

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

DISSERTATION

**Verläufe von Interleukin-6, Blutglukose
und zerebralem Metabolismus
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Daniela Graetz

aus Brilon

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

Datum der Promotion: 04.02.2011

meiner Großmutter und meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste	2
Abstract	3
Einleitung und Zielsetzung.....	4
Methoden.....	6
Patienten	6
Mikrodialyse.....	7
Interleukin-6	8
Intrakranieller Druck	8
Blutglukose.....	9
Datenanalyse	9
Ergebnisse	10
Intrakranieller Druck und zerebraler Stoffwechsel	10
Interleukin-6	10
Interleukin-6 und Outcome	11
Blutglukose und zerebraler Stoffwechsel.....	12
Insulintherapie und zerebraler Stoffwechsel	12
Diskussion	17
Interleukin-6-Aktivierung und Entzündungsreaktion	17
Interleukin-6 und erhöhter intrakranieller Druck	18
Blutglukose.....	19
Zerebrale Glukose	20
Abkürzungsverzeichnis	21
Literaturverzeichnis.....	22
Anteilsklärung	26
Selbstständigkeitserklärung.....	27
Lebenslauf	28
Danksagung	29

Publikationsliste

Diese Publikationsdissertation basiert auf folgenden Veröffentlichungen, die im Folgenden als P1 - P3 zitiert werden:

- P1** Graetz D, Nagel A, Schlenk F, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. High ICP as trigger of proinflammatory IL-6 cytokine activation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2009. [Epub ahead of print] [Impact Factor 1,634]
- P2** Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M, Sarrafzadeh AS. Insulin-related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12:R9. [Impact Factor 4,553]
- P3** Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal SAH. *Intens Care Med* 2008; 34:1200-7. [Impact Factor 5,055]

Abstract

Mikrochirurgische Interventionen, endovaskuläre Techniken und intensivmedizinische Fortschritte haben das Behandlungsmanagement von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) wesentlich verbessert. Trotzdem erreicht nur ein Drittel der Patienten ein gutes klinisch-neurologisches Endergebnis (Outcome). Wesentliche Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung sind sekundäre Komplikationen.

Als ein relevanter Faktor in der Pathogenese des Vasospasmus nach SAB sowie der Erhöhung des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP) wird das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) diskutiert. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) zeigte sich eine Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration in der zerebrospinalen Flüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) und der Schwere der Hirnläsion sowie dem neurologischen Outcome.

Auch Hyperglykämien nach SAB sind nachweislich mit einer erhöhten Inzidenz von neurologischen Defiziten, ungünstigem klinischen Outcome und erhöhter Mortalität assoziiert. Jedoch ist der Zusammenhang von Blutglukose, zerebralem Stoffwechsel und extrazellulärer zerebraler Glukose noch nicht vollständig verstanden. Eine intensivierete Glukosekontrolle mittels Insulin war bei SHT-Patienten mit dem Abfall der zerebralen Glukose und einer Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels verbunden.

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels zerebraler Mikrodialyse Proteine und Neurometabolite aus der zerebralen Extrazellulärflüssigkeit (extracellular fluid, ECF) von SAB-Patienten gewonnen und Zusammenhänge mit der Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension (ICP > 20 mmHg) bzw. neurologischer Defizite analysiert. Ein besonderer Fokus wurde dabei auf den IL-6-Nachweis und ein evtl. erkennbares Aktivierungsmuster in ECF, CSF und Plasma gelegt. Zusätzlich wurden die Auswirkungen von (insulininduzierten) Veränderungen des Blutglukosespiegels auf den Hirnstoffwechsel sowie das Outcome der Patienten untersucht.

Die höchsten IL-6-Konzentrationen fanden sich in der CSF, gefolgt von ECF und Plasma; in allen drei Kompartimenten waren die Konzentrationen pathologisch erhöht. Signifikant höhere IL-6-Konzentrationen in ECF und Plasma sowie ein ähnlicher Konzentrationsverlauf in diesen Kompartimenten bei Patienten mit intrakranieller Hypertension ließen auf eine vermehrte IL-6-Freisetzung im Hirngewebe bei intrakranieller Drucksteigerung schließen. In Plasma und ECF konnten ferner deutlich höhere IL-6-Konzentrationen bei Patienten mit ungünstigem Outcome nachgewiesen werden - in der CSF zeigte sich diesbezüglich keine Assoziation.

Bei den symptomatischen Patienten mit neurologischen Defiziten traten hyperglykämische Phasen deutlich häufiger auf als bei den asymptomatischen Patienten ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,004$). Ebenfalls waren Phasen niedriger zerebraler Glukose häufiger bei den symptomatischen Patienten nachweisbar ($p = 0,0026$) und mit einer metabolischen Krise assoziiert. Ein Zusammenhang zwischen Konzentrationsveränderungen der zerebralen Glukose und der Blutglukose zeigte sich nicht. Während die Blutglukose auch unter Insulintherapie stabil blieb, war ein Abfall der zerebralen Glukosespiegel nachweisbar.

Um das klinisch-neurologische Outcome von SAB-Patienten zu verbessern, sollte das Behandlungsmanagement darauf ausgerichtet werden 1) der proinflammatorischen Reaktion im Plasma entgegenzuwirken, um möglicherweise die inflammatorische Kaskade im Hirn zu begrenzen, die für die Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension verantwortlich gemacht wird, und 2) eine Hyperglykämie eher mit moderatem Insulineinsatz zu therapieren, da unter intensivierter Behandlung ein Abfall der zerebralen Glukose mit metabolischer Krise nachweisbar war.

Einleitung und Zielsetzung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine akut auftretende, lebensbedrohliche intrakranielle Blutung, die in 85 % der Fälle durch die spontane Ruptur eines Aneurysmas der Hirnbasisarterien entsteht. Sie betrifft bevorzugt die jüngere Generation - die Hälfte der Patienten ist zum Zeitpunkt der Blutung nicht älter als 55 Jahre [1]. Als Risikofaktoren werden arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, starker Alkoholkonsum und erstgradige Verwandte mit SAB diskutiert. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, außerdem gibt es Hinweise auf zirkadiane und saisonale Einflüsse [2-4].

Die jährliche Inzidenz der aneurysmatisch verursachten SAB schwankt weltweit zwischen zwei (China) und 22,5 (Finnland und Japan) Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz in Europa beträgt 10/100.000/Jahr [5].

Obwohl sich das Behandlungsmanagement von Patienten mit SAB durch frühzeitige mikrochirurgische Intervention (Clipping), endovaskuläre Techniken (Coiling) und neurointensivmedizinische Überwachung wesentlich verbessert hat, bleibt die Prognose ungünstig. Das Letalitätsrisiko erreicht in den ersten drei Monaten rund 40 % - die meisten Patienten versterben innerhalb der ersten zwei Tage nach der Blutung [6]. Nur ein Drittel der

Patienten erreicht ein gutes klinisch-neurologisches Endergebnis (Outcome), ein weiteres Drittel überlebt mit lebenslanger, schwerer Behinderung [2, 3].

Wesentliche Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung sind neben der Schwere der primären Hirnschädigung durch die initiale Blutung, mit evtl. bereits einsetzenden akuten neurologischen Defiziten („acute focal neurological deficit“, AFND), vor allem sekundäre Komplikationen. Hierzu zählen Rezidivblutungen, intrakranielle Druckerhöhungen (intracranial pressure, ICP; > 20 mmHg), Hydrozephalus sowie lokale Gefäßverengungen (Vasospasmus). Klinisch manifestiert sich der Vasospasmus durch verzögert auftretende neurologische Defizite (delayed ischemic neurological deficits, DIND) [7]. Trotz intensivmedizinischer Fortschritte erschweren weiterhin auch extrakranielle Ereignisse wie pulmonale Komplikationen, Elektrolyt- und Stoffwechsellentgleisungen, z.B. Hyperglykämien, die Therapie von SAB-Patienten [8-10].

Zytokine wie TNF-alpha, Interleukin-1 beta, Interleukin-6 oder -8 sind natürliche Botenstoffe des Körpers, die pro- oder antiinflammatorisch wirken können [11]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine zytokininduzierte Entzündungsreaktion mit der Pathogenese des Vasospasmus und damit verbundener neurologischer Verschlechterung assoziiert ist - vor allem Interleukin-6 (IL-6) wird dabei eine wichtige Rolle zugeschrieben [12, 13]. Zudem werden Zusammenhänge zwischen IL-6 und einem pathologisch erhöhten intrakraniellen Druck (ICP > 20 mmHg) diskutiert. Bisher konnte nur bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ein Zusammenhang zwischen IL-6 und hohem ICP beobachtet werden. Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen IL-6-Konzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) und der Schwere der Hirnläsion sowie des Outcome [14]. Bisher gibt es jedoch nur sehr wenige Untersuchungen von IL-6 bei Patienten mit SAB, bei denen IL-6-Konzentrationen zudem vorwiegend in CSF und/oder im Plasma gemessen wurden. IL-6-Daten aus der extrazellulären Flüssigkeit (extracellular fluid, ECF) des Gehirns mittels zerebraler Mikrodialyse bei SAB-Patienten wurden bisher lediglich in einer Studie von Hillman et al. erhoben [15].

Weiterhin gelten auch extrakranielle Komplikationen wie Hyperglykämien als Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome nach SAB [8-10]. Bei ca. 83 % der SAB-Patienten besteht bereits bei Aufnahme ein erhöhter Blutglukosespiegel und ist nachweislich mit einer erhöhten Inzidenz von DIND, verschlechtertem klinischen Outcome und erhöhter Mortalität verbunden [10, 16]. Obwohl bereits Kenntnisse über das gehäufte Auftreten von Hyperglykämien nach ischämischem Schlaganfall und aneurysmatischer SAB bestehen, sind die pathophysiologischen

Zusammenhänge zwischen Blutglukose, zerebraler Glukose und Hirnstoffwechsel noch nicht ausreichend verstanden.

Im Rahmen einer umfangreichen Studie bei kritisch kranken Patienten einer chirurgischen Intensivstation erwiesen sich engmaschige Blutglukosekontrollen und konsequente Behandlung der Hyperglykämien als mortalitätssenkend [17]. Jedoch zeigten neuere Daten von SHT-Patienten unter intensivierter Insulintherapie einen Abfall der zerebralen Glukose mit massiver Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels [18]. Demzufolge scheint Insulin bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen auch schädigende Effekte durch den Abfall der zerebralen Glukosekonzentration und einer konsekutiven Störung des zerebralen Metabolismus zu entfalten.

In der vorliegenden Arbeit sollen mit Hilfe der zerebralen Mikrodialyse folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1) Ist IL-6 bei SAB-Patienten auch in der extrazellulären zerebralen Flüssigkeit nachweisbar?
- 2) Lässt ein spezifisches Aktivierungsmusters in ECF, CSF und Plasma erkennen, ob die primäre Freisetzung von IL-6 zerebraler oder systemischer Genese ist?
- 3) Unterscheiden sich Patienten mit normalem und erhöhtem intrakraniellen Druck bezüglich des Verlaufs von IL-6 und der Hirnstoffwechselfparameter?
- 4) Welche Auswirkungen haben (insulininduzierte) Veränderungen des Blutglukosespiegels auf den Hirnstoffwechsel nach aneurysmatischer SAB?

Methoden

Patienten

In den vorliegenden Publikationen (P1 - P3) wurden Daten von Patienten mit aneurysmatischer SAB analysiert, die im Zeitraum von August 2005 bis August 2007 auf der neurochirurgischen Intensivstation des Campus Virchow-Klinikum der Charité, Berlin, behandelt wurden. Die Daten wurden im Rahmen einer fortlaufenden prospektiven Studie über den zerebralen Stoffwechsel nach aneurysmatischer SAB erhoben. Entsprechend der Deklaration von Helsinki wurde die Studie von der Ethikkommission der Charité genehmigt; eine schriftliche Einverständniserklärung eines jeden Patienten bzw. seines nächsten Angehörigen lag vor.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten: 1) Nachweis der SAB durch zerebrale Computertomographie (CT); 2) Darstellung eines intrakraniellen

Aneurysmas mittels digitaler Subtraktionsangiographie; 3) Chirurgische Versorgung des Aneurysmas bzw. endovaskuläre Therapie im anterioren Stromgebiet des Circulus arteriosus cerebri, sofern das Bohrloch einer externen Ventrikeldrainage zur zeitgleichen Insertion des Mikrodialysekatheters genutzt werden konnte. Ausschlusskriterien waren: 1) Hämodynamische Instabilität, 2) fixierte oder dilatierte Pupillen bei Aufnahme, 3) endovaskuläre Therapie des hinteren zerebralen Stromgebietes, 4) Exitus letalis innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme.

Eine Einteilung des Patientenkollektivs erfolgte nach Höhe des intrakraniellen Drucks (P1) in eine high ICP group (ICP > 20 mmHg für > 6 Stunden/Tag an ≥ 7 Tage) oder eine low ICP group (ICP \leq 20 mmHg), ferner nach klinischer Präsentation von neurologischen Defiziten (P2 und P3) in eine asymptomatische (keine neurologischen Defizite) oder symptomatische Gruppe (AFND und DIND), bzw. nach Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hyperglykämie (P2) in eine insulin treatment group oder noninsulin treatment group.

Um den Schweregrad der Blutung und den klinischen Zustand bei Aufnahme zu beurteilen, diente die WFNS-Skala (world federation of neurosurgeons) [19]. Das neurologische Outcome drei und sechs Monate nach SAB wurde anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS) beurteilt [20].

Mikrodialyse

Die zerebrale Mikrodialyse ist ein biochemisches Monitoringverfahren, mit dem interstitielle Proteine und Neurometabolite aus der extrazellulären Flüssigkeit des Hirngewebes gewonnen und anschließend quantitativ erfasst werden können.

Nach chirurgischer oder endovaskulärer Versorgung des Aneurysmas wurde ein Mikrodialysekatheter (CMA Microdialysis, Solna, Schweden) in das Hirnparenchym, nahe der aneurysmatragenden Arterie, eingebracht. Die korrekte Lage des Katheters wurde postoperativ mittels CT kontrolliert. An der Katheterspitze befindet sich eine selektiv permeable Membran die kontinuierlich von zwei Flüssigkeiten umgeben ist: auf der einen Seite von einer Lösung, die frei von den zu messenden Substanzen ist (innerhalb des Katheters) und auf der anderen Seite von der extrazellulären Flüssigkeit des Hirnparenchyms. Durch den Konzentrationsgradienten kommt es zur Diffusion der Substanzen. Um diesen Gradienten aufrechtzuerhalten wird der zuführende Schenkel des doppellumigen Katheters kontinuierlich mit steriler Ringer-Lösung perfundiert (Durchflussrate: 0,3 μ l/Minute). Nach Diffusion der Substanzen an der Membran wird das Dialysat über den abführenden Schenkel zurückgewonnen und in so genannten Microvials gesammelt. Die Microvials wurden stündlich gewechselt und der Inhalt umgehend bettseitig (CMA 600, CMA Microdialysis, Solna, Schweden) auf die folgenden Parameter

enzymphotometrisch analysiert: Glukose als Substrat der Glykolyse und Hauptenergielieferant des Hirngewebes, Pyruvat und Laktat als Marker für aeroben bzw. anaeroben zerebralen Stoffwechsel, Glycerol als Indikator für Störungen der Zellmembranintegrität sowie Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter, das bei ischämiebedingtem Sauerstoff- oder Energiedefizit im Extrazellulärraum akkumuliert. Die gemessenen Konzentrationen der Substanzen erreichen 65 -72 % der extrazellulären Flüssigkeit [21]. Als Marker eines anaeroben Stoffwechsels wurde zusätzlich der Laktat/Pyruvat-Quotient (LP-Ratio) berechnet.

Bei allen 31 Patienten (P1 - P3) erfolgten stündliche Messungen der Parameter Glukose, Pyruvat, Laktat, Glycerol und Glutamat von Tag 0 (Tag der Blutung) bis Tag 10.

Interleukin-6

Zur quantitativen Bestimmung von IL-6 wurde das Verfahren des Sandwich-Immunoassays angewendet (Human IL-6, R&D SYSTEMS, USA). Der Test beruht auf dem Nachweis von IL-6, das hier als Antigen fungiert, durch Bindung zweier spezifischer Antikörper, von denen einer enzymmarkiert ist.

Der erste, nicht enzymmarkierte monoklonale Antikörper ist fest an einer Mikrotiterplatte gebunden. Nach Zugabe der Proben binden alle vorhandenen Proteine mit passendem Epitop (IL-6) an diesen Antikörper, die restlichen werden ausgewaschen. Danach wird der zweite, enzymmarkierte polyklonale Antikörper auf die Mikrotiterplatte aufgetragen. Dieser bindet an einem zweiten Epitop des bereits gebundenen Proteins. Nach einem weiteren Waschvorgang kann das Zielprotein mittels Enzymreaktion und Farbumschlag nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Farbintensität ist dabei proportional zur Menge des gebundenen IL-6. Die untere Messgrenze liegt bei 0,7 pg/ml.

IL-6 wurde bei 24 Patienten (P1) in der CSF, im Plasma sowie im Mikrodialysat (ECF) gemessen. Die Messungen erfolgten an zehn aufeinander folgenden Tagen: von Tag 0 (Tag der Blutung) bis Tag 4 dreimal täglich (8, 14 und 20 Uhr) und von Tag 5 bis Tag 10 zweimal täglich (8 und 20 Uhr).

Intrakranieller Druck

Mittels einer im Rahmen der neurochirurgischen Versorgung eingebrachten externen Ventrikeldrainage bzw. intraparenchymatösen Sonde (Camino, CA, USA; Codman, Johnston & Johnston, New Brunswick, NJ, USA) wurde der intrakranielle Druck gemessen, wobei ein

ICP > 20 mmHg als pathologisch angesehen und in Anlehnung an die Leitlinien der American Association of Neurological Surgeons (AANS) zur Behandlung schwerer Schädel-Hirn-Traumata therapiert wurde [22].

Das ICP-Monitoring erfolgte bei allen 31 SAB-Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums (10 Tage). Die ICP-Werte wurden stündlich dokumentiert. Bei 24 dieser Patienten (P1) wurde der Zusammenhang zwischen IL-6 und dem Auftreten einer intrakraniellen Hypertension untersucht. Dabei wurden Patienten mit einem ICP > 20 mmHg, > 6 Stunden/Tag und ≥ 7 Tage der high ICP group zugeordnet.

Blutglukose

Die Blutglukose wurde unmittelbar bei Aufnahme und im weiteren Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung mindestens dreimal täglich bestimmt. Glukosewerte < 80 mg/dl wurden als Hypoglykämie und Werte > 140 mg/dl als Hyperglykämie definiert. Als Beginn einer hypo- bzw. hyperglykämischen Episode wurde das Auftreten von mindestens zwei aufeinanderfolgenden pathologischen Werten festgelegt - vice versa galt die Episode bei Auftreten von zwei aufeinanderfolgenden normwertigen Blutglukosespiegeln als beendet.

Patienten mit Hyperglykämien erhielten kontinuierliche intravenöse Insulininfusionen und eine engmaschigere, mindestens 4-stündliche Kontrolle der Blutglukose. Die Insulineinheiten pro Stunde wurden den gemessenen Glukosewerten angepasst, um den Zielbereich von 80 - 140 mg/dl zu erreichen.

Bei 31 Patienten (P2, P3) wurde der Einfluss von hyper- bzw. hypoglykämischen Episoden sowie einer evtl. durchgeführten Insulintherapie auf den zerebralen Hirnstoffwechsel untersucht. Dazu wurden stündliche Mikrodialyse-Werte von zwei Stunden vor bis zwölf Stunden nach Start der Insulintherapie herangezogen.

Datenanalyse

Die Datenerfassung und statistischen Analysen wurden mittels SPSS 14.0 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Wenn nicht anders ausgewiesen sind die Daten bei Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung angegeben bzw. als Median, 25 %- und 75 %-Quartile (Q1 bzw. Q3) bei nicht-normaler Verteilung. Für Gruppenvergleiche unabhängiger Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt; Analysen verbundener Variablen wurden mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Normalverteilte intervallskalierte Daten wurden mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet, andernfalls wurde

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient angegeben. Unterschiede von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Ergebnisse

Intrakranieller Druck und zerebraler Stoffwechsel

Im Beobachtungszeitraum entwickelten sieben von 24 SAB-Patienten eine intrakranielle Hypertension und wurden damit der high ICP group zugeordnet (P1). Die Patienten dieser Gruppe zeigten von Beginn an erhöhte Laktat- und erniedrigte Pyruvatkonzentrationen, woraus im Gegensatz zur low ICP group eine signifikant erhöhte LP-Ratio resultierte (Abbildung 1). Dies lässt auf einen vermehrt anaeroben Stoffwechsel in dem betroffenen Gebiet rückschließen. In der high ICP group waren ab Tag 5 pathologisch erhöhte Glycerol- und Glutamatkonzentrationen nachweisbar ($> 200 \mu\text{mol/l}$ bzw. $> 50 \mu\text{mol/l}$) - wenn auch aufgrund der hohen interindividuellen Varianz statistisch nicht signifikant. Die erhöhten Konzentrationen von Glycerol können als beginnende Zellmembrandegradation gewertet werden, die erhöhten Glutamatkonzentrationen als Zeichen eines zerebralen Energiedefizits (Abbildung 1).

Interleukin-6

Die Messung von IL-6 in den drei Kompartimenten ECF, CSF und Plasma bei 24 der SAB-Patienten (P1) ergab folgende Ergebnisse: Die höchsten Konzentrationen von IL-6 waren in der CSF nachweisbar (Q1: 1050,6 pg/ml; Median: 1716,8 pg/ml; Q3: 7387,4 pg/ml), gefolgt von ECF (Q1: 132,7 pg/ml; Median: 194,9 pg/ml; Q3: 413,1 pg/ml) und Plasma (Q1: 13,1 pg/ml; Median: 20,2 pg/ml; Q3: 48,7 pg/ml; Abbildung 2). Normwerten der Literatur zufolge (CSF: 0,4 pg/ml; Tabelle 1) lagen die IL-6-Werte aller SAB-Patienten in der CSF während der gesamten Beobachtungsdauer deutlich über der Norm [12]. Im Gruppenvergleich waren die Konzentrationen von IL-6 in der ECF zunächst vergleichbar, ab Tag 4 aber in der high ICP group signifikant höher als in der low ICP group. Zusätzlich war ab Tag 5 das IL-6 sowie ab Tag 6 auch das C-Reaktive Protein (CRP) im Plasma signifikant höher. Im Gegensatz zu ECF und Plasma der high ICP group, waren in der CSF während der subakuten Phase (Tag 6 - 10) niedrigere Werte zu verzeichnen (Abbildung 2).

Um zu untersuchen, ob die IL-6-Werte evtl. schon initial erhöht waren und im Zusammenhang mit der Blutung standen, fand bei sieben Patienten mit früh verfügbaren IL-6-Daten eine genauere Analyse der IL-6-Werte der ersten zwei Tage statt:

Während die Konzentrationen im CSF von Tag 0 und 1 (1873,3 pg/ml, 1194,0 pg/ml - 2770,7 pg/ml) mit denen von Tag 2 (1850,1 pg/ml, 566,7 pg/ml - 5288,8 pg/ml) vergleichbar waren ($p = 0,591$), unterschieden sie sich in der ECF (Tag 0 - 1: 706,0 pg/ml, 163,3 pg/ml - 2241,5 pg/ml; Tag 2: 2004,1 pg/ml, 496,2 pg/ml - 4941,7 pg/ml; $p = 0,416$) und im Plasma (Tag 0 - 1: 123,5 pg/ml, 41,9 pg/ml - 304,0 pg/ml, Tag 2: 70,1 pg/ml, 51,4 pg/ml - 94,6 pg/ml; $p = 0,123$) - wenn auch nicht statistisch signifikant.

In Anlehnung an Hillman et al. wurden die IL-6-Konzentrationen in verschiedenen Zeitspannen (0 - 48 Stunden, 49 - 96 Stunden und 97 - 168 Stunden nach SAB) bei SAB-Patienten mit ($n = 8$) und ohne ($n = 16$) metabolische Anzeichen einer lokalen Ischämie untersucht [15]. Als lokal ischämisch wurde das Hirnparenchym bezeichnet, wenn die Werte für LP-Ratio > 30 und Glycerol $> 80 \mu\text{mol/l}$ lagen [15]. Es konnte keine Korrelation zwischen lokaler Gewebeischämie und IL-6 in ECF, CSF oder Plasma nachgewiesen werden.

Von den 24 Patienten mit IL-6-Analyse (P1) waren fünf Patienten neurologisch asymptotisch und neun Patienten zeigten akute neurologische Defizite (AFND) auf, welche möglicherweise unmittelbar einen Einfluss auf die IL-6-Konzentrationen dieser Patienten nahmen. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit DIND ($n = 10$) war die Kalkulation von Gruppendifferenzen bezüglich der Entwicklung eines Vasospasmus daher limitiert.

Interleukin-6 und Outcome

Grundsätzlich ist eine Outcome-Berechnung bei der kleinen Patientenzahl nur mit Einschränkung bewertbar. Das Outcome der 24 SAB-Patienten mit IL-6-Analyse (P1) wurde drei und sechs Monaten nach SAB bestimmt.

Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Outcome bei den Patienten, die eine intrakranielle Hypertension entwickelten. Dichotomisiert nach günstigem (GOS 4 und 5) und ungünstigem Outcome (GOS 1 - 3) konnten im Plasma deutlich höhere IL-6-Konzentrationen an den Tagen 5 - 9 ($p < 0,05$) sowie in der ECF deutlich höhere Konzentrationen an Tag 4 ($p = 0,066$) und Tag 5 ($p = 0,072$) in der Gruppe mit dem ungünstigem Outcome nachgewiesen werden. Die IL-6-Spiegel in der CSF waren hingegen nicht mit einem ungünstigen Outcome assoziiert.

Blutglukose und zerebraler Stoffwechsel

Im gesamten Beobachtungszeitraum waren bei allen Patienten (P2 und P3) hyperglykämische Episoden festzustellen, die unabhängig von einer evtl. durchgeführten Insulintherapie auftraten. Episoden erniedrigter Blutglukose waren bei keinem Patienten nachzuweisen.

Die hyperglykämischen Phasen traten bei symptomatischen Patienten (P3) mit akuten ($p = 0,005$) oder verzögerten ($p = 0,004$) neurologischen Defiziten häufiger auf als bei asymptomatischen Patienten. Während solcher Phasen waren bei den symptomatischen Patienten die zerebralen Konzentrationen für Laktat tendenziell ($p = 0,081$) und für Pyruvat signifikant ($p = 0,003$) erhöht, was für eine gesteigerte, aber vorwiegend aerobe Glykolyse spricht. Zusätzlich waren bei den symptomatischen Patienten die Glycerolkonzentrationen während der Hyperglykämie signifikant höher als bei den asymptomatischen Patienten ($261,1 \pm 333,7 \mu\text{mol/l}$ vs. $120,9 \pm 175,0 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,04$).

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich Veränderungen der Blutglukose auch auf die zerebrale Glukose auswirken, wurde zunächst ein Normbereich für die zerebrale Glukose definiert. Diesen ermittelten wir aus dem Mittelwert mit einer Standardabweichung unserer asymptomatischen Patienten ($1,6 \pm 1,0 \text{ mg/dl}$). Die Daten decken sich gut mit den anerkannten Normwerten aus der Literatur ($1,7 \pm 0,9 \text{ mg/dl}$) [23]. Episoden erhöhter oder erniedrigter zerebraler Glukose waren bei nahezu allen Patienten (27 von 28) nachweisbar. Während Phasen erhöhter und erniedrigter zerebraler Glukose waren die Blutglukosekonzentrationen vergleichbar ($7,83 \pm 0,31 \text{ mmol/l}$ bzw. $7,81 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$; P3). Hyperglykämien waren somit nicht zwangsläufig mit erhöhten zerebralen Glukosekonzentrationen assoziiert.

Die Parameter des Hirnstoffwechsels blieben während Episoden erhöhter zerebraler Glukose stabil. Im Gegensatz dazu waren Phasen erniedrigter zerebraler Glukose mit einer schweren metabolischen Krise (nach Vespa et al. LP-Ratio > 25 , Glycerol $> 80 \mu\text{mol/l}$ und Glutamat $> 10 \mu\text{mol/l}$) assoziiert und ebenfalls deutlich häufiger bei den symptomatischen Patienten nachweisbar ($p = 0,0026$) [24]. Von insgesamt 42 Episoden erniedrigter Hirnglukose fielen 23 (von 8 Patienten) in einen zeitlichen Zusammenhang mit einem DIND. Bei keinem Patienten war jedoch ausschließlich während eines DIND ein Abfall der zerebralen Glukose nachweisbar.

Insulintherapie und zerebraler Stoffwechsel

Zur Beurteilung eines Einflusses von Insulin auf die zerebrale Glukose wurden die Daten von 24 Patienten (P2) untersucht, bei denen eine Insulintherapie notwendig wurde. Nach drei Stunden des insgesamt 12-stündigen Beobachtungszeitraums zeigte sich ein deutlicher Abfall der

zerebralen Glukose, wohingegen die Blutglukose weiterhin stabil blieb. Eine möglicherweise insulininduzierte Hypoglykämie konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden (niedrigster Wert 80 mg/dl).

Im Mittel wurde die Insulininfusion $2,6 \pm 3,0$ Tage nach Aufnahme bei mittleren Blutglukosewerten von $142,0 \pm 7,6$ mg/dl begonnen. Während der Infusion waren bei den Stoffwechselfparametern Laktat, Pyruvat und LP-Ratio keine Veränderungen zu verzeichnen. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums stiegen die Glycerolwerte leicht an, was durch einen beginnenden Zellschaden durch die SAB selbst oder einen insulininduzierten Abfall der Hirnblutglukose bedingt sein könnte. Bei 19 SAB-Patienten (79 %) war unter Insulintherapie ein kritischer Abfall der zerebralen Glukose ($< 0,6$ mmol/l) zu verzeichnen, allerdings auch bei 3 Patienten, die nicht mit Insulin behandelt wurden.

Um eine ischämiebedingte, verminderte Glukosezufuhr im Rahmen eines symptomatischen Vasospasmus als Ursache für den Abfall der zerebralen Glukose auszuschließen, wurden die Daten bezüglich des zeitlichen Auftretens eines DIND analysiert. Von 11 Patienten mit DIND erhielten 9 eine Insulintherapie, wobei mit der Infusion in nahezu allen Fällen (8 von 9) vor Auftreten der Symptomatik begonnen wurde. Es war kein signifikanter Abfall der zerebralen Glukose zu verzeichnen. Lediglich ein Trend zu niedrigeren Werten trat auf, jedoch bereits einen Tag vor der klinischen Manifestation des DIND ($p = 0,068$). Dieser zeitliche Verlauf spricht eher gegen eine Verursachung durch Vasospasmus und für die durchschnittlich zwei Tage zuvor gestartete Insulininfusion als Ursache des Glukoseabfalls. Die Parameter LP-Ratio und Glycerol blieben während dieser Zeit im Normbereich.

Referenzen	N	Patientenkollektiv	Interleukin-6 [pg/ml]		
			ECF	CSF	Plasma
Hillman, J et al. 2007 [15]	14	SAB-Patienten (kontralaterale Seite)	1000-20.000 "basal range"	2349 (< 48 h) 1154 (97-168 h)	-
Chiaretti, A et al. 2005 [14]	12	Kinder mit Hydrozephalus	-	20,2 (4,3) ^a	10,0 (3,5) ^a
Hayakata, T et al. 2004 [25]	n. b.	n. b.	-	11,9 (5,0) ^b	-
Kleine, TO et al. 2003 [26]	22	Patienten mit Kopf- oder Rückenschmerzen, Epilepsie, Bandscheibenvorfällen oder psychiatrischen Störungen	-	7,3 (5,8-8,6) ^c	2,1 (2-2,5) ^c
Fassbender, K et al. 2001 [12]	20	Gesunde Patienten mit initialem Verdacht auf Blutung oder Meningitis	-	0,4 (0,1) ^b	-
Kwon and Jeon 2001 [27]	12	Patienten mit Einleitung einer Spinalanästhesie vor Leistenhernienoperation	-	458,73 (214,11) ^a	-
Osuka, K et al. 1998 [28]	9	Patienten mit hemifazialen Spasmen und nicht rupturierten Aneurysmen	-	11.0 (7,7) ^b	3,5 (2,9) ^b
Mathiesen, T et al. 1993 [29]	18 ^d 22 ^e	Erwachsene ohne Beweis für entzündliche Krankheiten, Traumata des Nervensystems oder Gefäßkrankheiten	-	≤ 67	≤ 24

Tabelle 1. Literaturübersicht. Normwerte für Interleukin-6 (IL-6) in den verschiedenen Kompartimenten. SAB, Subarachnoidalblutung; ECF, extracellular fluid; CSF, cerebrospinal fluid; n. b., nicht bekannt. ^aMittelwert (Standardabweichung); ^bMittelwert (Standardfehler); ^cMedian (Quartile); ^d Patienten mit CSF-Proben ^e Patienten mit Plasma-Proben .

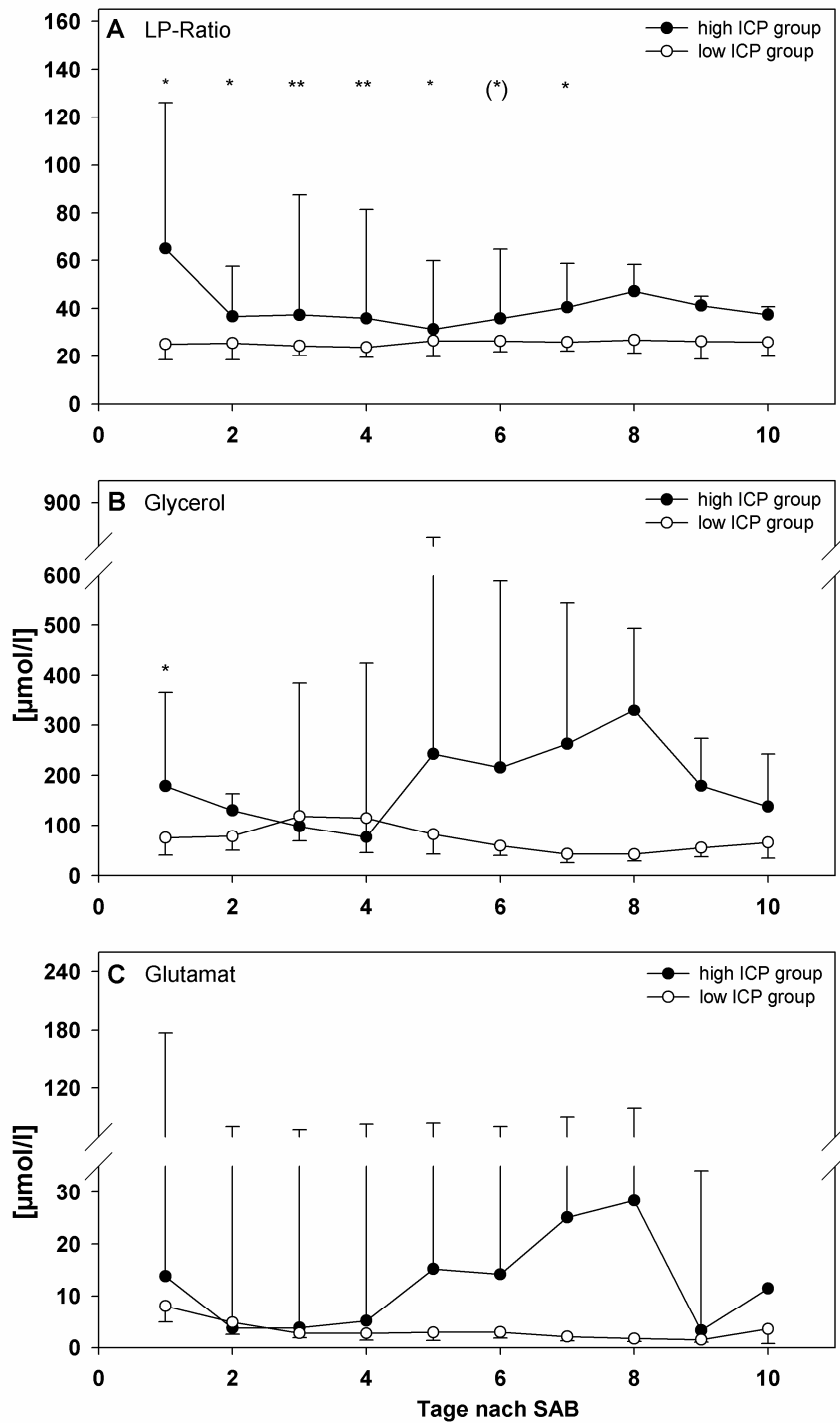


Abbildung 1. Verlauf von LP-Ratio (Laktat/Pyruvat-Quotient; A), Glycerol (B) und Glutamat (C) in der extrazellulären Flüssigkeit von SAB-Patienten in Abhängigkeit vom intrakraniellen Druck (intracranial pressure, ICP). Die Daten sind als Median und Quartile der Tagesmediane (Tag 1 - 10 nach SAB) abgebildet. ** kennzeichnet hochsignifikante ($p < 0,001$), * signifikante ($p < 0,05$) und (*) tendenzielle ($p < 0,1$) Unterschiede zwischen high ICP group (ICP > 20 mmHg) und low ICP group (ICP \leq 20 mmHg).

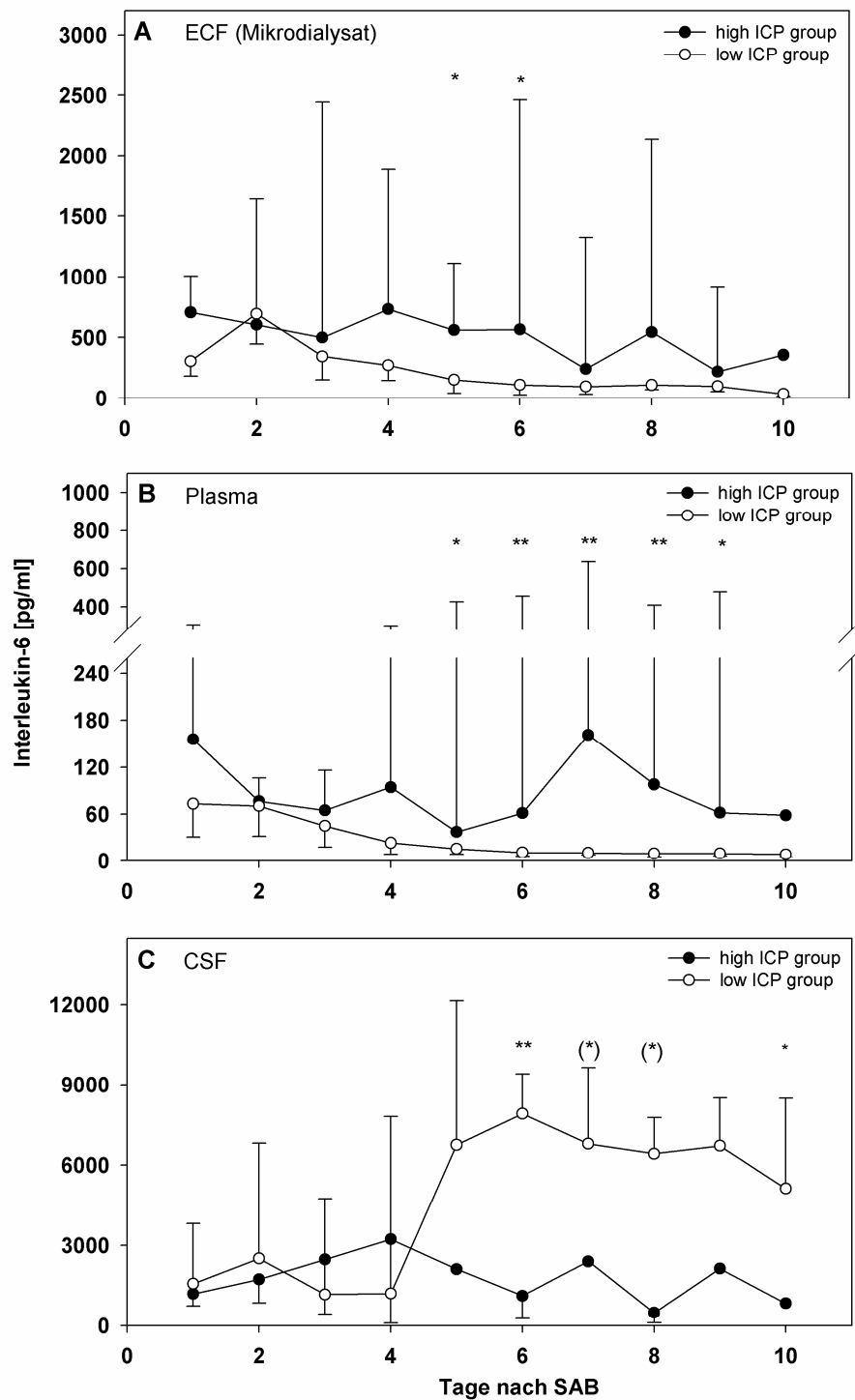


Abbildung 2. Verlauf von Interleukin-6 im Mikrodialysat (extracellular fluid, ECF; A), Plasma (B) und zerebrospinaler Flüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF; C) von SAB-Patienten in Abhängigkeit vom intrakraniellen Druck (intracranial pressure, ICP). Die Daten sind als Median und Quartile der Tagesmediane (Tag 1 - 10 nach SAB) abgebildet. ** kennzeichnet hochsignifikante ($p < 0,001$), * signifikante ($p < 0,05$) und (*) tendenzielle ($p < 0,1$) Unterschiede zwischen high ICP group (ICP > 20 mmHg) und low ICP group (ICP \leq 20 mmHg).

Diskussion

Interleukin-6-Aktivierung und Entzündungsreaktion

Zahlreiche Studien belegen, dass proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 im Rahmen einer Entzündungsreaktion nach zerebraler Ischämie eine zentrale Rolle zukommt [30, 31]. Während IL-6 im Rahmen vorausgegangener Studien fast ausschließlich in der zerebrospinalen Flüssigkeit und im Plasma bestimmt wurde, zeigte sich, dass das dieses Protein mittels Mikrodialyse und Sandwich-Immunoassay auch in der Extrazellulärflüssigkeit bei Patienten nach SAB nachweisbar war.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich die höchsten IL-6-Konzentrationen in der CSF, gefolgt von ECF und Plasma. Dabei lagen diese in allen drei Kompartimenten weit über den in bisherigen Studien ermittelten Basalwerten (Spannbreite CSF: 0,4 - 2349 pg/ml; Tabelle 1). Der exakte Zeitverlauf der IL-6-Aktivierung und -Ausschüttung sowie die möglichen Ursachen hierfür (Blutung, chirurgische Intervention) sind dabei jedoch unklar.

Analog zu vergleichenden Messungen der zerebralen Oxygenierung mittels regionalem Monitoring des Hirngewebes bzw. globaler Messung der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis wird ersichtlich, dass die heterogene Verteilung der Hirnschädigung zu verschiedenen biochemische Ergebnissen führen kann, in Abhängigkeit davon, ob global (CSF) oder regional (ECF) gemessen wird.

Die initial erhöhten IL-6-Konzentrationen könnten sich durch die Blutung in den Subarachnoidalraum erklären lassen, wodurch eine massive inflammatorische Reaktion ausgelöst wird. In Studien, die sich auf die Präsenz von Entzündungszellen und -marker spezialisiert haben, konnten im aneurysmatischen Hirngewebe Makrophagen und T-Lymphozyten nachgewiesen werden [32, 33]. Takizawa et al. konnten die höchsten IL-6-Konzentrationen an den Tagen 0 - 1 nach SAB detektieren und vermuten ursächlich eine IL-6-Ausschüttung aus Neutrophilen und Monozyten [34]. Auch Gaetani et al. beschreiben eine frühe IL-6-Ausschüttung nach SAB [35]. Die IL-6-Konzentrationen in der CSF von früh operierten SAB-Patienten waren sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zu später operierten Patienten (> 72 Stunden nach SAB) signifikant höher [35].

In weiteren Studien wurde ein eindeutiger Bezug von IL-6-Erhöhungen zum Auftreten eines Vasospasmus gezeigt [13]. Bei Fassbender et al. wurde ein massiver, bis zu 10.000-facher Anstieg von IL-6 in der CSF beschrieben. Das Maximum wurde an den Tagen 5 - 9 nach SAB erreicht und hatte Bezug zu ansteigenden Blutflussgeschwindigkeiten der Basilararterien sowie

einem ungünstigem Outcome [12]. Bei Schoch und Kollegen erreichte IL-6 an den Tagen 4 - 5 sein Maximum. Zusätzlich konnte hier an Tag 4 ein IL-6-Grenzwert von 2000 pg/ml zur Entwicklung eines Vasospasmus identifiziert werden. Die Sensitivität lag bei 89 %, die Spezifität bei 78 % [13].

Auch das Trauma der chirurgischen Versorgung selbst bzw. der Insertion der Ventrikeldrainage und/oder des Mikrodialysekatheters könnte eine IL-6-Ausschüttung provozieren. Das ist hier nicht unerheblich, da in der high ICP group bei drei Patienten eine entlastende Dekompression durchgeführt wurde. Da sich auch in makroskopisch gesundem Hirngewebe von SAB-Patienten erhöhte IL-6-Werte (1931 pg/ml) nachweisen lassen, kommt auch eine generell stressinduzierte Erhöhung der IL-6-Konzentrationen in Betracht [15].

Interleukin-6 und erhöhter intrakranieller Druck

Kossmann et al. beschreiben eine IL-6-induzierte Akute-Phase-Reaktion im Serum und im CSF von SHT-Patienten [36]. In allen CSF-Proben konnte IL-6 mit Konzentrationen von bis zu 31.000 pg/ml nachgewiesen werden. Die Konzentrationen im Serum waren hingegen signifikant niedriger und stiegen nie über 1.100 pg/ml an. Allerdings konnte unmittelbar nach dem Trauma eine Korrelation der IL-6-Konzentrationen in CSF und Serum festgestellt werden, korrespondierend mit einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (gemessen mittels CSF/Serum-Albumin-Ratio). Die IL-6-Maxima korrelierten außerdem mit Höchstwerten der Akute-Phase-Proteine, wie z. B. des C-reaktiven Proteins.

Da die Zytokin-Konzentrationen im Serum deutlich niedriger waren als in der CSF, vermuten die Autoren, dass IL-6 im Zentralen Nervensystem (ZNS) produziert wird und eine wesentliche Rolle in der Initiierung der Akute-Phase-Antwort spielt. Diese Theorie kann sowohl von Patientendaten bei akutem Leberversagen, als auch von unseren Daten gestützt werden [37]. Ein hoher intrakranieller Druck war mit einer inflammatorischen Reaktion assoziiert, was auf eine Aktivierung der inflammatorischen Kaskade im Hirngewebe schließen lässt [37]. Des Weiteren spiegelte sich ein hoher ICP (> 20 mmHg) in einer systemischen proinflammatorischen Reaktion mit hohen IL-6- und CRP-Konzentrationen im Plasma sowie einem ungünstigen Outcome wieder. Eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke wird dabei als Ursache für das Auftreten von IL-6 im Plasma diskutiert. In der vorliegenden Studie waren IL-6-Daten sowohl aus CSF und Plasma, als auch aus der extrazellulären Flüssigkeit verfügbar. Ein ähnlicher Zeitverlauf von IL-6 in ECF und Plasma von Patienten mit hohem ICP lässt vermuten, dass in Anwesenheit eines hohen intrakraniellen Drucks das Hirnparenchym und nicht die zerebrospinale Flüssigkeit der Ursprungsort der IL-6-Ausschüttung ist.

Blutglukose

In der Vergangenheit wurden bei Patienten mit Hirnverletzungen Blutglukosekonzentrationen bis 200 mg/dl toleriert. In aktuellen Studien konnte jedoch ein positiver Effekt von niedrigen Blutglukosewerten in Bezug auf das klinische Outcome nachgewiesen werden [10, 17, 38, 39]. Eine erhöhte Blutglukose war hingegen bei SAB-Patienten mit DIND und einer ungünstigeren klinischen Prognose assoziiert [10, 39, 40]. Dies bestätigt auch die vorliegende Studie.

Wie bereits zuvor an einer größeren Patientengruppe gezeigt werden konnte, traten Hyperglykämien deutlich häufiger bei den symptomatischen Patienten (AFND und DIND) auf und waren mit verlängerten Aufenthalten auf der Intensivstation und schlechterem 3-Monats-Outcome assoziiert [16]. Dabei ist unklar, ob die Hyperglykämie erst sekundär als Teil einer neuronalen oder generalisierten Stressantwort nach SAB z.B. im Rahmen einer Katecholaminausschüttung auftritt oder ob sie selbst ursächlich für zerebrale Störungen ist [41-44]. Im Rahmen eines erhöhten Glukoseangebots könnte durch vermehrte anaerobe Glykolyse und daraus resultierendem Anstieg des Endprodukts Laktat eine zellschädigende Gewebeazidose hervorgerufen werden [42, 43].

Kontroverse Meinungen bestehen auch hinsichtlich des Zusammenhangs von Hyperglykämie und der Ausprägung von Hirnödemen und Zelltod nach einem ischämischen Schlaganfall [10, 45, 46]. Im Falle eines Hirnödems und Gewebnekrosen nach einer Hyperglykämie-Episode sollte dies ein Anstieg der Marker für Ischämie und Zelldegradation (Glutamat bzw. Glycerol) sowie der LP-Ratio als Marker für anaeroben Metabolismus widerspiegeln. Tatsächlich waren die Glycerolwerte bei den symptomatischen Patienten während der Hyperglykämie höher als bei den asymptomatischen Patienten.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen hyperglykämischen Episoden und zerebral erhöhter Glukose, was darauf schließen lässt, dass die Assoziation von Hyperglykämie und ungünstigem klinischen Outcome nicht durch den zerebralen Glukosestoffwechsel vermittelt wird.

In der vorliegenden Studie wurde bei 77% der SAB-Patienten eine Insulintherapie zur Glukosekontrolle notwendig, um den Zielbereich von 80 - 140 mg/dl zu erreichen. Hypoglykämien traten unter dieser Therapie während des Beobachtungszeitraums nicht auf. Allerdings konnte während der Infusion bei 79 % dieser Patienten ein Abfall der zerebralen Glukose beobachtet werden, was gut mit den Daten von Vespa et al. bei SHT-Patienten korrespondiert [18]. Unter Insulintherapie war dort ebenfalls (in 79 % der Fälle) eine Verminderung der zerebralen Glukose sowie eine Verschlechterung des zerebralen Stoffwechsels zu verzeichnen [18].

Zerebrale Glukose

Glukose ist das wichtigste Substrat des zerebralen Energiestoffwechsels. Ursächlich für erniedrigte zerebrale Glukosespiegel könnte entweder ein erhöhter Verbrauch oder die verringerte Zufuhr von Glukose, z. B. im Rahmen einer Ischämie, sein. Allerdings ist auch der Einfluss des Insulins auf den zerebralen Stoffwechsel noch nicht ausreichend geklärt. In einer aktuellen Studie zeigten Cranston et al. mittels Positronenemissionstomographie (PET) mit 2-deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (FDG), dass der zerebrale Glukosestoffwechsel beim Menschen unbeeinflusst von physiologischen Insulinkonzentrationen zu sein scheint [47]. In unserer Studie zeigte sich jedoch unerwarteter Weise, dass drei Stunden nach Beginn der Insulininfusion die intrazerebrale Glukose abfiel, obgleich die Blutglukosewerte im Normbereich gehalten werden konnten.

Auch Vespa et al. konnten unter intensivierter Insulintherapie mit einem Zielbereich von 90 - 120 mg/dl einen Abfall der zerebralen Glukose beobachten, der mit einem Anstieg der Ischämie marker LP-Ratio und Glutamat einherging [18]. Eine Ischämie als alternative Ursache für die erniedrigten Glukosespiegel erscheint in unserer Studie unwahrscheinlich, da die LP-Ratio und Glutamat Spiegel während der Hyperglykämie nicht anstiegen. Es ist fraglich, ob eine sehr intensive Insulintherapie zur Vermeidung prognostisch ungünstiger Hyperglykämien eine grundsätzliche Strategie bei SAB-Patienten sein sollte - insbesondere wenn die zerebrale Glukosekonzentration bereits initial erniedrigt ist [8, 10, 39, 48, 49]. Studien bei SHT-Patienten zeigten, dass sich das Risiko eines begrenzten Substratangebots für das bereits geschädigte Hirn durch die übermäßige Reduktion der Serumglukose vergrößern kann [50]. Bei diesen Patienten zeigte sich eine Assoziation von niedriger zerebraler Glukose (< 0,2 mmol/l) und ungünstigem Outcome.

Abkürzungsverzeichnis

AANS	American Association of Neurological Surgeons
AFND	Acute focal neurological deficit (Akutes fokales neurologisches Defizit)
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal fluid (Zerebrospinale Flüssigkeit)
DIND	Delayed ischemic neurological deficit (Verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)
ECF	Extracellular fluid (Extrazelluläre Flüssigkeit)
FDG-PET	2-deoxy-2-[¹⁸ F]Fluoro-D-Glukose-Positronenemissionstomographie
GOS	Glasgow Outcome Scale
IL-6	Interleukin-6
LP-Ratio	Laktat/Pyruvat-Quotient
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
WFNS-Grad	Schweregradeinteilung der SAB nach der World Federation of Neurological Surgeons
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369(9558):306-18.
2. Yanagihara T, Piepgras D, Atkinson J. Subarachnoid hemorrhage: An overview. In: Yanagihara T, Piepgras D, Atkinson J, eds. *Subarachnoid hemorrhage Medical and surgical management*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1998:4 & 86.
3. Inagawa T. Seasonal variation in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in hospital- and community-based studies. *J Neurosurg* 2002;96(3):497-509.
4. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40(3):994-1025.
5. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31(5):1054-61.
6. Pobereskin LH. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(3):340-3.
7. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308(11):619-24.
8. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;79(6):885-91.
9. 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(2):78-83.
10. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006;37(1):199-203.
11. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(2):101-5.
12. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(4):534-7.
13. Schoch B, Regel JP, Wichert M, et al. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;60(5):828-36; discussion -36.

14. Chiaretti A, Genovese O, Aloe L, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6 relationship with paediatric head trauma severity and outcome. *Childs Nerv Syst* 2005;21(3):185-93; discussion 94.
15. Hillman J, Aneman O, Persson M, et al. Variations in the response of interleukins in neurosurgical intensive care patients monitored using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg* 2007;106(5):820-5.
16. Kerner A, Schlenk F, Sakowitz OW, Haux D, Sarrafzadeh A. Hyperglycemia - impact on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) patients. *Neurol Res* 2007;in press.
17. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
18. 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(3):850-6.
19. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68(6):985-6.
20. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1(7905):480-4.
21. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93(1):37-43.
22. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, BBBB. BTFAAoNSCoNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S1-106.
23. Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, et al. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;47(3):701-9; discussion 9-10.
24. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(6):763-74.
25. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2004;22(2):102-7.
26. Kleine TO, Zwerenz P, Zofel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003;61(3):287-97.
27. Kwon KY, Jeon BC. Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Med Sci* 2001;16(6):774-80.

28. Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, et al. Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(9):943-51.
29. Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, von Holst H. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78(4):562-7.
30. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31(10):2325-9.
31. Acalovschi D, Wiest T, Hartmann M, et al. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke. *Stroke* 2003;34(8):1864-9.
32. Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR. Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999;45(5):1137-46; discussion 46-7.
33. Frosen J, Piippo A, Paetau A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke* 2004;35(10):2287-93.
34. Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, et al. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2001;23(7):724-30.
35. Gaetani P, Tartara F, Pignatti P, et al. Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 1998;20(4):337-42.
36. Kossmann T, Hans VH, Imhof HG, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 1995;4(5):311-7.
37. Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, Jalan R. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. *Metab Brain Dis* 2007;22(3-4):375-88.
38. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996;71(8):801-12.
39. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005;33(7):1603-9; quiz 23.
40. Berek K, Kiechl S, Pfausler B, Auckenthaler A, Schmutzhard E. Prognostic indices in subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1992;339(8784):68.
41. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.
42. Bell DA, Strong AJ. Glucose/insulin infusions in the treatment of subarachnoid haemorrhage: a feasibility study. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):21-4.

43. Woo E, Ma JT, Robinson JD, Yu YL. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19(11):1359-64.
44. Allport LE, Butcher KS, Baird TA, et al. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke* 2004;35(8):1886-91.
45. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986;17(5):865-71.
46. Song EC, Chu K, Jeong SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34(9):2215-20.
47. Cranston I, Marsden P, Matyka K, et al. Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(2):130-40.
48. 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(3):400-6.
49. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30(4):793-9.
50. 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(7):865-77.

Anteilerklärung

Publikation 1

Graetz D, Nagel A, Schlenk F, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. High ICP as trigger of proinflammatory IL-6 cytokine activation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol Res 2009. [Epub ahead of print] [Impact Factor 1,634]

Anteil der Promovendin: 60 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign; Erhebung der Blut-, Liquor- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 13 Patienten; statistische Auswertung; Abbildungen und Tabellen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

Publikation 2

Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M, Sarrafzadeh AS. Insulin-related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care 2008; 12:R9. [Impact Factor 4,553]

Anteil der Promovendin: 20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign, Erhebung der Blut-, Liquor- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 13 Patienten, Teile der statistischen Auswertung

Publikation 3

Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal SAH. Intensive Care Med 2008; 34:1200-7. [Impact Factor 5,055]

Anteil der Promovendin: 15 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign, Erhebung der Blut-, Liquor- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 13 Patienten, Teile der statistischen Auswertung

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Daniela Graetz, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Verläufe von Interleukin-6, Blutglukose
und zerebralem Metabolismus
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung“

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Für die Fertigstellung dieser Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank!

Allen voran möchte ich mich bei Frau PD Dr. Asita Sarrafzadeh, Leiterin der Arbeitsgruppe „Zerebraler Stoffwechsel“ in der Klinik für Neurochirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin, für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, die Einführung in die Methode der Mikrodialyse und neurochirurgische Intensivmedizin sowie die Unterstützung bei der Datenauswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse bedanken.

Weiterhin möchte ich mich beim gesamten Team der interdisziplinären Intensivstation Ii des Virchow-Klinikums für die freundliche Aufnahme und die Unterstützung bei der klinischen Verlaufsdokumentation der Patienten bedanken - v. a. beim Pflegepersonal, ohne deren Bereitschaft, die Mehrarbeit im Rahmen der Mikrodialyse mitzutragen, die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank gilt hier auch Sabine Seidlitz und Jasmin Kopetzki für die Einarbeitung in die Technik der Mikrodialyse und die großartige Unterstützung bei vielen kleinen und auch größeren Problemen - und nicht zuletzt für immer aufbauende Worte zur rechten Zeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Mitdoktoranden Alexandra Nagel und Dr. Florian Schlenk, die durch unermüdliche, stets gutgelaunte Hilfsbereitschaft und moralische Unterstützung nicht nur einmal zum Retter in der Not wurden.

Mein letzter Dank gilt jenen, denen ich am meisten zu verdanken habe - meiner Familie. Ohne ihre grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung wäre mir ein Studium und diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen.

Ich danke Euch allen, dass ihr mich stets bestärkt habt, wenn ich an mir gezweifelt habe!