

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

DISSERTATION

**Die Bedeutung der Hyperglykämie bei Patienten mit aneurysmatischer
Subarachnoidalblutung – Untersuchung mit cerebraler Mikrodialyse**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von

Antje Kerner
aus Saalfeld

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. A.-S. Sarrafzadeh-Khorassani
2. Prof. Dr. med. J. Piek
3. Priv.-Doz. Dr. med. W. Boemke

Datum der Promotion: 19.03.2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Zielstellung.....	1
I.1	Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Relevanz der Hyperglykämie ..	1
I.2	Fragestellung und Ziel der Arbeit	2
I.3	Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB).....	3
I.3.1	Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB	3
I.3.2	Ätiologie der aneurysmatischen SAB	4
I.3.3	Risikofaktoren, Symptome, Prognose und Einteilung der SAB	5
I.3.4	Diagnostik der SAB	8
I.3.5	Komplikationen der SAB.....	9
I.4	Symptomatischer Vasospasmus (DIND, delayed ischemic neurological deficit/ verzögertes ischämisches neurologisches Defizit).....	13
I.5	Cerebrale Mikrodialyse	15
I.5.1	Bedeutung der cerebralen Mikrodialyseparameter	17
I.5.2	Nachteile der cerebralen Mikrodialyse	19
I.5.3	Cerebraler Metabolismus bei einem Vasospasmus nach SAB.....	19
II	Material und Methoden	21
II.1	Material.....	21
II.1.1	Auswahl des Untersuchungsmaterials und Parameter	21
II.1.2	Untersuchungsmaterial.....	21
II.1.3	Parameter.....	21
II.2	Methodik	22
II.2.1	Durchführung der Studie.....	22
II.2.2	Untersuchungszeitraum.....	22
II.2.3	Patientenaufklärung.....	22
II.2.4	Patientenmerkmale.....	22
II.2.5	Einteilung in Patientengruppen	23
II.2.6	Beurteilung des Krankheitsverlaufes und Messprotokoll	23
II.2.7	Cerebrale Mikrodialyse	24
II.2.8	Probenentnahme und Analyse.....	24
II.2.9	Blutglukose und cerebrale extrazelluläre Glukose.....	25

II.2.10	Bestimmung von initialer Hyperglykämie und Blutzuckertagesmedian.....	26
II.2.11	Ermittlung des klinischen Ausgangs (Outcome).....	26
II.3	Statistik und Datenanalyse	26
II.3.1	Deskriptive statistische Parameter	27
II.3.2	Nichtparametrische Tests	27
III	Ergebnisse	28
III.1	Patientenmerkmale	28
III.2	Merkmale der aneurysmatischen SAB.....	29
III.3	Messzeitraum mittels Mikrodialyse.....	30
III.4	Blutglukosespiegel	31
III.5	Vergleich der Glukosekonzentrationen im Blut, in der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) und in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF).....	33
III.6	Laktatkonzentration in der cerebralen ECF und CSF sowie extrazelluläre Laktat-Pyruvat-Ratio.....	35
III.7	Laktat-Glukose-Ratio in der ECF	35
III.8	Klinischer Zustand nach 6 Monaten nach einer SAB (Outcome)	36
IV	Diskussion.....	37
IV.1	Relevanz der Hyperglykämie für neurologische Defizite	37
IV.2	Verhältnis der Glukosekonzentrationen im Blut, in der ECF und CSF	37
IV.2.1	Hyperglykämie und cerebrale extrazelluläre Glukosekonzentration	38
IV.2.2	Hyperglykämie - Mechanismus	39
IV.3	Klinischer Ausgang (Outcome).....	40
IV.3.1	Bedeutung der Hyperglykämie für den Krankheitsverlauf und das Outcome bei der SAB	40
IV.4	Schlussfolgerung für die zukünftige Forschung und klinische Praxis	41
IV.5	Grenzen dieser Studie	42
V	Zusammenfassung	43
VI	Literaturverzeichnis	44
VII	Anhang.....	52
VII.1	NIH Stroke Scale	52
VII.2	Glasgow Outcome Scale.....	58
VII.3	Abbildungsverzeichnis	59
VII.4	Tabellenverzeichnis	60

VIII Danksagung	61
IX Lebenslauf	62
X Eidesstattliche Erklärung	63

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFND	Akut fokales neurologisches Defizit
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
AY	Aneurysma
BNP	brain natriuretic peptide
CPP	cerebral perfusion pressure (cerebraler Perfusionsdruck)
cCT	cerebrale Computertomographie
CoA	Coenzym A
CRP	C-reaktives Protein
CSF	cerebrospinale Flüssigkeit
DSA	Digitale-Subtraktions-Angiographie
DIND	delayed ischemic neurological deficit (Verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)
ECF	extrazelluläre Flüssigkeit
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GCS	Glasgow Coma Scale (Glasgow Koma Skala)
GOS	Glasgow Outcome Scale (Glasgow Outcome Skala)
HAES	Hydroxyethylstärke
HHH	Hypertensive hypervolämische Hämodilution
ICP	Intracranial Pressure (intrakranieller Druck)
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
LGR	Laktat-Glukose-Ratio
LPR	Laktat-Pyruvat-Ratio
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MD	Mikrodialyse
MRT	Magnetresonanztomographie
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid / addiertes Hydrid-Ion
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
p.o.	per os

SAB	Subarachnoidalblutung
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
s.c.	subcutan
TCD	transkranielle Dopplersonographie
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

I Einleitung und Zielstellung

I.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Relevanz der Hyperglykämie

Mit Hilfe zahlreicher Studien wurde die Kenntnislage zum Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB) in den letzten Jahren permanent erweitert. Beispielsweise haben Untersuchungen gezeigt, dass eine Hyperglykämie, wie sie bei 83 - 100 % der SAB-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme vorliegt, mit schweren extrakraniellen Komplikationen (wie z.B. Herzversagen, Lungenversagen und Pneumonien) und ernsthaften neurologischen Komplikationen einhergeht [1, 2, 3, 4]. Diese Komplikationen können einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und die Prognose einer SAB nehmen. Bisherige Untersuchungen konnten eine Beziehung zwischen einer initialen Hyperglykämie und dem Ausgang (Outcome) der Patienten nach einer SAB nachweisen. So wurde gezeigt, dass eine Hyperglykämie mit längeren Aufhalten auf einer Intensivstation und einem schlechteren klinischen Zustand des Patienten drei Monate nach der SAB verbunden ist [5]. Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme einen vergleichsweise niedrigen Glukosewert $< 5,8 - 7,8$ mmol/l (105 – 141 mg/dl) aufwiesen, zeigten in Nachuntersuchungen ein besseres klinisches Ergebnis als Patienten mit höheren Glukosewerten [2, 3, 6]. Alberti et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrade einer SAB und den initialen Blutglukosespiegeln, sowie zwischen der Glukosekonzentration und der Mortalitätsrate [1]. Eine Hyperglykämie wurde mit einem symptomatischen Vasospasmus (DIND, delayed ischemic neurological deficit / verzögertes ischämisches neurologisches Defizit) und schlechter Prognose in Verbindung gebracht [2, 3, 4, 7]. Hingegen konnte durch Senkung der Glucosespiegel auf 4,4 - 6,7 mmol/l (im Vergleich zu Werten bis 12,2 mmol/l) keine Reduktion von DIND oder eine Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht werden [8]. Neueste Untersuchungen zeigten, dass Phasen niedriger ($< 0,6$ mmol/l, 11 mg/dl) und hoher ($> 2,6$ mmol/l, 47 mg/dl) cerebraler Glukosespiegel unabhängig von dem Blutglukosespiegel auftreten [5]. Weiterhin wurde bei neurologisch symptomatischen Patienten häufiger eine Hyperglykämie beobachtet, diese ging jedoch nicht mit erhöhten cerebralen Glucosespiegeln einher [5]. Trotz all dieser Untersuchungen weiß man derzeit noch sehr wenig über den Zusammenhang und die Wechselwirkungen zwischen

Blutglukose und Glukose in der cerebrospinalen sowie der cerebralen extrazellulären Flüssigkeit (ECF, CSF). Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem akuten fokalen neurologischen Defizit (AFND) und für solche mit einem verzögerten ischämischen neurologischen Defizit (DIND). Es ist daher wünschenswert, Wechselwirkungen von erhöhter Blutglukose-, veränderter cerebraler Glukosekonzentrationen und dem klinischen Outcome nach einer SAB genau zu untersuchen. So ist es beispielsweise unklar, ob die Hyperglykämie lediglich eine Stressantwort darstellt, oder ob sie direkt zu pathologischen Störungen im Gehirn beiträgt, z.B. könnte zu Lactat metabolisierte Glucose zu einer Azidose führen [9, 10].

Die Klärung dieser Fragen könnte die frühzeitige Erkennung eines symptomatischen Vasospasmus ermöglichen und somit den klinischen Ausgang nach einer SAB verbessern. Ebenfalls ist zu erwarten, dass eine frühzeitige Erkennung möglicher extrakranieller Komplikationen sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Die Technik der Mikrodialyse ist ein semikontinuierliches Verfahren, welches sich besonders zur Überwachung des cerebralen Stoffwechsels eignet. Die Mikrodialyse hat sich in einer Vielzahl von Studien bewährt, um differenzierte Informationen über die Pathophysiologie und die Pathobiochemie des Gehirns nach neuronalen Schädigungen zu erlangen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei SAB-Patienten nach einer operativen Aneurysmaausschaltung der Stoffwechsel im Hirnparenchym genauer untersucht. Dazu wurde die Methodik der cerebralen Mikrodialyse über einen Zeitraum von durchschnittlich 7 bis maximal 10 Tage angewandt. Der so überwachte cerebrale Metabolismus wurde täglich (zu bestimmten Messzeitpunkten) mit dem klinischen Krankheitsverlauf bzw. mit weiteren Parametern wie Blutglukose, Liquor-Glukose, Liquor-Laktat und z.T. mit den cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten verglichen.

I.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB

1. Parameter des Energiestoffwechsels in der cerebralen extrazellulären Flüssigkeit (ECF), im Liquor (cerebrospinale Flüssigkeit, CSF) und im Blut zu untersuchen sowie
2. einen möglichen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und neurologischen Defiziten darzustellen.

Anhand der so gewonnenen Daten sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Welcher Zusammenhang besteht zwischen einer Hyperglykämie und neurologischen Defiziten und sowie extrazellulären Glukosekonzentrationen bei Patienten mit einer SAB?
2. Besteht bei SAB-Patienten eine Beziehungen zwischen dem Glukosestoffwechsel in der ECF, im Blut und dem klinischen Ausgang (Outcome)?
3. Wie verhalten sich die Parameter Laktat, Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR) und Laktat-Glukose-Ratio (LGR) bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten?

I.3 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB)

Unter einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung versteht man eine Blutung aus einer Gefäßaussackung der Hirnarterien, dem so genannten Aneurysma. Dabei kommt es zu einer Einblutung unter die Leptomeninx, also zwischen Arachnoidea und Pia mater. Etwa 3 % aller Apoplexien werden durch eine SAB verursacht [11]. In 85 % aller nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen liegt eine Blutung aus einem Aneurysma der basalen Hirnarterien vor [12]. Eine aneurysmatische SAB stellt eine akute lebensbedrohliche Erkrankung dar, da es hier zu einer intrakraniellen Drucksteigerung, bis hin zum intrakraniellen Kreislaufstillstand, kommen kann.

I.3.1 Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB

Die Inzidenz für eine Subarachnoidalblutung liegt in Finnland und Japan bei 20 bis 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr am höchsten. In Nordamerika liegt die Inzidenz bei 7, in Europa bei 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [13, 14, 15]. Die SAB kann bei allen Altersgruppen auftreten, wobei ein Maximum zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade zu verzeichnen ist. Das Blutungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer SAB zu versterben, erhöht sich mit zunehmendem Alter [15, 16, 17]. Das weibliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig betroffen [15]. Etwa 20 % der SAB-Patienten befinden sich zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr. So sind, im Gegensatz zu

ischämischen Schlaganfällen, häufiger jüngere und aktive Patienten im berufsfähigen Alter betroffen. Am häufigsten treten Aneurysmen am Ramus communicans anterior (40 %) und an der Arteria cerebri anterior auf. Weitere betroffene Regionen sind die distale Arteria carotis interna (30 %), die Arteria cerebri media (20 %) sowie die Arteria basilaris und die Vertebralarterien (10 %) [18]. Bei 15 – 20 % aller Aneurysmapatienten lassen sich multiple Aneurysmen diagnostizieren.

Trotz der Einführung mikrochirurgischer und interventionell-neuroradiologischer Behandlungsmethoden, Verbesserungen in der intensivmedizinischen Versorgung und erheblicher Fortschritte im Therapiemanagement der aneurysmatischen SAB sind die 30-Tage-Morbidität und die Mortalität weiterhin hoch. In den ersten drei Monaten nach einer SAB beträgt das Mortalitätsrisiko 30 – 40 % [15]. Insgesamt versterben ca. 50 % der Patienten an dieser Erkrankung, allein 10 % vor Eintreffen des Notarztes oder auf dem Weg in die Klinik [19]. Von den überlebenden Patienten trägt ca. ein Drittel eine schwere lebenslange Behinderung davon. Eine geringe bis gar keine Behinderung findet man nur in 30 % der Fälle [15]. Therapien und Rehabilitationsmaßnahmen sowie der pflegerische Aufwand sind mit enormen Kosten verbunden.

I.3.2 Ätiologie der aneurysmatischen SAB

Intrakranielle Arterien sind aus drei Schichten aufgebaut: der Tunica intima, der Tunica media und der Tunica externa. Man unterscheidet pathologisch - anatomisch dreierlei Arten von Aneurysmen: erstens das Aneurysma verum (echtes Aneurysma), zweitens das Aneurysma spurium (falsches Aneurysma) und drittens das Aneurysma dissecans. Weiterhin lassen sich Aneurysmen anhand ihrer Lokalisation und ihrer Form unterscheiden, die gestielt oder sackförmig ausfallen kann.

Echte Aneurysmen treten am häufigsten (98 %) auf [21]. Dabei kommt es zu einer fokalen permanenten Gefäßerweiterung von sackförmiger oder gestielter Form. Die Größe variiert von wenigen Millimetern (erbsen-, kirschkernegroß) bis zu Zentimetern (z.B. pflaumengroß). Echte Aneurysmen entstehen aufgrund von Schwachstellen der Gefäßwand (Tunica elastica interna und Tunica media) und treten bevorzugt an Gefäßgabelungen auf. Die Ursachen für die Entstehung echter Aneurysmen liegen in arteriosklerotischen Veränderungen, einer idiopathischen Medianekrose, Infektionen, Entzündungen, kongenitaler Anlage und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Ehlers - Danlos - Syndrom Typ IV, Marfan - Syndrom). Kommt es zu einer Ruptur dieser Aneurysmen, entsteht eine aneurysmatische SAB.

Von falschen Aneurysmen spricht man, wenn es aufgrund einer Gefäßverletzung, z.B. durch ein Trauma, oder durch eine Entzündung des gefäßumliegenden Gewebes, zu einem Blutaustritt kommt.

Das Aneurysma dissecans ist durch eine Längsspaltung der Tunica intima gekennzeichnet, bei der das Blut zwischen die einzelnen Gefäßwände tritt. Auch bei diesem Aneurysma kommt es zu einer Gefäßaufweitung. Dadurch kann der eigentliche Blutflusskanal, also das natürliche Gefäßlumen, so komprimiert werden, dass es zu einer Mangelversorgung des zu versorgenden Gewebes kommt. Diese Aneurysmen entstehen spontan oder traumatisch und sind an intrakraniellen Gefäßen sehr selten zu finden [21].

Das intrakranielle Verteilungsmuster der aneurysmatischen SAB ist abhängig von der Lage des Aneurysmas und den Erweiterungen des Subarachnoidalraumes. So kann es, je nach Lage des Aneurysmas, zur Ansammlung von Blut innerhalb der basalen Zisternen, der Sylvi'schen-Fissur, des Interhemisphärenspalts und, in schweren Fällen, im Ventrikelsystem oder im Parenchym kommen.

Das Krankheitsbild der SAB nimmt einen großen Stellenwert sowohl in der Akut- als auch in der anschließenden Rehabilitationsmedizin ein.

I.3.3 Risikofaktoren, Symptome, Prognose und Einteilung der SAB

In zahlreichen Studien wurden verschiedene Faktoren nachgewiesen, die das Risiko einer Subarachnoidalblutung erhöhen. So sind als konstante Faktoren Rauchen, arterielle Hypertension und übermäßiger Alkoholkonsum zu nennen [22, 23, 24]. Auch die Hypercholesterinämie, Drogen und eine positive Familienanamnese erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer SAB [25]. In der überwiegenden Zahl der Fälle entwickeln sich die Symptome einer SAB aus völliger Gesundheit heraus. In etwa einem Drittel der Fälle zeigen sich die Symptome während oder nach körperlichen Aktivitäten, wie z.B. schwerem Heben, Pressen beim Stuhlgang oder bei der Kohabitation. Als Kardinalsymptom werden akute schlagartige Kopfschmerzen in bisher unbekannter Intensität („Vernichtungskopfschmerz“) beschrieben. Durch eine Steigerung des intrakraniellen Druckes kann es weiterhin zu Übelkeit mit Erbrechen, Verwirrtheit und sogar zum Koma kommen. Außerdem können Zeichen einer Reizmeningitis (wie z.B. Nackenschmerz, Nackensteife und Lichtempfindlichkeit), fokale neurologische Defizite (z.B. Sprachstörungen, Hirnnervenparesen und Lähmungen) sowie Krampfanfälle auftreten. Bei ca. 10 – 30 % der betroffenen Patienten tritt als Initialsymptom eine mildere Form des akuten Kopfschmerzes auf [19]. Da dieses Symptom auch einer Migräne, einem lokalen Zervikalsyndrom, einem Infekt

oder einer hypertensiven Krise zugeschrieben werden kann, ist in den ersten Stunden die Gefahr einer Fehldiagnose gegeben. Die genannten initialen Kopfschmerzen werden auch als „Warning Headache“ beschrieben und können nach den heutigen Erkenntnissen in einem Teil der Fälle bereits Folge einer SAB sein [19].

Die Dauer der bei 50 % der Patientenfälle initial eintretenden Bewusstlosigkeit ist ein entscheidender Faktor für die Einschätzung des Schweregrades der Blutung. Ungefähr 20 % der Patienten verbleiben im Koma oder versterben initial an der Blutung [26]. Bei Patienten, bei denen initial eine Bewusstlosigkeit auftritt, steigt die Letalität auf 75 %. Von den wachen Patienten versterben 13 % ebenfalls an den Folgen der Blutung [27]. Der Schweregrad der Blutung ist ebenso mitbestimmend für die Prognose der Patienten. Um den Schweregrad genau einteilen zu können, wurden verschiedene Skalen entwickelt. Bis heute haben sich die Klassifikationen nach Hunt & Hess (1968, Einteilung nach klinischer Symptomatik; siehe Tab. I-1) [28], die neuere WFNS¹-Skala (1988, Einteilung nach motorischen Defiziten; siehe Tab. I-1) [29] und die Fisher Skala (Einteilung nach Ausmaß der Blutung, zur Beurteilung mittels einer cerebralen Computertomographie (cCT); siehe Tab. I-2) [30] durchgesetzt. Neben dem Schweregrad der Blutung und der initialen Bewusstlosigkeit spiegeln sich auch Alter der Patienten und Lage der Aneurysmen in der Prognose wider. So haben Patienten mit einem Aneurysma im hinteren Stromgebiet und mit einer Einblutung in die basalen Zisternen und in das Ventrikelsystem eine schlechtere Prognose [31]. Ebenfalls ungünstige Faktoren für den Krankheitsverlauf sind zusätzlich auftretende Komplikationen (siehe unter Kap. I.3.5).

Von den überlebenden Patienten behält ca. ein Drittel ein bleibendes neurologisches Defizit zurück.

¹ eine ebenfalls fünfstufige Gradierung anhand der GCS, welche seit 1974 im klinischen Alltag angewandt wird

Hunt & Hess		Nach WFNS	
Klinische Befunde		(Glasgow Coma Scale, GCS)	
Grad	Symptome	Score	Motorisches Defizit
I	Leichter KS / Meningismus, kein neurologisches Defizit	15	Keines
II	Mäßiger bis schwerer KS / Meningismus, kein neurologisches Defizit außer Hirnnervenstörungen, keine Bewusstseinsveränderung	14 - 13	Keines
III	Somnolenz oder Verwirrtheit und / oder neurologische Ausfälle	14 - 13	Vorhanden
IV	Sopor, schwere neurologische Ausfälle, vegetative Störungen	12 – 7	Keines oder vorhanden
V	Koma, Strecksynergismen, moribunder Patient	6 – 3	Keines oder vorhanden

Tab. I-1 Klassifikationen nach Hunt & Hess (1968, Einteilung nach klinischer Symptomatik) [28] und WFNS-Skala (1988, Einteilung nach motorischen Defiziten) [29]

Grad	Fisher Skala
I	Kein subarachnoidales Blut sichtbar
II	Diffuse oder vertikale Auflagerungen (interhemisphärisch, basale Zisterne)
III	Lokalisierte Koagel größer als 3 x 5 mm und / oder vertikale Auflagerungen von > 1 mm Dicke
IV	Intracerebrale oder interventrikuläre Blutung mit diffuser oder fehlender subarachnoidaler Komponente

Tab. I-2 Fisher Skala (Einteilung nach Ausmaß der Blutung, Beurteilung mittels einer cerebralen Computertomographie (cCT) [30]

I.3.4 Diagnostik der SAB

Bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung ist die cerebrale Computertomographie (cCT) nach wie vor unerlässlich. Diese Untersuchung kann schnell und ohne größeren Aufwand durchgeführt werden. Die Verteilung des Blutes gibt einen Hinweis auf die Lage des Aneurysmas. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die hohe Sensitivität bei der Erkennung einer akuten SAB. Bei weniger als 2 % der Patienten mit rupturierten Aneurysmen lässt sich im cCT keine Blutung nachweisen. Da die Sensitivität der cCT in den Tagen nach einer SAB immer weiter abnimmt, eignet sich bei einer subakuten (Tag 4 – 14) oder chronischen (nach Tag 14) SAB die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) mit Flairsequenzen besser zur Diagnosesicherung. Zur Lokalisation eines Aneurysmas sind die cerebrale Angiographie als digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die CT- oder die MR-Angiographie (CTA, MRA) die üblichen diagnostischen Methoden. Die MRA ist der DSA und vermutlich auch der CTA unterlegen. Durch die Technik der DSA lassen sich selbst kleine (< 3 mm) und multiple Aneurysmen nachweisen. Mit Hilfe der CTA ist der Nachweis von Aneurysmen, die größer als 3 mm sind, möglich [32]. Mit der MRA kommen erst Aneurysmen ab 3 - 4 mm Durchmesser zum Nachweis [18]. In ca. 15 – 20 % aller spontanen Subarachnoidalblutungen ist angiographisch kein Nachweis von Aneurysmen möglich [33].

Im Falle einer unauffälligen cCT mit begründetem SAB-Verdacht kann auch eine Lumbalpunktion Aufschluss geben. Die Lumbalpunktion sollte ca. 8 - 12 Stunden nach der initialen Symptomatik erfolgen. Bei einer frischen SAB finden sich massenhaft Erythrozyten im

Liquor. Nach ca. drei Tagen erscheinen Siderophagen, die noch bis zu sechs Monate nach einer SAB nachweisbar sind. Liegen Siderophagen und Erythrozyten gleichzeitig vor, spricht dies für eine erneute Nachblutung. Der Nachweis eines blutigen Liquors ist allerdings nicht spezifisch für eine SAB. Eine SAB ist auszuschließen, wenn sich der Liquor zwei bis drei Wochen nach der Verdachtsdiagnose unauffällig und wasserklar zeigt.

I.3.5 Komplikationen der SAB

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf den Komplikationen einer SAB liegt, werden die Therapiemöglichkeiten lediglich kurz dargestellt.

Liegt ein Verdacht auf eine SAB vor, muss eine umgehende Einweisung in eine Klinik mit Neurologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen sowie der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung erfolgen.

Um die Prognose von Patienten mit einer SAB zu optimieren, sollte bereits in der präklinischen Phase eine gerichtete Therapie durch den Notarzt erfolgen. Primäres Ziel der Behandlung einer SAB besteht in der Stabilisierung des Allgemeinzustandes mit Kontrolle des Blutdruckes zur Verhinderung einer Rezidivblutung. Eine Hypotonie bei intrakranieller Drucksteigerung kann zu einer Verminderung des cerebralen Perfusionsdruckes und der Hirndurchblutung führen. Eine Hypertonie dagegen lässt die Gefahr einer Rezidivblutung steigen. Auch ist an eine mögliche intrakranielle Drucksteigerung in Form eines akuten Hydrocephalus zu denken. Um Hirnschäden durch Hypoxie zu vermeiden, ist eine Sicherung der Vitalparameter nötig. Zur Aneurysmabehandlung haben sich das Clipping und das Coiling von Aneurysmen in der Praxis bewährt. Beide Techniken werden möglichst frühzeitig (Tag 1 - 3 nach SAB) durchgeführt. Bei der Aneurysmaausschaltung mittels Clipping wird durch eine mikrochirurgische Intervention ein Clip am Hals des Aneurysmas angebracht. Das Coiling zur Aneurysmaausschaltung bedient sich einer neuroradiologischen, interventionellen Technik. Hierbei wird mittels eines arteriellen Katheters ein Platincoil (Platinspirale) in das Aneurysma eingesetzt. Dies ermöglicht eine Okklusion des Aneurysmas.

Im Folgenden werden mögliche neurologische Komplikationen nach einer SAB aufgeführt.

Rezidivblutungen: Die Zahl der Rezidivblutungen hat sich im Laufe der letzten Jahre aufgrund von frühzeitigen Operationen (< 72 Stunden) verringert. Bei 15 – 22 % der SAB-Patienten tritt diese Blutung auf, bei der eine Letalität von bis zu 70 % angegeben wird. Das Risiko einer Rezidivblutung ist in den ersten 24 Stunden nach Aneurysmaversorgung mit 4 % am höchsten.

In den 14 darauffolgenden Tagen beträgt es täglich 2,1 % pro Tag, kumulativ 19 % innerhalb der ersten zwei Wochen, und annähernd 50 % in den ersten sechs Monaten nach der Initialblutung [35]. Blutdruckanstiege stellen eine mögliche Ursache dar. Daher sollte bei Normotonikern der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) 70 - 80 mmHg betragen. Bei komatösen Patienten mit Bluthochdruck kann ein höherer MAP zur Vermeidung von Ischämien akzeptiert werden. Jedoch sollten die systolischen Blutdruckwerte unter 160 mmHg liegen.

Hydrocephalus: Er tritt zwischen Tag 1 und 21 nach der SAB bei 15 - 20 % der Patienten auf [35]. Ca. 40 % der Patienten zeigen klinische Symptome. Der Hydrocephalus basiert auf einer Liquorabflussstörung, bedingt durch Blutgerinnsel in den liquorabführenden Wegen bzw. durch Störungen der physiologischen Liquorabsorption in den Pacchionischen Granulationen [36]. Begünstigende Faktoren, die zu einer Entwicklung des Hydrocephalus führen können, sieht man in der Blutmenge im Ventrikelsystem, in den basalen Zisternen sowie in einem höheren Lebensalter und einem höhergradigen WFNS-Score. Indikativ für eine intrakranielle Drucksteigerung sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma. Therapie der Wahl ist die Anlage einer externen Liquorableitung. Der intrakranielle Druck (intracranial pressure, ICP) sollte dabei vorsichtig auf 15 – 20 mmHg gesenkt werden. Neben der externen Liquorableitung besteht auch die Möglichkeit einer lumbalen Liquorableitung. Eine dauerhafte Liquorableitung ist bei ca. 14 - 21 % der Patienten erforderlich. Als Risikofaktoren werden folgende Faktoren diskutiert: Lebensalter, WFNS-Grad, nachgewiesener Hydrocephalus bei Aufnahme und die Art der Aneurysmaausschaltung [36, 37].

Akut fokales neurologisches Defizit (AFND): Komplikationen einer SAB können sich ebenfalls in neurologischen Defiziten widerspiegeln. Man unterscheidet ein akut fokales neurologische Defizit (AFND) und ein verzögertes ischämische neurologische Defizit (delay ischemic neurological deficit, DIND). Letzteres ist auch als symptomatischer Vasospasmus bekannt (siehe Kap. I.4).

Häufige Ursachen eines AFND liegen in einer zusätzlichen intracerebralen Blutung mit einer intrakraniellen Drucksteigerung und in einer Gefäßkompression, einer intraoperativen Clipstenose sowie einem postoperativ auftretenden Gefäßverschluss durch einen Thrombus. Die akuten neurologischen Defizite, wie z.B. Bewusstseinsveränderungen oder Paresen, bilden sich in den ersten Stunden nach einer SAB bzw. nach einer operativen SAB-Versorgung aus. Bei komatösen Patienten lassen ein erniedrigter Hirngewebesauerstoffpartialdruck (< 10 - 15 %), eine jugularvenöse Sauerstoffsättigung < 50 %, ein Anstieg extrazellulärer Glutamat,- bzw.

Glycerolkonzentrationen und ein Anstieg der Laktat-Pyruvat-Ratio auf eine cerebrale Ischämie schließen [38, 39, 40]. Zeigen sich diese klinischen Parameter bzw. Symptome, sollte möglichst rasch eine Kontrollangiographie erfolgen, um gegebenenfalls therapeutisch eingreifen zu können (z.B. Revision bei Clipstenose und Thrombolyse). Die Patienten mit einem AFND sind im allgemeinen einer ungünstigen Prognose und einem höheren Schweregrad der SAB ausgesetzt. Dennoch konnte sich die Prognose in den letzten Jahren durch frühzeitige Therapiemaßnahmen in Form von Liquorableitung, operativer Blutungsausräumung und durch intensivmedizinische Überwachung der cerebralen Parameter, wie des intrakraniellen Drucks (ICP) und des cerebralen Sauerstoffpartialdrucks verbessern [38].

Intrakranielle Hypertension: Nach einer aneurysmatischen SAB tritt eine intrakranielle Hypertension vor allem bei Patienten mit einer höhergradigen SAB (WFNS IV und V) auf [41, 42]. Eine intrakranielle Druckerhöhung (> 20 mmHg) führt zu einer ungünstigen Prognose und geht gehäuft mit einem erniedrigten cerebralen Perfusionsdruck (CPP) einher. Zudem besteht ein Zusammenhang mit Sekundärschäden wie Ischämie, Infarktbildung und postoperative Hirndruckschwellung [41]. Bisher gibt es noch keine spezielle Richtlinie für die Behandlung einer intrakraniellen Hypertension nach einer aneurysmatischen SAB. Besteht eine medikamentös nicht behandelbare Erhöhung des intrakraniellen Druckes, ist eine Dekompressionstrepanation (mit Duraplastik) zur möglichen Verbesserung der cerebralen Oxygenierung in Erwägung zu ziehen [43].

Meningitiden: Es werden bakterielle und aseptische Meningitiden unterschieden. Eine bakterielle Meningitis liegt vor, wenn sich bei Patienten mit einer Liquordrainage im Liquor Keime nachweisen lassen und mindestens eines der folgenden Symptome auftritt: Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Übelkeit und/oder Vigilanzstörungen [44]. Zu einer bakteriellen Meningitis kommt es bei 6 - 22 % der Fälle [45, 46]. Das Risiko für eine bakterielle Meningitis steigt ab dem Tag 15 nach einer Ventrikeldrainageninsertion, bei Verlegung (z.B. durch Blutgerinnsel [44]) sowie bei einer Undichte des Drainagekatheters. Die eigentlichen Kriterien, wie die Glukose- und Eiweißkonzentration und die Leukozytenzahl im Liquor, die zur Diagnosestellung einer bakteriellen Meningitis dienen, sind nach neurochirurgischen Eingriffen nicht aussagekräftig, da es bei diesen Eingriffen, insbesondere wenn eine Einblutung in das Ventrikelsystems vorliegt, ebenfalls zu einem Anstieg dieser Parameter kommen kann [47, 48]. Zeigt sich allerdings eine Verschlechterung der Parameter, insbesondere bei klinisch schlecht zu beurteilenden Patienten, sollte das Augenmerk auf eine mögliche bakterielle Meningitis gerichtet

werden. Um den Verlauf besser beurteilen zu können, sind regelmäßige Liquoranalysen erforderlich. Allerdings erhöhen häufige Liquorabnahmen das Infektionsrisiko. Daher werden für die erste Woche zwei Liquorabnahmen pro Tag empfohlen. Ab der zweiten Woche sollte die Liquorabnahme auf einmal täglich reduziert werden [48].

Im Falle einer aseptischen Meningitis liegen die gleichen klinischen Symptome wie bei der bakteriellen Meningitis vor, jedoch lassen sich keine Keime im Liquor nachweisen.

Krampfanfälle: Bis zu 26 % der aneurysmatischen SAB-Patienten erleiden Krampfanfälle [49]. Diese treten insbesondere bei Patienten mit einem Aneurysma der linken Arteria cerebri media auf. Ein Zusammenhang besteht zwischen Hämolyseprodukten, cerebraler Durchblutung, neuronaler Aktivierung und Bildung von Infarkten [50, 51]. Mögliche Ursachen für das Auftreten von DIND sind bestimmte Depolarisationswellen, die auch „**spreading depression**“ genannt werden. Sie entstehen auf dem Boden einer wandernden neuronalen Aktivierung. Diese Depolarisationswellen breiten sich innerhalb der grauen Substanz mit einer Geschwindigkeit von ca. 3 mm/min aus. Anstelle einer Blutflusssteigerung, welche die Depolarisationswelle begleiten sollte, kommt es jedoch durch Hämolyseprodukte zu einer Minderung des Blutflusses und in Folge zu einer lokalen Ischämie (**cortical spreading ischaemia**).

Neben den neurologischen Komplikationen können auch eine Reihe von nichtneurologischen Komplikationen als Folge einer SAB auftreten.

Elektrolytstörungen: Diese zeigen sich durch Veränderungen der Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumkonzentrationen. Eine Hyponatriämie (< 135 mmol/l) tritt bei ca. 16 % der aneurysmatischen SAB-Patienten auf. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der erhöhten Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH). Bei dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), kann es zu einer vorübergehenden (ca. vier Tage) hypervolämischen Hyponatriämie kommen. Die Therapie besteht in einer Flüssigkeitsrestriktion, wobei die zugeführten Flüssigkeiten isoosmolar sein müssen. Eine Hyponatriämie kann auch die Folge eines erhöhten Spiegels des atrialen natriuretischen Peptid (ANP) sein. Dieser ist besonders nach einer SAB erhöht. Erfolgt eine erhöhte Sekretion des brain natriuretic peptide (BNP), welches bei Überlastung und Überfüllung des Herzens ausgeschüttet wird, kommt es durch eine renale Natriumausscheidung ebenfalls zu einer Hyponatriämie. Da auch gleichzeitig eine erhöhte Ausscheidung von Flüssigkeiten über die Niere erfolgt, kann es zu einer hypovolämischen Hyponatriämie kommen. Eine Hyponatriämie

kann zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen, dabei zeigt sich ein Zusammenhang mit einer erhöhten BNP-Konzentration [52]. Eine Hyponatriämie kann auch die Folge einer hypervolämischen, hypertensiven Hämodilutionstherapie (Triple-H-Therapie) sein.

Pulmonale Komplikationen: Am häufigsten sind nosokomiale Pneumonien, Lungenödem sowie Aspirationspneumonien. Außerdem können pulmonale Komplikationen auch Folge einer Triple-H-Therapie sein. Pulmonale Komplikationen werden insbesondere mit zunehmendem Alter und erhöhtem Schweregrad der SAB beobachtet [53, 54]. Hiervon sind insbesondere Patienten mit einer Herzinsuffizienz betroffen [55].

EKG-Veränderungen: Bei 67 % der SAB-Patienten treten EKG-Veränderungen auf, von denen 30 % Arrhythmien aufweisen [56]. Mit zunehmender Blutmenge im cCT (nach Fisher-Skala) werden vermehrt EKG-Veränderungen beobachtet [57].

Hyperglykämie: Die Komplikation der Hyperglykämie wird in Kapitel I.1 beschrieben.

I.4 Symptomatischer Vasospasmus (DIND, delayed ischemic neurological deficit / verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)

Wie schon in Kap. I.3.5 angesprochen, kann ein symptomatischer Vasospasmus als Komplikation einer SAB auftreten. Aufgrund der fallenden Zahl von Rezidivblutungen der SAB sieht man den Vasospasmus als Hauptkomplikation der SAB an.

Cerebrale Perfusionsstörungen aufgrund von arteriellen Gefäßspasmen können das Auftreten von neurologischen Ausfallerscheinungen bedingen. Diese zeigen sich z.B. in Form von Paresen, Bewusstseinsveränderungen und Sprachstörungen. In diesem Fall spricht man von einem symptomatischen Vasospasmus bzw. einem verzögerten ischämischen neurologischen Defizit (DIND). Jedoch manifestieren sich nicht alle Perfusionsstörungen in Form von neurologischen Defiziten. So haben angiographische Untersuchungen ergeben, dass bis zu 75 % aller SAB-Patienten eine Gefäßverengung aufweisen. Diese Gefäßverengungen führen in ca. 30 % der Fälle zu neurologischen Defiziten [58]. Der Zeitraum, in dem diese Gefäßverengungen erfolgen, erstreckt sich von Tag 3 bis zu Tag 14 nach der Initialblutung. Typischerweise beginnen die Gefäßspasmen ca. drei Tage nach einer SAB und erreichen nach fünf bis sieben Tagen ihre volle

Ausprägung. Bedingt durch einen arteriellen Vasospasmus steigen die arteriellen Flussgeschwindigkeiten im Gehirn an. Es kommt zu einer Minderversorgung jenes Hirngewebes, welches durch das aneurysmatragende Gefäß versorgt wird. Die Diagnose eines symptomatischen Vasospasmus wird anhand klinischer Kriterien gestellt. Abhängig von der Hirnregion, die durch das Aneurysmagefäß versorgt wird, treten unterschiedliche neurologische Verschlechterungen auf. Die Symptomatik eines Vasospasmus der Arteria cerebri anterior zeigt sich beispielsweise als eine beinbetonte (senso-) motorische Hemiparese der kontralateralen Körperseite. Als weitere Symptome können eine zentrale Blasenstörung, eine Apraxie sowie ein hirnorganisches Psychosyndrom auftreten. Eine Minderversorgung im Stromgebiet der Arteria cerebri media kann zu einer brachiofazialbetonten (senso-) motorischen Hemiparese der kontralateralen Körperseite sowie zu einer Aphasie, bei Mangelversorgung der linksseitigen Arteria cerebri media, führen. Bei komatösen Patienten, deren klinische Beurteilung bzgl. einer neurologischen Verschlechterung nur bedingt möglich ist, eignet sich die transkranielle Dopplersonographie (TCD) zur Früherkennung und Verlaufsbeobachtung. Mit dieser Technik lässt sich eine Aussage über Blutflussgeschwindigkeiten treffen. Blutflussgeschwindigkeiten unter 100 cm/s werden als unkritisch eingestuft. Als subkritisch gelten Flussgeschwindigkeiten von 100 - 120 cm/s, wohingegen Werte über 200 cm/s zuverlässig als Vasospasmus definiert werden können [59]. In dieser Untersuchung erfolgte bei den o.g. Patienten in den Tagen 1 – 10 die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten mittels einer transkraniellen Dopplersonographie (TCD, 2 MHz, transkranielles Dopplerultraschallgerät: TC2 - 64, EME, Tübingen). Entscheidend bei der Diagnose eines Vasospasmus ist aber auch der intraindividuelle Vergleich (signifikanter Anstieg über 50 % im Verlauf). Als ein weiteres Verfahren zur Früherkennung bzw. zur Bestätigung eines Vasospasmus dient die Methodik der Mikrodialyse (siehe Kap. I.5).

Die Ursache für einen symptomatischen Vasospasmus ist bislang nicht vollständig geklärt. Überlegungen zur Entstehung eines Vasospasmus basieren auf verschiedenen Mechanismen. Zum einen werden während der Erythrozytolyse vasoaktive Substanzen (Endotheline, Prostaglandine) frei und führen zur Kontraktion der Gefäßwand. Zum anderen werden auch örtliche Entzündungsreaktionen für einen Vasospasmus verantwortlich gemacht. Dafür sprechen die im Plasma und im Liquor der Patienten nachgewiesenen Spiegel aktiver Komponenten des Komplementsystems [35]. Begünstigende Faktoren sind Hypovolämie, Hyponatriämie und niedriger Blutdruck. Der Einfluss der subarachnoidalen Blutungsmenge sowie einer Hyperglykämie werden ebenfalls als mögliche Risikofaktoren diskutiert [3, 30]. Um den Symptomen eines Vasospasmus entgegen zu wirken, sollte der Patient ab dem Zeitpunkt der

stationären Aufnahme bis zu 21 Tage lang den neuroprotektiven Calciumantagonisten Nimodipin erhalten. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 60 mg p.o. aller vier Stunden. Die Datenlage zur intravenösen Verabreichung von Nimodipin ist nicht eindeutig, jedoch erhöht Nimodipin das Risiko einer Hypotonie. Weitere prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung eines Vasospasmus sind die Vermeidung von niedrigen Blutdruckwerten, niedrigen Natriumwerten und eine positive Flüssigkeitsbilanz.

Da eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der subarachnoidaler Blutmenge und dem Auftreten von Vasospasmen besteht, wird eine Liquordrainage als therapeutische Maßnahme zum Ableiten des blutigen Liquors diskutiert [60].

I.5 Cerebrale Mikrodialyse

Die Mikrodialyse ist ein biophysikalisches Verfahren, welches in den 70er Jahren von Urban Ungerstedt am Karolinska-Institut in Stockholm entwickelt wurde. Seit 1996 steht dieses Verfahren auch für die klinische Anwendung zur Verfügung. Es ermöglicht eine fortlaufende Messung bestimmter Substanzen im Extrazellulärraum verschiedener Gewebe. Die bettseitige Analyse (Mikrodialysegerät steht im Patientenzimmer) konzentriert sich auf Parameter des Energiestoffwechsels (Glukose, Pyruvat, Laktat, Laktat-Pyruvat-Ratio), den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat sowie Glycerol als Marker der Membrandegradation. Untersuchungen ergaben, dass diese Parameter besonders geeignet sind, um metabolische Veränderungen, wie sie z.B. bei einem Vasospasmus mit Gewebehypoxie bzw. unter ischämischen Bedingungen auftreten, aufzuzeigen. Bei Patienten mit klinisch-neurologischer Verschlechterung im Rahmen eines symptomatischen Vasospasmus wurden Veränderungen im Energiestoffwechsel (z.B. Laktaterhöhung) und ein Anstieg des extrazellulären Glutamats beobachtet [68]. Somit ermöglicht die cerebrale Mikrodialyse in der heutigen Intensivmedizin ein direktes kontinuierliches neurochemisches Monitoring des lokalen Hirnstoffwechsels. Ziel der cerebralen Mikrodialyse ist es, eine cerebrale Ischämie frühzeitig zu erkennen, insbesondere bei bewusstseinsgetrübten bzw. komatösen Patienten, die neurologisch nicht zu beurteilen sind. Ein weiteres Ziel besteht in der Einleitung einer raschen therapeutischen Intervention sowie der Vermeidung eines symptomatischen Vasospasmus.

Die Mikrodialyseeinheit beinhaltet einen in das Hirnparenchym eingeführten Mikrodialysekatheter mit einer semipermeablen Membran an der Spitze (10 mm Länge)

(Außendurchmesser 0,6 - 0,9 mm, Gesamtlänge 50 mm), eine Pumpe, die den Katheter mit einer liquorähnlichen Elektrolytlösung perfundiert, Microvials (Behälter für das Mikrodialysat) und ein bettseitiges Analysegerät. Die Insertion des Mikrodialysekatheters erfolgt überwiegend intraoperativ nach Clipping eines Aneurysmas.

Die Funktionsweise beruht auf dem Dialyseprinzip (Abb. I-1). Dabei wird die semipermeable Membran (Porengröße 20.000 bis 100.000 Dalton) kontinuierlich von zwei Flüssigkeiten umgeben. Auf der einen Seite befindet sich die extrazelluläre Flüssigkeit des zu untersuchenden Gewebegebietes. Die andere Seite, innerhalb des MD-Katheters gelegen, wird mit einer Elektrolytlösung (frei von zu messenden Substanzen, 0,3 µl/min) umspült. Der Konzentrationsgradient führt zu einer Diffusion der Substanzen aus dem Interstitium (extrazelluläre Flüssigkeit) in die Dialysatprobe. Die Konzentration der untersuchten Substanzen in der Probe entspricht etwa 65 – 72 % der eigentlichen extrazellulären Konzentration [69]. Der Konzentrationsgradient wird durch eine Pumpe aufrechterhalten. Die Parameterkonzentrationen lassen sich als Zahlenwert sowie als graphische Darstellung auf dem Monitor des Analysegerätes zeitnah und zügig ablesen.

Bei Patienten mit einem symptomatischen Vasospasmus zeigten sich in der Mikrodialyseanwendung metabolische Veränderungen noch vor einer klinischen Verschlechterung des Patienten und bevor die TCD-Werte anstiegen [70]. Ebenfalls konnte eine höhere Spezifität und Sensitivität im Vergleich zur TCD nachgewiesen werden [68].

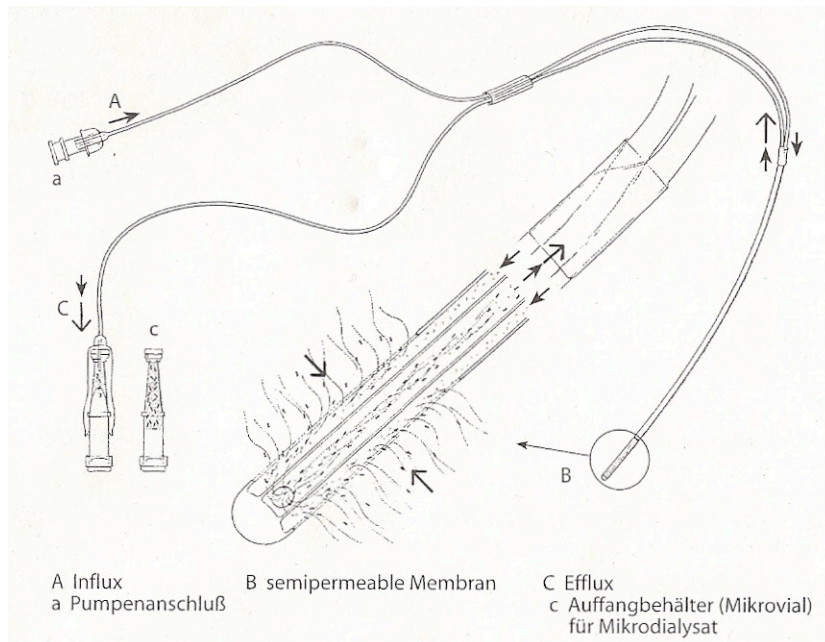


Abb. I-1 Mikrodialysekatheter mit Zubehör. Der zuführende Schlauch (A) wird an einem Ende (a) an eine Pumpe angeschlossen. Das andere Ende ist mit einem Katheter verbunden (mit Ringer-Lösung perfundiert). Über eine semipermeable Membran (B) diffundieren extrazelluläre Substanzen in den Katheter und werden über einen abführenden Schlauch (C) in einem Mikrovial (c) aufgefangen. [71]

I.5.1 Bedeutung der cerebralen Mikrodialyseparameter

Die Vielzahl der erhobenen Mikrodialyseparameter erfordert eine nähere Betrachtung hinsichtlich ihrer Bedeutung. Diese werden im Folgenden aufgeführt.

Glukose: Die Mikrodialyse erlaubt eine direkte Bestimmung der extrazellulären Glukosekonzentration im Gehirn [72]. Der Wert für die extrazelluläre Glukose gibt an, wieviel Glukose den Zellen zur Verfügung steht. So zeigten Untersuchungen, dass sich unter ischämischen Bedingungen, beispielsweise nach Gefäßokklusionen, eine eingeschränkte Glukosezufuhr in einer reduzierten extrazellulären Glukosekonzentration widerspiegelt. Aufgrund des verringerten Glukoseangebots kommt es zur Umstellung von aerober auf anaerobe Glykolyse. Schlenk et al. war es möglich einen Zusammenhang zwischen niedrigen cerebralen Glukosewerten und zellulärem Stress (erhöhtes LPR, Glutamat, Glycerol) nachzuweisen [5]. Eine gesteigerte Glykolyse, wie man sie gehäuft nach Schädelhirntraumen antrifft, geht ebenfalls mit reduzierten cerebralen Glukosekonzentrationen einher. Es ist aber noch unklar, ob sich die cerebrale Pathophysiologie nach Hirntraumen mit niedriger cerebraler Glukosekonzentration auf der einen Seite oder Hyperglykolyse als wichtigem Energielieferant nach Hirntraumen auf der

anderen Seite von der Pathophysiologie nach einer SAB unterscheiden [73]. Untersuchungen zeigten bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen eine deutliche Beziehung zwischen einer niedrigen extrazellulären Glukosekonzentration und einem ungünstigen klinischen Ausgang [74]. Da ein niedriger extrazellulärer Glukosespiegel sowohl die Folge einer verminderten Substratzufuhr als auch einer erhöhten Glukoseverstoffwechslung sein kann, war es lange Zeit schwierig, Normalwerte für die cerebrale Glukosekonzentration festzulegen. Neuere Angaben in der Literatur geben als Normbereich $1,6 \pm 0,5$ mmol/l bis $1,7 \pm 0,9$ mmol/l an. Erfasst wurden diese Werte im gesunden Hirngewebe von Hirntraumapatienten [62, 74]. In der Studie von Schlenk et al. wurden Wertebereiche für die cerebrale Glukosekonzentrationen nach einer SAB definiert. Bei asymptomatischen Patienten lag der mittlere Glukosebereich bei $1,6 \pm 1,0$ mmol/l. Als niedrig wurden Glukosewerte unter 0,6 mmol/l definiert und als erhöht gelten Glukosewerte über 2,6 mmol/l [5].

Laktat: Bei der Glukoseverstoffwechslung unter Sauerstoffmangel, z.B. im Rahmen einer Ischämie, wird durch die Umstellung von aerober auf anaerobe Glykolyse verstärkt Laktat gebildet. Bisherige Studien zeigten eine höhere extrazelluläre Laktatkonzentration bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten [39, 75].

Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR): Als Indikator für eine aerobe bzw. anaerobe Stoffwechsellage dient die Laktat-Pyruvat-Ratio. Die Ratio ist ein Maß für die Redox-Situation im Mitochondrium. Eine hohe LPR ist mit einem ungünstigen klinischen Ausgang und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden [76, 77, 78, 79].

Laktat-Glukose-Ratio (LGR): Diese Ratio gibt ebenfalls Auskunft über die cerebrale Stoffwechsellage. Unter anaeroben Bedingungen steigt die Ratio.

Pyruvat: Pyruvat ist ein Metabolit der Glukose. Es ist das Endprodukt der Glykolyse. Bei guter Sauerstoffversorgung wird es durch die Pyruvat-Dehydrogenasereaktion in Acetyl-CoA umgewandelt, welches als Ausgangsprodukt vieler Stoffwechselprozesse dient. Bei schlechter Sauerstoffversorgung wird mittels der Laktat-Dehydrogenase Pyruvat in Laktat umgewandelt.

Glutamat: Bei einer cerebralen Ischämie wird der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat freigesetzt. Er wirkt zytotoxisch und gilt als Marker für einen sekundären Hirnschaden. Erhöhte Glutamatkonzentrationen treten im Rahmen von Vasospasmen auf und dienen so als Frühmarker für einen Vasospasmus. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Glutamatkonzentrationen und dem regionalen cerebralen Blutfluss [75, 80, 81].

Glycerol: Glycerol ist ein Marker für Zellschäden. Durch aktivierte Phospholipasen werden die Membranphospholipide in Glycerol (hohe extrazelluläre Glycerolspiegel) und freie Fettsäuren

gespalten. Hohe Glycerolkonzentrationen korrelieren v.a. mit dem Auftreten von Infarkten bei SAB-Patienten (AFND-Patienten [75]) [63].

I.5.2 Nachteile der cerebralen Mikrodialyse

Die Anlage des Mikrodialysekatheters in das Hirnparenchym kann nur invasiv erfolgen. Die Insertion erfolgt über ein Bohrloch (z.B. gemeinsam mit der Anlage einer Ventrikeldrainage) in der Schädelkalotte oder im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffes nach einem Aneurysma-Clipping. Diese invasiven Eingriffe sind mit Risiken wie Infektionen und Blutungen, gleich denen bei der Anlage einer intraparenchymalen Drucksonde, verbunden. Der Mikrodialysekatheter erfasst nur den regionalen Stoffwechsel in der unmittelbaren Umgebung des Katheters, und nicht den gesamten Hirnstoffwechsel zu erfassen. Da der Vialwechsel nur manuell erfolgen kann, ist ein entsprechender personeller Aufwand nötig, um eine kontinuierliche Analyse der cerebralen Mikrodialyseparameter zu gewährleisten.

I.5.3 Cerebraler Metabolismus bei einem Vasospasmus nach SAB

Im menschlichen Körper zählt das Gehirn zu den stoffwechselaktivsten Organen. Damit das Gehirn ausreichend mit den nötigen Substraten und Sauerstoff versorgt werden kann, benötigt es eine durchschnittliche Durchblutungsrate von 40 – 50 ml/100 g Hirngewebe pro Minute. Die Durchblutungsrate der grauen Substanz beträgt ca. 90 ml/100 g/min. Wesentlich niedriger ist die Durchblutungsrate der weißen Substanz (25 ml/100 g/min). Das Hirngewebe ist in der Lage, eine Halbierung der Durchblutungsrate zu tolerieren. Kommt es zu einem Abfall auf 20 ml/100 g/min treten reversible Störungen auf. Liegen die Werte für Minuten bis Stunden unter 15 ml/100 g/min, kommt es allmählich zu einem Untergang der Nervenzellen. Sinkt die Durchblutungsrate noch weiter ab (< 10 ml/100 g/min), erfolgt nach spätestens 10 Minuten ein endgültiger und irreversibler Nervenzelluntergang.

Der cerebrale Sauerstoffverbrauch beträgt ca. 0,35 ml/100 g/min [61]. Als Hauptenergielieferant dient Glukose, die durch die Glykolyse in die aktiven Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP), Pyruvat und NADH+H⁺ metabolisiert wird. Man geht davon aus, dass die intracerebrale Glukosekonzentration um etwa 60 % unter der Blutglukosekonzentration liegt. Außerdem besteht ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen dem cerebralen Glukoseverbrauch und der Glukosekonzentration. Weiterhin steigt das Verhältnis von intrazellulärer Glukose zur Blutglukose bei sinkenden Stoffwechselraten [62].

Unter ischämischen Bedingungen, wie sie bei einem Vasospasmus auftreten können, erfolgt eine Umstellung von aerober auf anaerobe Glykolyse (unter normalen Bedingungen über 90 % aerob, unter 10 % anaerob). Da hierbei Laktat anfällt, wird das betroffene Gewebeareal azidotisch. Dies spiegelt sich auch in den bisherigen Untersuchungen wider, die im Rahmen eines symptomatischen Vasospasmus erhöhte extrazelluläre Laktat- und Glutamatspiegel ergaben. Persson et al. fanden einen Zusammenhang zwischen dem neurologischen Zustand des Patienten und der Konzentration der Stoffwechselmetaboliten des cerebralen Energiehaushaltes (Glukose, Laktat und Pyruvat). Die Glycerolkonzentration, einem Marker für Zellschäden, stieg bei Verschlechterung der neurologischen Befunde der Patienten an [63]. Bei einer cerebralen Ischämie wird der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat freigesetzt (Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration), der als Zeichen einer sekundären Hirnschädigung anzusehen ist.

Um den cerebralen Stoffwechsel bzw. den cerebralen Metabolismus genauer zu untersuchen, stellt die Mikrodialyse ein geeignetes Verfahren dar. Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten bestehen in einer TCD und cerebraler Angiographie.

II Material und Methoden

II.1 Material

II.1.1 Auswahl des Untersuchungsmaterials und Parameter

Die Wahl der in dieser Untersuchung verwendeten Untersuchungsmaterialien (Blut, ECF, CSF) wurde im theoretischen Teil (siehe Kap. I) dargelegt. Die Werte der einzelnen Parameter (z.B. Blutglukose, CSF-Glukose) der zu untersuchenden Materialien sind bei Einhaltung standardisierter Bedingungen leicht erfassbar. Die Untersuchungen stellten nur eine geringe Belastung für den Patienten dar, da die Patienten meist einen arteriellen Verweilkatheter zur Blutanalyse und in den überwiegenden Fällen eine externe Ventrikeldrainage (EVD) zur Analyse der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) hatten.

II.1.2 Untersuchungsmaterial

In dieser Arbeit wurden folgende Materien untersucht:

- Arteriell Blut
- Extrazelluläre Flüssigkeit (ECF), entspricht dem Mikrodialysat (MD)
- Cerebrospinale Flüssigkeit (CSF)

II.1.3 Parameter

Folgende Parameter wurden analysiert:

Blut: Glukose

CSF: Glukose, Laktat

MD (ECF): Glukose, Laktat, Laktat-Pyruvat-Ratio, Laktat-Glukose-Ratio Glycerol, Glutamat

II.2 Methodik

II.2.1 Durchführung der Studie

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Campus Virchow - Klinikum Berlin, in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki in der im Oktober 2000 veränderten Form genehmigt.

Die Untersuchung erfolgte im Rahmen einer laufenden prospektiven, nicht randomisierten Studie zum cerebralen Stoffwechsel aneurysmatischer SAB-Patienten auf der Intensivstation K1 der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Während des Zeitraumes von Oktober 2000 bis September 2006 wurden 170 Patienten in die Studie eingeschlossen. In die Untersuchung zur cerebrospinalen Flüssigkeit wurden 69 Patienten eingeschlossen. Von den gesamt 170 Patienten wurden 14 Patienten durch mich für den entsprechenden Untersuchungszeitraum auf der Intensivstation K1 täglich beobachtet bzw. untersucht.

II.2.2 Untersuchungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum für die cerebrale Mikrodialyse betrug durchschnittlich sieben bis maximal zehn Tage nach Auftreten der aneurysmatischen SAB. Nach einem Zeitraum von sechs Monaten wurden die Patienten noch einmal kontaktiert und der klinische Zustand der Patienten mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale (GOS) [77] (siehe Kap. II.2.11, Tab. VII-2) ermittelt.

II.2.3 Patientenaufklärung

Die Patienten, sofern möglich bzw. der gesetzlich festgelegte Betreuer, wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über Vorgehensweise, Dauer und Ziel der Studie aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung erfolgte durch die Patienten selbst oder den entsprechenden gesetzlich festgesetzten Betreuer.

II.2.4 Patientenmerkmale

Die Einschlusskriterien waren: 1. durch eine cCT bestätigte SAB, 2. ein intrakranielles Aneurysma (mittels Angiographie bestätigt) und 3. die chirurgische Behandlung der Patienten

(Aneurysmaclipping). Das klinische Erscheinungsbild wurde nach der WFNS-Skala eingeteilt (Tab. I-1). Die Bestimmung der Aneurysmalokalisation erfolgte durch eine Vier-Gefäß-Angiographie am Tag der Aufnahme. Die cerebrale Blutung wurde anhand ihres Musters und ihrer Verteilung nach Fisher et al. eingeteilt (Tab. I-2) [30].

Patienten, die innerhalb von 24 Stunden verstarben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

II.2.5 Einteilung in Patientengruppen

Anhand des klinischen Verlaufes wurden die Patienten (n = 170) in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: asymptomatische Patienten (n = 66, ohne neurologische Defizite), Gruppe 2: symptomatische Patienten (n = 104, mit neurologischen Defiziten). Gruppe 2 wurde wiederum in zwei Untergruppen unterteilt, die AFND- sowie die DIND-Patientengruppe. Patienten (n = 61) der AFND-Gruppe zeigten ein akut fokal neurologisches Defizit bei der Initialblutung oder aufgrund einer chirurgischen Komplikation. Komatöse AFND-Patienten, welche in der cCT eine Ischämie zeigten, die nicht mit der primären Blutung in Verbindung gebracht werden konnte, aber vermutlich aufgrund eines Vasospasmus eintrat, blieben in der Gruppe der AFND-Patienten eingeteilt. DIND-Patienten (n = 43) entwickelten ein spätes neurologisches Defizit. AFND und DIND wurden in Kap. I.3.5 und I.4 erläutert.

II.2.6 Beurteilung des Krankheitsverlaufes und Messprotokoll

Der Krankheitsverlauf wurde während des stationären Aufenthaltes durch neurologische Untersuchungen (mindestens drei pro Tag, durchgeführt durch die Stationsärzte der Intensivstation) sowie nach der Glasgow Coma Skala (Tab. I-1, stündlich durch das Pflegepersonal dokumentiert) und der NIH Stroke-Scale (nach Aufnahme und bei Auftreten eines DIND) (Tab. VII-1) beurteilt.

Klinisch relevante Parameter und Patientendaten wurden täglich über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst. Die für jeden Patienten erhobenen Daten enthalten Informationen zu GCS, NIH Stroke-Scale, Hämodynamik, respiratorischen Werten, Laborergebnissen und diagnostischen Untersuchungen (z.B. cCT).

II.2.7 Cerebrale Mikrodialyse

Ein Mikrodialyse-Katheter (CMA 70, Länge 10 mm, Molekulargewichtsgrenze von 20.000 oder 100.000 Dalton, Firma: CMA / Microdialysis, Schweden) wurde unmittelbar nach dem Aneurysmaclipping in das von der aneurysmatragenden Arterie versorgende Hirnparenchym eingeführt (Grundprinzip der Mikrodialyse siehe Kap. I.5). Eine methodische Studie zeigte, dass Daten, die mit Kathetern von 20.000 bzw. 100.000 Dalton Molekulargewichtsgrenze erhoben wurden, vergleichbar sind [82]. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, die Katheterspitze nicht in das Gebiet der makroskopischen Läsion des Hirngewebes bzw. ins Gebiet einer intracerebralen Blutung einzuführen. Das Perfusat wurde in Mikrovials gesammelt, stündlich gewechselt und anschließend sofort mit einem mobilen photometrischen, enzym-kinetischen Analysegerät (CMA 600, Firma CMA / Microdialysis, Schweden) analysiert. Die MD-Daten zeigen Mikrodialysat-Konzentrationen der entsprechenden Parameter: Glukose, Laktat, Pyruvat, Laktat-Pyruvat-Ratio und Glycerol. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde der Katheter mit einer sterilen Ringerlösung, bei einer Flussrate von 0,3 µl/min, gespült.

II.2.8 Probenentnahme und Analyse

Die Probenentnahmen der cerebrospinalen Flüssigkeit und des Blutes fanden täglich morgens zu einem festgelegten Zeitpunkt (08:00 Uhr) statt. Das Mikrodialysat der ECF wurde stündlich untersucht.

Blut: Zur Bestimmung der ausgewählten Blutparametern wurde den Patienten arterielles Blut aus einem arteriellen Verweilkatheter mittels Monovetten bzw. Vacutainer (EDTA-, Citrat-, Serum-, und BGA-Röhrchen) abgenommen. Patienten, die keinen arteriellen Verweilkatheter hatten, wurde das Blut aus einem venösen Zugang (Braunüle) oder durch eine venöse Punktion entnommen. Die Blutanalyse erfolgte entweder direkt durch das Blutgasanalysegerät (z.B. Blutgase, Blutglukose) oder durch das Labor der Charité Campus Virchow - Klinikum, Berlin (z.B. CRP, Leukozyten).

ECF: Die zu untersuchenden Parameter (z.B. Glukose, Laktat) der extrazellulären Flüssigkeit konnten durch das mittels der Mikrodialyse gewonnene Perfusat analysiert werden (siehe Kap. I.5).

CSF: Die Entnahme der cerebrospinalen Flüssigkeit (ca. 2 ml) erfolgte in Absprache mit den Stationsärztinnen und -ärzten und nur bei Patienten, die eine externe Ventrikeldrainage (EVD) liegen hatten. Die Entnahme erfolgte unter sterilen Bedingungen. Der Hirndruck wurde anhand eines Patientenmonitors während des Abnahmezeitpunktes strengstens kontrolliert. Die

anschließende Probenanalyse erfolgte ebenfalls im Labor der Charité Campus Virchow - Klinikum.

II.2.9 Blutglukose und cerebrale extrazelluläre Glukose

Blutglukosewerte über 120 mg/dl (6,7 mmol/l) stellten eine Hyperglykämie und Werte unter 80 mg/dl eine Hypoglykämie dar. In bisherigen Studien zum Thema der Hyperglykämie nach einer Subarachnoidalblutung existieren verschiedene Definitionen zum Wertebereich einer Hyperglykämie (Tab. II-1). In dieser Untersuchung orientierte sich der definierte Wertebereich der Hyperglykämie anhand zweier Studien [4, 83].

Die Normalwerte für die extrazelluläre cerebrale Glukose wurden der Studie von Schlenk et al. entnommen (mittlerer Glukosebereich: $1,6 \pm 1,0$ mmol/l bei asymptomatischen Patienten; niedrige Glukosewerte: $< 0,6$ mmol/l, hohe Glukosewerte: $> 2,6$ mmol/l) [5].

Patienten (n)	Definition für eine Hyperglykämie	Schwelle für ein schlechtes Outcome	Autoren
SAB 46	> 6.7 mmol/l (120 mg/dl)	> 10 mmol/l (180 mg/dl)	Sato M <i>et al.</i> , Acta Neurochir 2006 [83]
SAB 545	> 11.1 mmol/l (200 mg/dl)	> 11.1 mmol/l (200 mg/dl)	Mocco J <i>et al.</i> , Neurosurgery 2006 [84]
SAB 99	> 5.8 mmol/l (104 mg/dl)	> 9 mmol/l (162 mg/dl)	Alberti O <i>et al.</i> , Clin Neurol Neurosurg 2000 [1]
SAB 413	> 10 mmol/l (180 mg/dl)		Claassen J <i>et al.</i> , Crit Care Med 2004 [85]
SAB 352	≥ 7.8 mmol/l (140 mg/dl)		Badjatia N <i>et al.</i> , Crit Care Med 2005 [2]
SAB 616	> 6.7 mmol/l (120 mg/dl)		Lanzino G <i>et al.</i> , J Neurosurg 1993 [4]
SAB 337	> 10 mmol/l (180 mg/dl)		Dorhout Mees SM <i>et al.</i> , Neurology 2003 [86]
SAB 281	> 5.8 mmol/l (104 mg/dl)		Frontera JA <i>et al.</i> , Stroke 2006 [3]
SAB 175	> 6.4 mmol/l (115 mg/dl)		Juvela S <i>et al.</i> , J Neurosurg 2005 [87]
SAB 885	> 10 mmol/l (180 mg/dl)		Germanson TP <i>et al.</i> , Surg Neurol 1998 [88]
SAB 55	> 7 mmol/l (126 mg/dl)		Bell DA <i>et al.</i> , Br J Neurosurg 2005 [9]
SHT 108	> 12 mmol/l (216 mg/dl) = moderate hyperglycemia > 15 mmol/l (270 mg/dl) = severe hyperglycemia		Diaz-Parejo P <i>et al.</i> Intensiv Care Med 2003 [89]

Tab. II-1 Definition für eine Hyperglykämie und Schwelle der Blutglukosewerte für ein schlechtes Outcome (Tab. entnommen aus: Kerner et al., Neurol Res 2007;29:647-653)

II.2.10 Bestimmung von initialer Hyperglykämie und Blutzuckertagesmedian

Bei der klinischen Aufnahme des Patienten erfolgte zur Diagnostik einer initialen Hyperglykämie eine Bestimmung des Blutglukosewertes.

Der Blutglukose – Tagesmedian wurde aus dem Blutzuckertagesprofil bestimmt. Das Blutzuckertagesprofil besteht aus drei bis sechs über den Tag verteilt gemessenen Blutglukosewerten.

II.2.11 Ermittlung des klinischen Ausgangs (Outcome)

Sechs Monaten nach der SAB wurde der Krankheitszustand (Sechs-Monats-Outcome) anhand der Glasgow Outcome Scale bestimmt (Tab. VII-2) [77]. Dazu wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Um den klinischen Zustand richtig einschätzen zu können, beinhalteten die Fragen Bereiche aus dem Alltag, zum Gesundheitszustand sowie zur sozialen und beruflichen Einbindung. Damit eine vergleichbare Aussage zum klinischen Zustand des Patienten möglich ist, unterschied man ein „günstiges Outcome“ (Score 5: gute Erholung, Score 4: moderate Behinderung nach GOS) von einem „ungünstigen Outcome“ (Score: 3 schwer behindert, Score 2: Vegetatives Stadium, Score 1: Tod). Zusätzlich erfolgte eine Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden.

II.3 Statistik und Datenanalyse

Bei der statistischen Bearbeitung dieser Studie standen die Mitarbeiter des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité hilfreich zur Seite.

Die statistische Auswertung der ermittelten Messdaten erfolgte mit Hilfe des Software-Programms „SPSS für Windows, Version 12“. Dabei wurde die Anwendung „Deskriptive Statistiken“ für die Bestimmung der Häufigkeiten (Median) verwendet. Für analytische Auswertungen wurden mit der Anwendung „Nichtparametrische Tests“ (Mann-Whitney-U-Test) gearbeitet.

Unterschiede von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen, Werte von $p < 0,1$ als Trend.

II.3.1 Deskriptive statistische Parameter

Mit dem Median ist derjenige Punkt auf der Messwerteskala angezeigt, unterhalb und oberhalb dessen jeweils die Hälfte der Messwerte liegen. Er kennzeichnet die mittlere Tendenz bei schiefgipfligen Verteilungsfunktionen.

Es erfolgte die Medianbestimmung für den Glukosewert aus dem Blut und der ECF für symptomatische sowie asymptomatische Patienten. Die graphische Darstellung lieferte das Computerprogramm „SigmaPlot, Version 9“.

Mit der deskriptiven Statistik und den darin beschriebenen Medianen sind erste Aussagen über den Verlauf der Messergebnisse möglich. Anhand dieser Mediane bzw. ihrer graphischen Darstellung können erste Auffälligkeiten beobachtet werden.

II.3.2 Nichtparametrische Tests

Im Rahmen des Vergleichs zwischen den Gruppen der asymptomatischen und der symptomatischen Patienten wurden mittels der nicht-parametrischen Methode des U-Tests nach Mann und Whitney Berechnungen zu den 24-Stunden-Median-Werten der Mikrodialyse (extrazelluläre cerebrale Glukosekonzentration) sowie zu den täglich morgens gemessenen Werten von Blutglukose, CSF-Glukose und CSF-Laktat durchgeführt (SPSS 12 .0, SPSS INC., Chicago, IL, USA).

Die Auswertung bzgl. des klinischen Ausgangs (Outcome) erfolgte ebenfalls mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney.

III Ergebnisse

III.1 Patientenmerkmale

Die demographischen Patientendaten sind in Tab. III-1 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Patienten ($n = 170$) lag bei $51,0 \pm 12,6$ Jahren. In der Gruppe der asymptomatischen Patienten ($n = 66$) lag der Altersdurchschnitt bei $50,7 \pm 13,9$ Jahren. Aus der Gruppe der symptomatischen Patienten waren die AFND-Patienten ($n = 61$) durchschnittlich $53,5 \pm 11,3$ Jahre alt, die Patienten der DIND-Gruppe ($n = 43$) hatten ein Alter von $47,9 \pm 11,8$ Jahren und waren somit etwas jünger als die AFND-Patienten (asymptomatische versus symptomatische Patienten: $p = 0,887$). Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich, dass die weiblichen Patienten in allen Gruppen häufiger von einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung betroffen waren, als die männlichen Patienten (Mann / Frau: alle Patienten: 49 / 121, asymptomatische Patienten: 21 / 45, AFND-Patienten: 19 / 42, DIND-Patienten: 9 / 34 ($p = 0,494$)). 89 % der Patienten ($n = 146$) wurden frühzeitig operativ versorgt, d.h. innerhalb von 72 Stunden nach initialer Blutung.

	Alle Patienten (n = 170)	Asymptomatisch (n = 66)	AFND (n = 61)	DIND (n = 43)	<i>p</i>
Alter	51.0 ± 12.6	50.7 ± 13.9	53.5 ± 11.3	47.9 ± 11.8	<i>p</i> = 0.887
Geschlecht: Männlich / Weiblich	49 / 121	21 / 45	19 / 42	9 / 34	<i>p</i> = 0.494
Aufnahme-WFNS Grade	2.7 ± 1.6	1.8 ± 1.3	3.6 ± 1.3	2.9 ± 1.6	<i>p</i> < 0.001
0 (%)	3 (2)				
I (%)	58 (34)				
II (%)	22 (13)				
III (%)	18 (11)				
IV (%)	38 (22)				
V (%)	31 (18)				
SAB bis Operation (h)	44.5 ± 73.8	46.8 ± 76.7	35.6 ± 66.1	53.6 ± 79.9	<i>p</i> = 0.008
Fisher-Score	3.0 ± 1.0	2.4 ± 0.9	3.6 ± 0.7	3.3 ± 0.8	<i>p</i> < 0.001
Lokalisation des rupturierten Aneurysmas					
ACI (%)	24 (23)	10 (21)	11 (36)	3 (12)	
ACM (%)	37 (35)	12 (25)	11 (36)	14 (54)	
ACA (%)	40 (38)	25 (52)	7 (23)	8 (31)	
PCA or other (%)	4 (4)	1 (2)	2 (7)	1 (4)	
Dauer der Mikrodialyse (h)	165.6 ± 83.5	138.9 ± 81.4	176.4 ± 90.1	191.5 ± 65.2	<i>p</i> = 0.001
Hyperglykämie bei Aufnahme (%)	103 (76)	34 (64)	44 (86)	25 (78)	<i>p</i> = 0.012
GOS 6 Monate nach SAB	3.81 ± 1.36	4.32 ± 1.08	3.13 ± 1.40	3.95 ± 1.34	<i>p</i> < 0.001
Mortalitätsrate nach 6 Monaten (%)	22 (13)	4 (6)	13 (21)	5 (12)	<i>p</i> = 0.025

Tab. III-1 Demographische Merkmale

Die Daten werden als Durchschnittswerte und Standardabweichung sowie in absoluten Zahlen bzw. Prozente angegeben. *p*-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. (Tab. entnommen aus: Kerner et al., Neurol Res 2007;29:647-653)

III.2 Merkmale der aneurysmatischen SAB

Die Merkmale einer aneurysmatischen SAB sind in Tab. III-1 aufgegliedert. Der WFNS-Grad bei der klinischen Aufnahme lag bei allen Patienten bei $2,7 \pm 1,6$ (Grad 0: 3 Patienten (2 %), Grad I: 58 Patienten (34 %), Grad II: 22 Patienten (13 %), Grad III: 18 Patienten (11 %), Grad IV: 38 Patienten (22 %), Grad V: 31 Patienten (18 %)). In der Gruppe der asymptomatischen Patienten lag der WFNS-Grad mit $1,8 \pm 1,3$ am niedrigsten. Bei den AFND-Patienten war die

SAB-Blutung mit einem WFNS-Grad von $3,6 \pm 1,3$ am höchsten einzustufen (DIND-Patienten: $2,9 \pm 1,6$) (asymptomatische versus symptomatische Patienten (AFND / DIND) $p < 0,001$).

Ähnlich dem Verhältnis der WFNS-Einteilung in den verschiedenen Patientengruppen verhält sich die Einteilung nach dem Fisher-Grad (Patienten gesamt: Grad $3,0 \pm 1,0$, asymptomatische Patienten: Grad $2,4 \pm 0,9$, AFND-Patienten: Grad $3,6 \pm 0,7$, DIND-Patienten: Grad $3,30 \pm 0,8$, (asymptomatische versus symptomatische Patienten (AFND / DIND) $p < 0,001$). Zusammenfassend bedeutet dies, dass der WFNS und der Fisher-Score erwartungsgemäß bei den symptomatischen Patienten (AFND / DIND) signifikant höher lag als bei den asymptomatischen Patienten.

Die durchschnittliche Zeitdauer vom Auftreten einer SAB bis zu einem operativen Eingriff betrug bei allen Patienten $44,5 \pm 73,8$ Stunden (h) (asymptomatische Patienten: $46,8 \pm 76,7$ h, AFND-Patienten: $35,6 \pm 66,1$ h, DIND-Patienten: $53,6 \pm 79,9$ h) (asymptomatische versus symptomatische Patienten (AFND / DIND) $p = 0,008$).

Wie schon im Kap. I.3.1 beschrieben, traten die Aneurysmen insbesondere in den Bereichen der Arteria communicans anterior, Arteria carotis interna und an der Arteria cerebri media auf. Die detaillierte Lokalisationsverteilung ist in Tab. III-1 aufgeführt.

III.3 Messzeitraum mittels Mikrodialyse

Der Beobachtungszeitraum mit dem Verfahren der Mikrodialyse betrug $165 \pm 83,5$ Stunden bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten. Der Messzeitraum der einzelnen Untersuchungsgruppen war wie folgt: asymptomatische Patienten: $138,9 \pm 81,4$ h, AFND-Patienten: $176,4 \pm 90,1$ h und DIND-Patienten: $191,5 \pm 65,2$ h, (asymptomatische versus symptomatische Patienten (AFND / DIND) $p = 0,001$). Der Messzeitraum variiert da z.B. vor Ablauf des geplanten Beobachtungszeitraumes Patienten verstarben.

III.4 Blutglukosespiegel

Zielmaßgabe während der intensivmedizinischen Betreuung war die Einstellung der Blutglukosewerten innerhalb des Normbereiches ($< 120 - 140$ mg/dl bzw. $< 6,7 - 7,8$ mmol/l). Bei Bedarf wurden diese mit einer Insulingabe (i.v. oder s.c.) korrigiert.

Wie bereits diskutiert, können eine Hyperglykämie (> 120 mg/dl bzw. $6,7$ mmol/l) zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme sowie erhöhte Blutglukosespiegel in der ersten Woche nach der aneurysmatischen Blutung zu einem schlechten klinischen Ausgang (Outcome) führen (siehe Kap. I.1).

Blutglukosewerte konnten bei 155 Patienten am Tag der Aufnahme erhoben werden. 86 % der AFND-Patienten waren im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten (64,2 %) und denen, die einen symptomatischen Vasospasmus entwickelten (DIND, 78,1 %), bei der Aufnahme hyperglykämisch ($p = 0,012$) (Tab. III-1). Diese initialen Blutglukosewerte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den symptomatischen und den asymptomatischen Patienten ($p < 0,001$), noch deutlicher zu den AFND-Patienten (asymptomatische Patienten: $6,99 \pm 0,83$ mmol/l ($134,6 \pm 34,1$ mg/dl), AFND-Patienten: $7,84 \pm 1,02$ mmol/l ($179,1 \pm 56,2$ mg/dl), (asymptomatische Patienten versus AFND-Patienten: $p < 0,001$), DIND-Patienten: $7,26 \pm 1,07$ mmol/l ($151,1 \pm 47,2$ mg/dl), (asymptomatische Patienten versus DIND-Patienten: $p = 0,088$). Wie auch am Tag der Aufnahme waren die Blutglukosewerte an den folgenden Tag nach der SAB bei den symptomatischen Patienten (AFND- und DIND-Patienten) höher als bei den Patienten der Kontrollgruppe (asymptomatische-Patienten) (Abb. III-1).

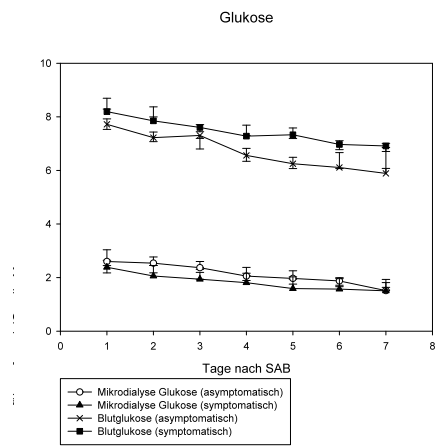


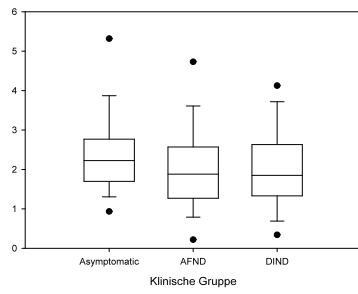
Abb. III-1 Blut- und ECF-Glukosespiegel (Mikrodialyse Glukose) an Tag 1-7 nach SAB (symptomatische versus asymptomatische Patienten) (Abb. entnommen aus: Kerner et al., *Neurol Res* 2007;29:647-653)

III.5 Vergleich der Glukosekonzentrationen im Blut, in der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) und in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)

Das besondere dieser Arbeit liegt im Vergleich von Glukosekonzentrationen im Blut, in der ECF und in der CSF (Liquor).

Die arterielle Glukosekonzentration der Patienten variierte von 2,6 bis 19,4 mmol/l, wogegen die täglich bestimmten Mediane der MD-Glukosewerte (ECF-Glukose) in einem Bereich von 0,01 bis 7,88 mmol/l lagen. Die extrazelluläre Glukosekonzentration an den Tagen eins bis sieben nach dem operativen Eingriff ist in Abb. III-1 aufgeführt. Im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten zeigten die symptomatischen SAB-Patienten während der Tage eins bis drei nach der SAB trotz höherer Blutglukosespiegel niedrigere extrazelluläre Glukosekonzentrationen. Dabei konnten nur geringe Unterschiede zwischen den AFND- und DIND-Patienten beobachtet werden (Abb. III-2).

Die Glukosekonzentrationen der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF von 69 Patienten, n = 299) unterschieden sich an den Tagen eins bis sieben nach der SAB in den einzelnen Patientengruppen nicht (asymptomatische Patienten: $4,95 \pm 1,03$ mmol/l, AFND-Patienten: $4,94 \pm 1,30$ mmol/l, DIND-Patienten: $4,77 \pm 0,92$ mmol/l, $p = 0,846$) (Abb. III-3).



Asymptomatisch AFND DIND
Klinische Gruppe

Abb. III-2 Mittlere ECF-Glukose (asymptomatische, AFND- und DIND-Patienten)

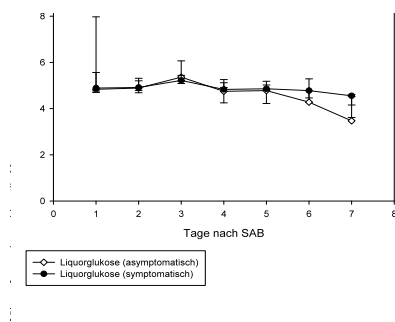


Abb. III-3 Liquorglukose (asymptomatische versus symptomatische Patienten)

III.6 Laktatkonzentration in der cerebralen ECF und CSF sowie extrazelluläre Laktat-Pyruvat-Ratio

Wie schon andere Studien zeigten, lagen auch bei dieser Untersuchung die extrazellulären Laktatwerte (Endprodukt der anaeroben Glykolyse) bei symptomatischer Patienten signifikant über den Werten der asymptomatischen Patienten. Dabei fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied innerhalb der symptomatischen Patientengruppe (DIND- versus AFND-Patienten). An den Tagen eins bis sieben nach der SAB wurden für den 24-Stunden-Median der extrazellulären Laktatkonzentration in den einzelnen Patientengruppen folgende Werte ermittelt: asymptomatische Patienten: $2,71 \pm 1,44$ mmol/l, AFND-Patienten: $6,04 \pm 3,77$ mmol/l, DIND-Patienten: $4,21 \pm 2,0$ mmol/l ($p < 0,001$).

Diese Unterschiede spiegelten sich aber nicht in den Laktatkonzentrationen der cerebrospinalen Flüssigkeit wider (asymptomatische Patienten: $4,19 \pm 10,05$ mmol/l, AFND: $4,84 \pm 9,97$ mmol/l, DIND: $5,10 \pm 11,28$ mmol/l, $p = 0,274$). Diese Daten bestätigten somit die Ergebnisse anderer Studien [75, 78, 90]. Die extrazelluläre Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR) (24-Stunden-Median, Tag eins bis sieben nach SAB) unterschied sich signifikant zwischen den Patientengruppen. Patienten mit einem akuten fokal neurologischen Defizit zeigten die höchsten LPR-Werte (asymptomatische Patienten: $24,78 \pm 17,26$, AFND-Patienten: $123,6 \pm 509,01$, DIND-Patienten: $31,38 \pm 25,36$). Diese Ergebnisse spiegeln Beobachtungen wider, wonach die Schwere einer SAB (WFNS- und Fisher-Grad) und neurologische Defizite bei den AFND-Patienten gefolgt von den DIND-Patienten mit einer erhöhten LPR korreliert. Wohingegen die LPR bei den asymptomatischen Patienten im Normbereich liegen (AFND-Gruppe: Tag 1-7: $p < 0,01$; DIND-Gruppe: Tag 1, 3, 5: $p < 0,01$, Tag 2, 4, 6, 7: $p < 0,08$) (Tab. III-2)

III.7 Laktat-Glukose-Ratio in der ECF

Das Verhältnis von Laktat zu Glukose dient ebenfalls als Marker für die Stoffwechsellage im Gehirn. Ist der Quotient unter 2, liegen aerobe Bedingungen vor.

In unserer Studie zeigten die symptomatischen Patienten (DIND / AFND) im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten die höhere Laktat-Glukose-Ratio (LGR). Innerhalb der

symptomatischen Patientengruppe lag die LGR bei den AFND-Patienten deutlich höher als bei den DIND-Patienten.

III.8 Klinischer Zustand nach 6 Monaten nach einer SAB (Outcome)

Die Sechs-Monats-Überlebensrate und die Beurteilung des klinischen Zustandes nach sechs Monaten, mittels der Glasgow Outcome Scale (Tab. VII-2, [50]) konnte an 155 Patienten erhoben werden. AFND-Patienten, die im Vergleich zu asymptomatischen Patienten den höchsten WFNS- und Fisher-Score aufwiesen, hatten das ungünstigere Outcome (GOS: $3,13 \pm 1,4$) ($p < 0,01$), gefolgt von DIND-Patienten (GOS: $3,95 \pm 1,34$) ($p < 0,05$), wohingegen asymptomatische (GOS: $4,32 \pm 1,08$) und DIND-Patienten das beste Outcome hatten (asymptomatische versus symptomatische Patienten: $p < 0,001$) Die Sechs-Monats-Mortalität lag mit 21 % in der Gruppe der AFND-Patienten am höchsten, gefolgt von 12 % bei den DIND-Patienten. 6 % der Patienten aus der Gruppe der asymptomatischen Patienten verstarben an extrakraniellen Komplikationen.

Die Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme und der Sechs-Monats-Überlebensrate ($p = 0,01$). Die Patienten ($n = 61$) mit einem AFND hatten am häufigsten eine initiale Hyperglykämie (44 Patienten, 86 %), und in dieser Gruppe war der Anteil der überlebenden Patienten nach sechs Monaten (48 Patienten, 79 %) am geringsten. Die Patienten ($n = 43$) mit einem DIND hingegen hatten am zweithäufigsten eine Hyperglykämie bei klinischer Aufnahme (25 Patienten, 78 %) und eine deutlich bessere Überlebensrate von 88 % (38 Patienten). Asymptomatische Patienten ($n = 66$) schließlich zeigten zu 64 % (34 Patienten) eine initiale Hyperglykämie, die Rate der überlebenden Patienten nach sechs Monaten war im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 94 % (62 Patienten) am höchsten (siehe Tab. III-1).

IV Diskussion

Der erste Teil dieser Arbeit hatte zum Ziel, den Einfluss einer Hyperglykämie auf die neurologischen Defizite und die extrazellulären Glukosekonzentrationen zu untersuchen. Im zweiten Teil der Arbeit wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel in der ECF, CSF im Blut und dem Outcome gibt. Der letzte Teil der Arbeit behandelt die Parameter Laktat, Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR) und Laktat-Glukose-Ratio (LGR) bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten.

IV.1 Relevanz der Hyperglykämie für neurologische Defizite

Die durchgeführten Untersuchungen konnten eine enge Beziehung zwischen einer Hyperglykämie und den neurologischen Defiziten (AFND bzw. DIND) aufzeigen. Eine Hyperglykämie zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme war am häufigsten bei Patienten mit einem akuten fokalen neurologischen Defizit (AFND). Sie wiesen die höchsten Blutglukosekonzentrationen (> 170 mg/dl / $9,4$ mmol/l) auf. Dann folgten die DIND-Patienten (> 150 mg/dl / $8,3$ mmol/l) und die asymptomatischen Patienten (< 135 mg/dl / $7,5$ mmol/l). Diese Erkenntnisse stimmen mit denen von Badjatia et al. überein, die eine Hyperglykämie bei klinischer Aufnahme sowie den WFNS-Score als Marker für die Schwere der SAB ansehen. Somit bieten diese beiden Marker einen besseren Hinweis für den klinischen Ausgang (Outcome) als der Vasospasmus [2]. Auch in weiteren Studien konnte eine Assoziation zwischen einer Hyperglykämie, neurologischen Defiziten und einem ungünstigeren Outcome gezeigt werden [3, 83, 85, 88].

IV.2 Verhältnis der Glukosekonzentrationen im Blut, in der ECF und CSF

Derzeit existieren nur wenige Informationen über das Verhältnis von Glukosekonzentrationen im Blut und in der extrazellulären Flüssigkeit bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB [5]. Es

gibt einige Untersuchungen, bei denen die Glukosekonzentrationen im Blut und in der ECF von Schädel-Hirn-Trauma-Patienten verglichen wurden und in denen niedrige ECF-Glukosekonzentrationen besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde [74, 89, 91]. Bei SHT-Patienten konnte eine schwache Korrelation zwischen der subkutanen extrazellulären Glukosekonzentration und den Hirn- Glukose-Werten aufgezeigt werden. Dies deutet darauf hin, dass die cerebrale extrazelluläre Glukosekonzentration (MD-Glukosewert) (Range: 0,1 mmol/l bis 3,8 mmol/l, 1,4 mg/dl bis 68,4 mg/dl) nicht die systemischen Glukoseveränderungen widerspiegelt [74]. In dieser Studie lagen die arteriellen Glukosewerte (206 Proben) zwischen 4,9 mmol/l und 7,9 mmol/l (88,9 mg/dl und 142,0 mg/dl). Verglichen mit den MD-Glukosewerten von 0,8 mmol/l bis 3,8 mmol/l (14,4 mg/dl bis 68,4 mg/dl) war die Spanne innerhalb der arteriellen und der MD-Glukosekonzentration geringer als in der hier vorgelegten Arbeit, bei welcher die arteriellen Glukosekonzentrationen (824 Proben) in einem Bereich von 2,6 mmol/l bis 19,4 mmol/l (46,8 mg/dl bis 349,2 mg/dl) lagen. Die Konzentration der MD-Glukose variierte von 0,01 mmol/l - 7,9 mmol/l (0,18 mg/dl – 142,2 mg/dl).

Bisher gab es noch keine Daten bzgl. der Glukosekonzentrationen im Liquor (CSF) von Patienten mit einer aneurysmatischen SAB. In der vorliegenden Arbeit ließen sich bei der cerebrospinalen Glukosekonzentration keine Gruppenunterschiede feststellen (asymptomatisch, AFND, DIND). Dies lässt vermuten, dass die Auswirkungen und Veränderungen des cerebralen Stoffwechsels, welche lokal mittels der MD erfasst werden, tatsächlich regional begrenzt sind und keinen Einfluss auf die cerebrospinale Flüssigkeit nehmen.

IV.2.1 Hyperglykämie und cerebrale extrazelluläre Glukosekonzentration

Da ein Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie, dem Auftreten von Vasospasmen sowie einem ungünstigerem klinischen Outcome [2, 3, 4, 5, 7] besteht und symptomatische Patienten häufiger erniedrigte cerebrale Glukosekonzentrationen aufweisen, war es wünschenswert, die Bedeutung der Hyperglykämie und der cerebralen Glukosekonzentrationen (in der ECF) genauer zu untersuchen, um gegebenenfalls die Therapiemöglichkeiten rechtzeitig anzupassen und neue Therapiestrategien zu entwickeln.

Eine Studie untersuchte den cerebralen Stoffwechsel bei SHT-Patienten (n = 108) und konzentrierte sich dabei besonders auf Veränderungen des cerebralen Stoffwechsels während Hyperglykämie-Phasen [89]. Die Messung der Glukosekonzentration erfolgte im Hirn an zwei Positionen. Ein MD-Katheter lag auf der Seite der Hauptläsion, in der Penumbrazone, der so genannten „worse“- Position. Der andere Katheter lag im frontalen cerebralen Kortex der

weniger beschädigten Hirnseite, der so genannten „better“- Position. Bei einer moderaten (216,2 mg/dl bis 270,2 mg/dl (12 mmol/l bis 15 mmol/l)) sowie einer manifesten Hyperglykämie (> 270,2 mg/dl (15 mmol/l)) war eine Erhöhung der cerebralen Glukosekonzentrationen in der „worse“ - als auch in der „better“ - Position zu beobachten. Ein leichter Anstieg des extrazellulären Laktats, jedoch ohne Veränderung der Laktat-Pyruvat-Ratio, wurde während Phasen manifester Hyperglykämien beobachtet. Es ist anzunehmen, dass der Anstieg des Laktats bei einer normalen Laktat-Pyruvat-Ratio relevant ist und möglicherweise eine reversible Stoffwechselstörung anzeigt.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Hyperglykämien und hohen cerebralen Glukosekonzentrationen gefunden werden. Allerdings wurden nur die morgendlichen Blutglukosewerte und der 24-Stunden-Median der extrazellulären Glukose verglichen. Die symptomatischen Patienten, die durchschnittlich höhere Blutglukosewerte aufwiesen, hatten niedrigere extrazelluläre Glukosekonzentrationen als asymptotische Patienten, die etwas niedrigere Blutglukosewerte hatten. In der Studie von Schlenk et al. (28 SAB-Patienten) traten Phasen niedriger (< 0,6 mmol/l) und hoher (> 2,6 mmol/l) cerebraler Glukosespiegel unabhängig von den Blutglukosespiegeln auf [5]. Ebenfalls zeigte sich keine Korrelation zwischen einer Hyperglykämie und der cerebralen Glukosekonzentration bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) [91]. Diese Ergebnisse zeigen, dass der cerebrale Glukosestoffwechsel weitestgehend unabhängig von einer Hyperglykämie ist.

Derzeit existieren einige Studien, die mögliche Ursachen aufzeigen, die den cerebralen Glukosestoffwechsel nach einem SHT bzw. einer SAB beeinflussen. Einerseits könnte die „spreading depression“ (siehe Kap. I.1.5) zu einem erhöhten cerebralen Glukoseverbrauch führen [50], andererseits könnte eine Hyperglykolyse (gesteigerte Glukoseverwertung) zu einer erniedrigten cerebralen Glukosekonzentration führen [92].

IV.2.2 Hyperglykämie - Mechanismus

Während eine akute Hyperglykämie bei Patienten mit einer SAB auf eine allgemeine Katecholaminausschüttung zurückgeführt werden kann, besteht bei asymptotischen Patienten auch die Möglichkeit einer unerkannten Glukoseintoleranz oder einem Diabetes mellitus, die das Auftreten einer Hyperglykämie erklären könnten.

Derzeit ist ungeklärt, ob die Hyperglykämie ein sekundäres Phänomen ist, welches eine Antwort auf einen Stress darstellt, oder ob sie direkt zu pathophysiologischen Störungen im Gehirn beiträgt. Eine pathophysiologische Hirnstörung kann sich z.B. in einer Hirnazidose

manifestieren. Wichtig ist dabei, dass es durch die metabolische Umwandlung von Glukose zu Laktat zu einer Senkung des Hirngewebe-pH-Wertes kommt, was zwangsläufig zu einer irreversiblen Zellzerstörung führt.

IV.3 Klinischer Ausgang (Outcome)

In verschiedenen Studien wurde bereits der Zusammenhang einer cerebralen Stoffwechselstörung mit einem schlechteren klinischen Zustand nach mehreren Monaten nach einer SAB (festgelegt nach GOS) und einer höheren Sterblichkeit beschrieben [76, 77, 78, 79]. In unserer Studie war der cerebrale Stoffwechsel bei den symptomatischen SAB-Patienten, besonders bei den AFND-Patienten im Vergleich zu den asymptomatischen SAB-Patienten gestört. Dies zeigte sich durch eine höhere extrazelluläre Konzentration von Laktat, einer höheren Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR) und einer höheren Laktat-Glukose-Ratio (LGR). Diese Stoffwechselstörung spiegelt sich in einem schlechteren klinischen Zustand nach 6 Monaten (festgelegt nach GOS) und einer höheren Sterblichkeit wider, und bestätigt damit die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen [76, 77, 78, 79].

IV.3.1 Bedeutung der Hyperglykämie für den Krankheitsverlauf und das Outcome bei der SAB

Viele Autoren haben die Wirkung einer Hyperglykämie auf das Outcome von SAB-Patienten diskutiert [4, 88]. Obwohl die Definition für die Schwelle einer Hyperglykämie erheblich variiert (104 mg/dl – 216 mg/dl bzw. 5,8 mmol/l -12,0 mmol/l), bestätigen neuere Untersuchungen den negativen Effekt einer Hyperglykämie zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme und während der intensiv - medizinischen Versorgung [83, 85]. Frontera et al. analysierten den kumulativen Effekt einer länger andauernden Hyperglykämie auf die klinischen Komplikationen und das Outcome [3]. Demnach konnte ein durchschnittlicher Glukosespiegel von mehr als 105 mg/dl (5,8 mmol/l) mit einer vermehrten Häufigkeit von Komplikationen und einem verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt in Verbindung gebracht werden und gilt als unabhängiger Sterblichkeitsfaktor.

Da unsere Ergebnisse bestätigen, dass symptomatische Patienten eine höhere Inzidenz einer Hyperglykämie aufwiesen, steht auch in dieser Studie eine Hyperglykämie mit einem längeren

intensivmedizinischen Aufenthalt und einem ungünstigeren klinischen Ausgang nach sechs Monaten (Sechs-Monats-Outcome) in Verbindung.

Germanson et al. zufolge spiegelt der Plasma-Glukose-Spiegel die allgemeine systemische Antwort auf eine SAB, unabhängig vom neurologischen Status, wider und kann vor allem als Hilfe für eine allgemeine Prognosestellung dienen, besonders bei Patienten mit weniger Risikofaktoren [88].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, bei der weniger aufwändige statistische Analysen zur Anwendung kamen, konnten den Blut-Glukose-Spiegel als Richtungsgeber einer allgemeinen Prognose nicht bestätigen.

Andererseits zeigten aber einige Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigeren Blutglukosekonzentrationen ($< 5,8$ mmol/l - $7,8$ mmol/l) und einem günstigeren Outcome bei Patienten mit einer SAB und cerebraler Läsionen [2, 3, 6].

IV.4 Schlussfolgerung für die zukünftige Forschung und klinische Praxis

1. Zukünftige Studien zur Subarachnoidalblutung sollten sich auf die Überwachung der individuellen Hyper- und Hypoglykämien sowie auf die intravenöse Insulintherapie zur Normalisierung der Blutglukosekonzentrationen und deren Effekte auf die extrazellulären Glukosespiegel, wie schon bei den Schädel-Hirn-Trauma-Patienten gezeigt, konzentrieren [9, 89, 91].
2. Die hier vorgestellte Studie bekräftigt die Annahme von Vespa et al., dass eine forcierte Normalisierung erhöhter Blutglukosewerte mit Insulin Störungen in den Hirn-Glukose-Konzentrationen und somit weitere metabolische Krisen verursachen könnte.
3. Die Ergebnisse der Studie von Schlenk et al. bestätigen einen Zusammenhang zwischen einer Insulintherapie und einem signifikanten Abfall der cerebralen Glukosekonzentrationen und einen damit verbundenen Anstieg der Laktat-Glukose-Ratio sowie des Glycerols. Dieser Anstieg wiederum zeigt einen hohen Verbrauch an cerebraler Glukose sowie zellulären Stress an. Es sind allerdings noch weitere Studien notwendig, die sich mit der Insulinwirkung auf das Blut und gleichzeitig auf den cerebralen Stoffwechsel (MD-Parameter) beschäftigen.
4. Schließlich sollten im klinischen Alltag eine strenge Kontrolle der Blutglukosekonzentrationen sowie der extrazellulären (cerebralen) Glukosekonzentrationen erfolgen, um den metabolischen Zustand des Hirngewebes und das Outcome zu verbessern.

5. Die einfache und relativ kostengünstige Technik der Mikrodialyse könnte bei der Identifikation von Risikopatienten helfen (z.B. AFND-Patienten) und so eine Übertherapie der Hyperglykämie zu vermeiden.
6. Die weitere Forschung, idealer Weise kombiniert mit PET / CBF-Studien, könnte untersuchen, ob eine Normalisierung der kritisch niedrigen extrazellulären Glukosekonzentrationen eine Verbesserung des Outcomes zur Folge hat.

IV.5 Grenzen dieser Studie

1. Der Mikrodialysekatheter erlaubt nur die lokale Erfassung des Hirnstoffwechsels in der Region um den Mikrodialysekatheter. Dies bedeutet, dass keine globale Überwachung des Hirnstoffwechsels möglich war.
2. Obwohl die täglichen Medianwerte der stündlich gemessenen Daten mehrerer Tage verglichen wurden, gingen möglicherweise wichtige Informationen über die individuellen Zeitverläufe und Veränderungen während hyperglykämischer Phasen verloren.
3. Hypoglykämische Phasen traten im Untersuchungszeitraum nicht auf.

V Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, welchen Einfluss eine Hyperglykämie auf neurologische Defizite und extrazelluläre Glukosekonzentrationen nimmt und ob es einen Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel im Blut, in der ECF und der CSF einerseits und andererseits dem Outcome gibt. Des weiteren wurden in dieser Arbeit die cerebralen extrazellulären Parameter Laktat, Laktat-Pyruvat-Ratio und Laktat-Glukose-Ratio von symptomatischen Patienten mit den entsprechenden Werten von asymptomatischen Patienten verglichen.

Um den cerebralen Metabolismus bei SAB-Patienten genauer untersuchen zu können, erfolgte die Beurteilung der cerebralen ECF-Parameter mit Hilfe einer cerebralen Mikrodialyse. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich sieben bis maximal zehn Tage.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass eine Hyperglykämie bei Aufnahme als Marker sowohl für die Schwere als auch für den neurologischen klinischen Ausgang der SAB-Patienten dienen kann. Obwohl eine Hyperglykämie häufiger bei symptomatischen Patienten (AFND- und DIND-Patienten) auftrat, stand diese nicht mit hohen cerebralen Glukosewerten in Verbindung. Die hohen Blutglukosewerte, gemeinsam mit den niedrigen extrazellulären Glukosekonzentrationen bei symptomatischen Patienten, besonders bei den AFND-Patienten, könnten durch einen katecholamininduzierten Glukosestoffwechsel im Blut und einen gesteigerten Glukoseverbrauch im Hirngewebe begründet sein. Weiterhin konnte anhand dieser Arbeit eine Beziehung zwischen einer schlechten cerebralen Stoffwechsellage (hohe Laktatkonzentration, Laktat-Pyruvat-Ratio und Laktat-Glukose-Ratio) und einem schlechteren klinischen Ausgang bestätigt werden. Symptomatische Patienten, besonders Patienten mit einem akut fokal neurologischen Defizit, zeigten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten eine besonders schlechte cerebrale Stoffwechsellage.

VI Literaturverzeichnis

1. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H. Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:78-83.
2. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005;33:1603-9; quiz 23.
3. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006;37:199-203.
4. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;79:885-91.
5. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2008;34:1200-7.
6. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becc P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
7. Berek K, Kiechl S, Pfausler B, Auckenthaler A, Schmutzhard E. Prognostic indices in subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1992;339:68.
8. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
9. Bell DA, Strong AJ. Glucose/insulin infusions in the treatment of subarachnoid haemorrhage: a feasibility study. *Br J Neurosurg* 2005;19:21-4.
10. Woo E, Ma JT, Robinson JD, Yu YL. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19:1359-64.
11. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 1997;28:491-9.
12. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306-18.

13. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:188-91.
14. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S. Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 2002;33:195-9.
15. Yanagihara T, Piepgras D, Atkinson J (eds.) Subarachnoid hemorrhage. Medical and surgical management. New York: Marcel Dekker Inc., 1998.
16. Kaminogo M, Yonekura M. Trends in subarachnoid haemorrhage in elderly persons from Nagasaki, Japan: analysis of the Nagasaki SAH Data Bank for cerebral aneurysm, 1989-1998. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:1133-8; discussion 8-9.
17. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003;34:16-21.
18. Uhlenbrock D, Forsting M. Subarachnoidalblutung. In: MRT und MRA des Kopfes. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2007:158.
19. Raabe A, Beck J, Berkefeld J, et al. [Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Zentralbl Neurochir* 2005;66:79-91.
20. Netter FH. Kopf und Hals. In: Atlas der Anatomie des Menschen. 2. Auflage. Basel: Ciba-Geigy Verlag, 1995:132.
21. Jansen O, Forsting M, Sartor K. Aneurysmen. In: Neuroradiologie. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2008:157.
22. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, et al. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 2002;33:1321-6.
23. Ohkuma H, Tabata H, Suzuki S, Islam MS. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Aomori, Japan. *Stroke* 2003;34:96-100.
24. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001;49:607-12; discussion 12-3.
25. Raaymakers TW, Buys PC, Verbeeten B, Jr., et al. MR angiography as a screening tool for intracranial aneurysms: feasibility, test characteristics, and interobserver agreement. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1469-75.
26. Drake CG. Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke* 1981;12:273-83.
27. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18-36.

28. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20.
29. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457.
30. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
31. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, van Gijn J. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. *Stroke* 1993;24:809-14.
32. Hosten N, Liebig T. Aneurysmen - Subarachnoidalblutung. In: *Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule*. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2007:90-1.
33. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijndicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993;24:1403-9.
34. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809-17.
35. Poeck K, Hacke W. Subarachnoidalblutung. In: *Neurologie*. 12. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2006:267.
36. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:763-9; discussion 9-71.
37. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg* 2004;101:402-7.
38. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, Contant CF, Valadka AB, Narayan RK. SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma* 1995;12:891-6.
39. 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;34:1382-8.

40. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:1227-34.
41. 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;101:408-16.
42. Mack WJ, King RG, Ducruet AF, et al. Intracranial pressure following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: monitoring practices and outcome data. *Neurosurg Focus* 2003;14:e3.
43. Jaeger M, Soehle M, Meixensberger J. Improvement of brain tissue oxygen and intracranial pressure during and after surgical decompression for diffuse brain oedema and space occupying infarction. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:117-8.
44. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Van Dijk JM, Voormolen JH, Kuijper EJ. Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 2005;102:229-34.
45. Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996;85:419-24.
46. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984;310:553-9.
47. Ross D, Rosegay H, Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1988;69:669-74.
48. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg* 2006;104:101-8.
49. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1981;8:417-21.
50. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006;129:3224-37.
51. Strong AJ, Hartings JA, Dreier JP. Cortical spreading depression: an adverse but treatable factor in intensive care? *Curr Opin Crit Care* 2007;13:126-33.

52. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;54:1369-73; discussion 73-4.
53. Gruber A, Reinprecht A, Gorzer H, et al. Pulmonary function and radiographic abnormalities related to neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;88:28-37.
54. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995;23:1007-17.
55. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-31; discussion 31-2.
56. Sakr YL, Lim N, Amaral AC, et al. Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2004;96:369-73.
57. Manninen PH, Ayra B, Gelb AW, Pelz D. Association between electrocardiographic abnormalities and intracranial blood in patients following acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:12-6.
58. Sanchez R, Pile-Spellman J. Radiologic features of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:289-306.
59. Diener H-C, Putzki N (eds.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
60. Klimo P, Jr., Thompson CJ, Drake J, Kestle JR. Assessing the validity of the endoscopic shunt insertion trial: did surgical experience affect the results? *J Neurosurg* 2004;101:130-3.
61. Striebel HW. Neuromonitoring. In: *Die Anästhesie: Grundlagen und Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2003:478.
62. Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;47:701-9; discussion 9-10.
63. Persson L, Valtysson J, Enblad P, et al. Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84:606-16.

64. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982;11:337-43.
65. Diringer MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1992;31:543-50.
66. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92:111-7.
67. Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1844-51; quiz 52.
68. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94:740-9.
69. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
70. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Lanksch WR, Unterberg AW. Time course of various interstitial metabolites following subarachnoid hemorrhage studied by on-line microdialysis. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:145-7.
71. Schwab S, Krieger W, Müllges G, Hamann W, Hacke W. Oxygenierung und Metabolismus. In: *Neurologische Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer Verlag, 1999:319.
72. Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991;230:365-73.
73. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241-51.
74. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:865-77.
75. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002;30:1062-70.

76. Enblad P, Persson L. Impact on clinical outcome of secondary brain insults during the neurointensive care of patients with subarachnoid haemorrhage: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:512-6.
77. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
78. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999;45:1176-84; discussion 84-5.
79. Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg* 2004;100:400-6.
80. Nilsson OG, Saveland H, Boris-Moller F, Brandt L, Wieloch T. Increased levels of glutamate in patients with subarachnoid haemorrhage as measured by intracerebral microdialysis. *Acta Neurochir Suppl* 1996;67:45-7.
81. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 2004;35:638-43.
82. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Nortje J, et al. Cerebral microdialysis methodology--evaluation of 20 kDa and 100 kDa catheters. *Physiol Meas* 2005;26:423-8.
83. Sato M, Nakano M, Asari J, Watanabe K. Admission blood glucose levels and early change of neurological grade in poor-grade patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:623-6; discussion 6.
84. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006;59:529-38; discussion -38.
85. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004;32:832-8.
86. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1132-3.
87. Juvela S, Siironen J, Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005;102:998-1003.
88. Germanson TP, Lanzino G, Kongable GL, Torner JC, Kassell NF. Risk classification after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1998;49:155-63.

-
89. Diaz-Parejo P, Stahl N, Xu W, Reinstrup P, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 2003;29:544-50.
 90. Hutchinson PJ, al-Rawi PG, O'Connell MT, et al. On-line monitoring of substrate delivery and brain metabolism in head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:431-5.
 91. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34:850-6.
 92. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, et al. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. *J Clin Neurosci* 2007;14:948-54.

VII Anhang

VII.1 NIH Stroke Scale

NIH-Stroke-Scale		
		Punktzahl
Bewusstseinszustand	Wach, unmittelbar antwortend	0
	Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen	1
	Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation, um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen)	2
	Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe	3
Fragen zum Bewusstseinszustand	Monat, Alter des Patienten	
	Beantwortet beide Fragen richtig	0
	Beantwortet eine Frage richtig	1
	Beantwortet keine Frage richtig	2
Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustands	Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime	
	Führt beide Aufgaben richtig aus	0
	Führt eine Aufgabe richtig aus	1
	Führt keine Aufgabe richtig aus	2

Blickbewegungen	Blick folgt dem Finger des Untersuchers	
	Normal	0
	Partielle Blickparese. Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung eines oder beider Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht	1
	Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführung des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann	2
Gesichtsfelder	Visuelle Gesten oder Finger zählen	
	Keine Gesichtsfeldeinschränkung	0
	Partielle Hemianopsie	1
	Komplette Hemianopsie	2
	Bilaterale Hemianopsie (Blindheit inkl. corticaler Blindheit)	3
Facialisparese	Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen	
	Normale symmetrische Bewegungen	0
	Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)	1
	Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts)	2
	Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts)	3

Motorik der Arme	Arme in 90° Position halten		li	re
	Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden gehalten	0		
	Absinken, die Extremität wird zunächst bei 90° gehalten, sinkt aber vor Ablauf der 10 Sekunden ab, das Bett oder die Unterlage wird aber nicht berührt	1		
	Anheben gegen die Schwerkraft möglich; Extremität kann die 90° Position aber nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett wieder ab	2		
	Kein aktives Anheben gegen die Schwerkraft möglich	3		
	Keine Bewegung	4		
	Amputation, Gelenkversteifung („Amputation“ wird als 0 gezählt)	9		
Motorik der Beine	Beine in 45° Position bringen			
	Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position	0		
	Absinken, Extremität wird zunächst bei 30° gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 5 Sekunden ab, das Bett oder eine andere Unterlage wird aber nicht berührt	1		
	Anheben gegen die Schwerkraft möglich; Extremität kann die 30° Position aber nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett wieder ab	2		
	Kein aktives Anheben gegen die Schwerkraft möglich	3		
	Keine Bewegung	4		
	Amputation, Gelenkversteifung („Amputation“ wird als 0 gezählt)	9		

Extremitätenataxie	Finger-Nase-Versuch bzw. Ferse-Hacke-Versuch	
	Fehlend	0
	In einer Extremität vorhanden	1
	In zwei Extremitäten vorhanden	2
Sensibilitätsstörungen	Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen Körper, Gesicht	
	Normal, keine Sensibilitätsstörungen	0
	Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, aber der Patient nimmt die Berührung wahr	1
	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr	2
Sprache	Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste (Abb. II.-1 bis II-3)	
	Keine Aphasie, normal	0
	Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und / oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen	1

Sprache (Fortsetzung)	Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt, der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen	2
	Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis	3
Dysarthrie	Vorlesen der Wortliste	
	Normal	0
	Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten, verstanden werden	1
	Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückführbare Maß oder der Patient ist stumm / anarthrisch	2
	Intubation oder andere mechanische Behinderung Bewertung mit 9 = „Intubation oder andere mechanische Behinderungen“ wird als 0 gezählt	9
Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	Keine Abnormalität	0
	Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten	1
	Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	2

Tab. VII-1 National Institutes of Health Stroke scale (NIH-Stroke-Scale)

STUHL
KREIS
DREIECK
TROPFEN
FÜNFZEHN
SIEBENHUNDERTEINUNDZWANZIG

Abb. VII-1 Wörterliste (Begriffe, die vom Patienten vorzulesen sind.)

Wissen Sie schon
Auf die Erde
Ich ging von der Arbeit nach Hause
Am Tisch im Esszimmer
Sie hörten ihn gestern Abend im Radio

Abb. VII-2 Wörtergruppen (vom Patienten vorzulesen)

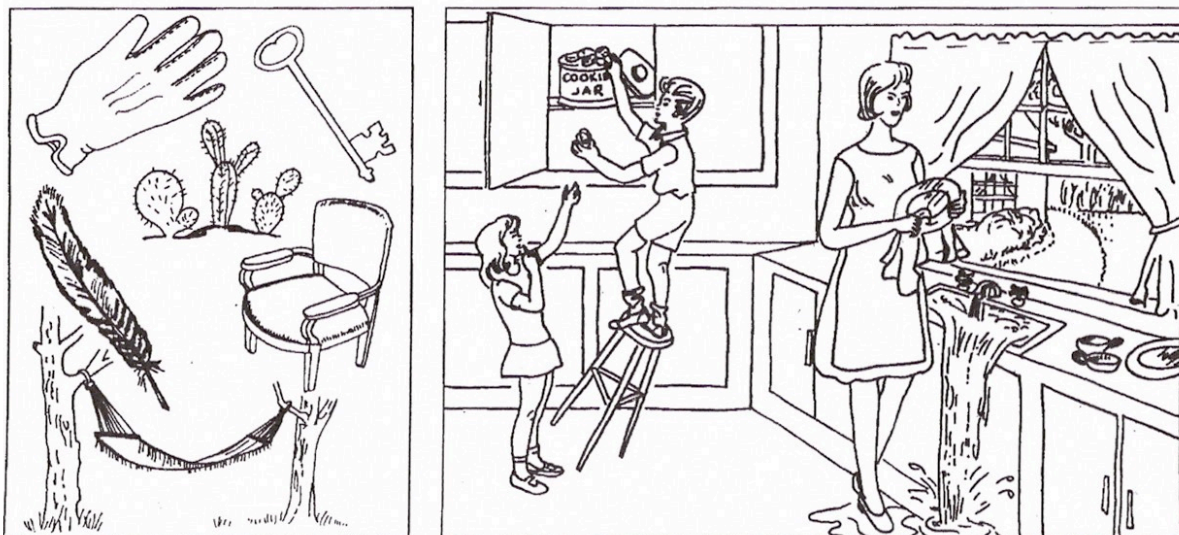


Abb. VII-3 Begriffe (vom Patienten zu benennen), Bildergeschichte (vom Patienten zu beschreiben)

VII.2 Glasgow Outcome Scale

Glasgow Outcome Scale	
Score	Beschreibung
1	Tod
2	Vegetatives Stadium Patient zeigt keine offensichtliche kortikale Funktion.
3	Schwere Behinderung Aufgrund einer geistigen und / oder körperlichen Behinderung ist der Patient auf eine tägliche Unterstützung angewiesen.
4	Moderate Behinderung Patient ist behindert aber im Alltag unabhängig. Die Behinderungen sind in unterschiedlichem Maße ausgeprägt (Dysphasie, Hemiparese, Ataxie, intellektuelle Defizite, Persönlichkeitsveränderungen).
5	Gute Erholung Wiederaufnahme der normalen Aktivitäten, auch wenn möglicherweise geringfügige neurologische oder psychische Defizite vorhanden sind.

Tab. VII-2 Glasgow Outcome Scale [77]

VII.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis zu Teil I

Abb. I-1 Mikrodialysekatheter mit Zubehör. Der zuführende Schlauch (A) wird an einem Ende (a) an eine Pumpe angeschlossen. Das andere Ende ist mit einem Katheter verbunden (mit Ringer-Lösung perfundiert). Über eine semipermeable Membran (B) diffundieren extrazelluläre Substanzen in den Katheter und werden über einen abführenden Schlauch (C) in einem Mikrovia (c) aufgefangen. [71]

Abbildungsverzeichnis zu Teil III

- Abb. III-1 Blut- und ECF-Glukosespiegel an Tag 1-7 nach SAB (symptomatische versus asymptotische Patienten)
- Abb. III-2 Mittlere ECF-Glukose (asymptomatische, AFND- und DIND-Patienten)
- Abb. III-3 Liquorglukose (asymptomatische versus symptomatische Patienten)

Abbildungsverzeichnis zu Teil VII

- Abb. VII-1 Wörterliste (Begriffe, die vom Patienten vorzulesen sind.)
- Abb. VII-2 Wörtergruppen (vom Patienten vorzulesen)
- Abb. VII-3 Begriffe (vom Patienten zu benennen), Bildergeschichte (vom Patienten zu beschreiben)

VII.4 Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis zu Teil I

- Tab. I-1 Klassifikationen nach Hunt & Hess (1968, Einteilung nach klinischer Symptomatik) [28] und WFNS-Skala (1988, Einteilung nach motorischen Defiziten) [29]
- Tab. I-2 Fisher Scale (Einteilung nach Ausmaß der Blutung, Beurteilung mittels einer cerebralen Computertomographie (cCT) [30]

Tabellenverzeichnis zu Teil II

- Tab. II-1 Definition für eine Hyperglykämie und Schwelle der Blutglukosewerte für ein schlechtes Outcome

Tabellenverzeichnis zu Teil III

- Tab. III-1 Demographische Merkmale
(Die Daten werden als Durchschnittswerte und Standardabweichung sowie in absoluten Zahlen bzw. Prozente angegeben. p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten.)
- Tab. III-2 Merkmale des Energiestoffwechsels bei SAB-Patienten
(Die Daten werden als Durchschnittswerte und Standardabweichung an Tag 1 – 7 nach SAB angegeben. Die ECF-Konzentration wird als Mittelwert des 24 Stunden-Medians angegeben.)

Tabellenverzeichnis zu Teil VII

- Tab. VII-1 National Institutes of Health Stroke scale (NIH Stroke Scale)
- Tab. VII-2 Glasgow Outcome Scale [77]

VIII Danksagung

Ich möchte all den Personen danken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit hilfreich zur Seite standen:

Meiner Doktormutter, Dr. med. Asita Sarrafzadeh, für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Promotionsarbeit, ihre Anleitungen und kritischen Anregungen, notwendigen Anstöße und nicht zuletzt für ihre Geduld. Den medizinisch-technischen Assistentinnen Sabine Seidlitz und Jasmin Kopetzki, die mich in die klinische Anwendung der Mikrodialyse einwiesen, mir Fragen zur Mikrodialyse ausführlich beantworteten und mir bei der Lösung von technischen Problemen tatkräftig zur Seite standen. Den Ärztinnen und Ärzten der neurochirurgischen Intensivstation der Charité Campus Virchow - Klinikum, die diese Studie unterstützten. Meinen Mitdotorandinnen und insbesondere meinem Mitdotoranden, Florian Schlenk, ohne deren Zusammenarbeit diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Meiner Schwester, die mir in vielerlei Hinsicht den Rücken stärkte und mir nützliche Hinweise zur Struktur dieser Dissertationsschrift gab. Meinem Freund Christian für viele kleine Momente der Freude in arbeitsreicher Zeit und für anregende und aufmunternde Worte. Meinen Eltern für viele Tipps sowie seelische und finanzielle Unterstützung. Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Patienten und ihren Angehörigen, die in diese Studie einwilligten bzw. teilnahmen, und somit erst diese Arbeit ermöglichten.

IX Lebenslauf

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

X Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Antje Kerner, erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Bedeutung der Hyperglykämie bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung – Untersuchung mit cerebraler Mikrodialyse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 13. Januar 2010

Antje Kerner