeit bei der Durchführung der statistischen Analysen. Mitwirkung beim Verfassen sowie Revision des Manuskriptes.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1

Drenckhahn C, Brabetz C, Major S, Wiesenthal D, Woitzik J, Dreier JP. Criteria for the diagnosis of noninfectious and infectious complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in DISCHARGE-1. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:153-159.

http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_30

Impact Factor: 1,546

Publikation 2

Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, Hartings JA, Drenckhahn C, Windler C, Friedman A, MacVicar B, Herreras O, COSBID study group. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2015;120:137-140.

http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_23

Impact Factor: 1,766

Publikation 3

Drenckhahn C, Windler C, Major S, Kang EJ, Scheel M, Vajkoczy P, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP, COSBID study group. Complications in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients With and Without Subdural Electrode Strip for Electrocorticography. *J Clin Neurophysiol* 2016;33:250-259.

<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000274>

Impact Factor: 1,337

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Artikel

- Drenckhahn C, Brabetz C, Major S, Wiesenthal D, Woitzik J, Dreier JP. Criteria for the diagnosis of noninfectious and infectious complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in DISCHARGE-1. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:153-159.
- Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, Hartings JA, Drenckhahn C, Windler C, Friedman A, MacVicar B, Herreras O, COSBID study group. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2015;120:137-140.
- Drenckhahn C, Windler C (geteilte Erstautorenschaft), Major S, Kang EJ, Scheel M, Vajkoczy P, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP, COSBID study group. Complications in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients With and Without Subdural Electrode Strip for Electrocorticography. *J Clin Neurophysiol* 2016;33:250-259.

Danksagung

Die Fertigstellung meiner Dissertation wäre ohne die Unterstützung und den Rat einiger Personen nicht möglich gewesen:

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jens P. Dreier, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe mitzuwirken, danken. Vielen herzlichen Dank für die schnelle Erreichbarkeit, die bemerkenswerte Motivation und die vielen Anregungen, interessante Aspekte der Analysen weiterzuverfolgen und dadurch die Arbeit weiterzuentwickeln.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Christoph Drenckhahn für die herzliche, engagierte und sehr konstruktive Betreuung meiner Dissertation. Er war jederzeit auch kurzfristig bereit, mich bei meiner Arbeit zu unterstützen, war auch bei kleineren Problemen stets geduldig und hatte immer ein offenes Ohr für mich.

Herrn Sebastian Major danke ich für die Hilfsbereitschaft vor allem bei technischen Herausforderungen. Zudem möchte ich der gesamten AG Dreier für die Hilfsbereitschaft und freundliche Zusammenarbeit danken.

Meiner Familie und speziell meinem Ehemann danke ich dafür, dass sie mir während der Anfertigung der Doktorarbeit immer unterstützend zur Seite gestanden haben. Herzlichen Dank für die immer währende Geduld und den großen Beistand, den sie ungeachtet der Kosten oder Mühen immer bereit sind zu geben, und dass sie mich immer ermutigen, meine Ziele zu erreichen.