

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

DISSERTATION

**Der cerebrale Energiestoffwechsel bei Patienten
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Schlenk

aus Geesthacht

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

Datum der Promotion: 18. September 2009

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste.....	2
Abstract	3
Einleitung und Zielsetzung	4
Methoden	5
Patienten.....	5
Mikrodialyse	6
Blutglucose und Insulintherapie	7
Datenanalyse	7
Ergebnisse	7
Hyper- und Hypoglykämie.....	7
Episoden hoher und niedriger cerebraler Glucose.....	8
Insulintherapie.....	8
Hirnstoffwechsel bei Patienten mit verzögerten neurologischen Defiziten	9
Diskussion	11
Relevanz der Hyper- und Hypoglykämie bei SAB-Patienten.....	11
Bedeutung hoher und niedriger Hirnglucosespiegel	12
Cerebraler Stoffwechsel unter Insulintherapie	13
Aktuelle Ansätze für die Glucosekontrolle bei SAB-Patienten.....	14
Abkürzungsverzeichnis	16
Literaturverzeichnis	17
Erklärung über den Anteil des Promovenden.....	20
Erklärung über die Selbständigkeit.....	21
Lebenslauf.....	22
Danksagung	23
Anhang: Publikationen	

Publikationsliste

Diese Publikationsdissertation basiert auf den hier aufgeführten Veröffentlichungen, die im Folgenden als P1-4 zitiert werden:

P1. Kerner A, Schlenk F, Sakowitz OW, Haux D, Sarrafzadeh AS. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol Res* 2007;29:647-53.

(Impact Factor 2007: 1, 634)

P2. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intens Care Med* 2008;34:1200-7.

(Impact Factor 2007: 4,623)

P3. 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 2007: 3,834)

P4. Schlenk F, Sarrafzadeh AS. Is continuous insulin treatment safe in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:885-91.

(Impact Factor noch nicht verfügbar)

Abstract

Die Prognose nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) ist trotz verbesserter Behandlungsmethoden ungünstig und wird im Verlauf von diversen Komplikationen weiter beeinträchtigt. Ein relevanter Prädiktor eingeschränkter neurologischer Erholung nach SAB ist eine begleitende Hyperglykämie. Inwiefern diese jedoch kausal zur ungünstigen Prognose beiträgt – und wie aggressiv sie folglich behandelt werden sollte – ist unklar. Bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma führte eine intensivierete Glucosekontrolle mittels Insulin zu kritischen Abfällen der cerebralen Glucose, die sich ihrerseits als prognostisch ungünstig erwiesen. Mit Hilfe der Mikrodialyse, einer Methode zur Überwachung des Hirnstoffwechsels, wurden in der vorliegenden Arbeit die Bedeutung von Blut- und Hirnglucosespiegeln für den cerebralen Stoffwechsel von SAB-Patienten untersucht sowie potentiell schädigende cerebrale Effekte einer Insulintherapie evaluiert.

In der vorliegenden Studie waren Hyperglykämien bei Patienten mit neurologischen Defiziten häufiger als bei asymptomatischen Patienten und mit ungünstigem neurologischen Outcome assoziiert. Episoden hoher und niedriger Hirnglucose traten unabhängig von der Blutglucose auf und waren von unterschiedlichen metabolischen Mustern begleitet: Während Episoden hoher cerebraler Glucose mit einem unauffälligen Hirnstoffwechsel einhergingen, waren Episoden niedriger Hirnglucose mit einer schweren metabolischen Störung assoziiert und die betroffenen Patienten zeigten ein ungünstiges Outcome, wenn gleichzeitig die Blutglucose erhöht war. Ein Zusammenhang zwischen cerebralen und Blutglucosespiegeln zeigte sich nicht, so dass die Assoziation der Hyperglykämie mit ungünstigem Outcome nicht über den cerebralen Energiestoffwechsel vermittelt zu sein scheint.

Insulinpflichtig waren besonders Patienten mit initial schlechtem neurologischen Status. Während der Insulininfusion blieb die Blutglucose stabil, während die cerebrale Glucose abfiel – begleitet von einem reversiblen Glycerolanstieg als Zeichen zellulärer Membrandegradation. Da andere Marker für neuronalen Stress keine Auffälligkeiten zeigten und der beobachtete Glucoseabfall noch innerhalb des Normbereichs stattfand, scheint die konventionelle Insulintherapie nicht zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des cerebralen Energiestoffwechsels geführt zu haben. Patienten mit schon initial niedrigen cerebralen Glucosespiegeln könnten jedoch unter Insulintherapie relevante Hirnstoffwechselstörungen entwickeln.

Da Hyperglykämien nicht unbedingt ein cerebrales Überangebot an Glucose hervorriefen und die Insulininfusion offenbar gewisse Gefahren für den Hirnstoffwechsel birgt, könnte sich für SAB-Patienten eine moderate im Vergleich zur intensivierten Glucosekontrolle als günstiger erweisen.

Einleitung und Zielsetzung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) entsteht durch spontane Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. In Europa beträgt die Inzidenz 10/100.000 Einwohner pro Jahr, Frauen sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Erkrankung geht nach wie vor mit hoher Morbidität und Mortalität einher: Über 10 % der Patienten versterben bereits vor Erreichen des Krankenhauses, 30-40 % innerhalb der ersten 3 Monate. Die ersten 6 Monate nach Blutung überleben nur 30 % der Patienten ohne schwere Behinderung. Dies ist umso bedeutender, als die SAB vorwiegend jüngere, oft noch beruflich aktive Menschen mit einem Altersgipfel zwischen 40 und 70 Jahren betrifft [1, 2].

Die Prognose der Erkrankung wird von verschiedensten Faktoren beeinflusst: Die Gefahr einer Rezidivblutung kann durch frühes mikrochirurgisches Clipping oder endovaskuläre Ausschaltung des Aneurysmas minimiert werden. Zusätzlich zu den neurologischen Defiziten, die bereits mit der Blutung einsetzen (im Folgenden als AFND, „acute focal neurological deficit“, bezeichnet) beeinträchtigen neurologisch-neurochirurgische Komplikationen im postoperativen Verlauf die Prognose: Neben dem gut behandelbaren Hydrozephalus stellt der symptomatische Vasospasmus (im Folgenden als DIND, „delayed ischemic neurological deficit“, bezeichnet) die bedeutendste Komplikation dar [3]. Allerdings rückt zunehmend auch die Bedeutung systemischer Ereignisse für das Outcome ins Blickfeld, im Vordergrund stehen hier pulmonale Komplikationen, Elektrolytstörungen und Blutzuckerentgleisungen. Eine Hyperglykämie, wie sie bei über 80 % der SAB-Patienten in der Akutphase zu beobachten ist, ist mit erhöhter Inzidenz eines DIND, ungünstigem neurologischen Outcome sowie erhöhter Mortalität assoziiert [4-6]. Neuerdings ist die Glucosekontrolle daher wichtiger Bestandteil der Intensivtherapie nach SAB. Eine viel beachtete Studie zeigte, dass eine intensivierete Glucosekontrolle mit einem Zielbereich von 80-110 mg/dl die Mortalität von chirurgischen Intensivpatienten um mehr als 40 % reduzieren konnte [7]. Es ist jedoch fraglich, wie gut diese Ergebnisse auf SAB-Patienten übertragbar sind, zumal bisher nicht einmal bekannt ist, ob die akute Hyperglykämie nach SAB selbst ungünstige cerebrale Effekte entfaltet oder nur das Ausmaß der systemischen Stressantwort und somit die Erkrankungsschwere widerspiegelt. Hinzu kommt, dass erst kürzlich bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) gezeigt werden konnte, dass eine intensivierete Insulintherapie zu kritischen Abfällen der cerebralen Glucose mit Entgleisung des Hirnstoffwechsels führen kann [8]. Diese Ergebnisse werfen die Frage nach dem Nutzen-Risiko-Verhältnis der Insulintherapie bei Patienten mit aneurysmatischer SAB auf.

Zur Überwachung des Hirnstoffwechsels im postoperativen Verlauf steht seit ca. 10 Jahren die cerebrale Mikrodialyse zur Verfügung [9]. Sie ermöglicht die Messung von Markern des cerebralen Glucosestoffwechsels und neuronaler Schädigung im Extrazellulärraum des Hirngewebes und ist mittlerweile eine etablierte Methode zur Früherkennung des symptomatischen Vasospasmus [10-14]. Mit Hilfe der cerebralen Mikrodialyse sollten in den vorliegenden Arbeiten folgende Fragen untersucht werden:

- 1.) Welche Relevanz hat die Hyperglykämie in der Akutphase nach aneurysmatischer SAB als Prognosemarker bzw. Risikofaktor?
- 2.) Geht eine Hyperglykämie mit einem Anstieg der cerebralen Glucose einher und induziert darüber evtl. eine Störung des Hirnstoffwechsels?
- 3.) Gehen Abfälle cerebraler Glucosespiegel bei SAB genauso wie beim Schädel-Hirn-Trauma mit beeinträchtigtem Hirnstoffwechsel und ungünstigem Outcome einher?
- 4.) Kann die Insulintherapie bei SAB-Patienten Abfälle der cerebralen Glucose und Verschlechterungen des Hirnstoffwechsels verursachen?

Methoden

Patienten

Die vorliegenden Arbeiten stellen Teile einer fortlaufenden prospektiven Studie zum Hirnstoffwechsel bei Patienten nach aneurysmatischer SAB dar. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt und folgt den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Patienten oder dessen nächstem Angehörigen eingeholt.

Patienten mit aneurysmatischer SAB (P1: n = 170; P2: n = 28; P3-4: n = 31) wurden für 7-10 Tage nach Blutung beobachtet (P1: 7 Tage; P2-4: 10 Tage). Es galten folgende Einschlusskriterien: 1) In der Computertomographie (CT) bestätigte SAB; 2) Nachweis eines intrakraniellen Aneurysmas mittels digitaler Subtraktionsangiographie; 3) Chirurgische Versorgung des Aneurysmas oder endovaskuläre Therapie mit zusätzlicher Anlage einer externen Ventrikeldrainage, deren Bohrloch zur Platzierung des Katheters genutzt werden konnte. Ausgeschlossen wurden Patienten, die hämodynamisch instabil waren, bei Aufnahme fixierte und dilatierte Pupillen aufwiesen oder innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme

verstarben sowie Patienten, die eine endovaskuläre Therapie eines Aneurysmas des hinteren cerebralen Stromgebiets erhielten.

Der initiale klinische Zustand wurde nach der Graduierung der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS [15]) kategorisiert, die Menge subarachnoidalen Blutes im CT nach der Fisher-Skala [16]. Täglich wurde ein neurologischer Status erhoben und je nach postoperativem Verlauf wurden die Patienten in eine Gruppe mit neurologischen Symptomen – unterteilt in akute (AFND) und verzögerte neurologische Defizite (DIND) – und eine asymptomatische Gruppe ohne neurologische Defizite eingeteilt (Details siehe P2). Das neurologische Outcome wurde nach 3, 6 und 12 Monaten mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale (GOS) erhoben [17].

Mikrodialyse

Die cerebrale Mikrodialyse ist eine Methode zur Quantifizierung von Substanzen in der cerebralen Extrazellulärflüssigkeit [9]. Direkt nach Versorgung des Aneurysmas wurde ein Mikrodialysekatheter (CMA Microdialysis, Solna, Schweden) in das Stromgebiet der aneurysmatragenden Arterie eingeführt und dessen korrekte Lage postoperativ mittels CT verifiziert. Der Katheter wurde mit steriler Ringer-Lösung bei einer Durchflussrate von 0,3 µl/min perfundiert. Durch eine für Wasser und kleine Solute permeable Membran an der Katheterspitze findet ein Konzentrationsausgleich mit Substanzen der Extrazellulärflüssigkeit des Hirngewebes statt, dabei werden im Dialysat 65-72 % der extrazellulären Konzentration erreicht [18]. Am abführenden Schenkel wurde das Dialysat gesammelt und stündlich am Patientenbett mit einem mobilen Analysegerät (CMA 600, CMA Microdialysis, Solna, Schweden) auf die Konzentrationen folgender Substanzen untersucht: Glucose als wesentliches Energiesubstrat des Hirngewebes, Pyruvat als Produkt aerober sowie Laktat als Produkt anaerober Glykolyse. Weiterhin wurde Glycerol untersucht, das bei der Degradation von Zellmembranen freigesetzt wird, sowie Glutamat, das als Exzitotoxin wirken kann, aber aufgrund seiner energieabhängigen Wiederaufnahme in Astrozyten und Neuronen auch einen guten Marker für cerebrale Energiedefizite – vor allem im Sinne einer Ischämie – darstellt, da es in diesem Fall im Extrazellulärraum akkumuliert. Zudem konnte eine negative Korrelation der Glutamat-Messwerte mit dem regionalen cerebralen Blutfluss gezeigt werden [12, 19-22]. Ferner wurde der Laktat/Pyruvat-Quotient (lactate/pyruvate ratio, LPR) berechnet, der die Abgrenzung eines Glucose-Hypermetabolismus (mit gleichzeitiger Laktat- und Pyruvaterhöhung) gegen eine hypoxisch-ischämische Schädigung (mit überwiegendem Laktatanstieg) ermöglicht [11, 23].

Blutglucose und Insulintherapie

Einunddreißig Patienten wurden auf Effekte einer Insulintherapie untersucht. Die Blutglucose wurde bei Aufnahme und mindestens dreimal täglich bestimmt, bei Patienten mit Insulintherapie mindestens alle 4 Stunden. Zusätzlich zu den Einzelmessungen wurden Tagesmediane berechnet, um der Langzeit-Glucoseexposition Rechnung zu tragen. Hyperglykämien wurden als Blutzuckerwerte über 140 mg/dl definiert, Hypoglykämien als Werte unter 80 mg/dl.

Patienten, die nach klinischer Stabilisierung am Tag nach der Blutung noch hyperglykämisch waren, erhielten eine kontinuierliche Infusion von Normalinsulin (n = 24). Die Flussraten wurden an die aktuellen Blutglucosespiegel angepasst mit einem Zielbereich von 80-140 mg/dl. Die stündlichen Mikrodialysat-Konzentrationen der ersten 12 Stunden (P3) und die Tagesmediane der ersten 4 Tage nach Beginn der Insulintherapie (P4) wurden analysiert.

Datenanalyse

Statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité. Wenn nicht anders ausgewiesen, sind deskriptive Daten als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Gruppenvergleiche von unabhängigen Variablen wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt, für Analysen verbundener Variablen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Korrelationen zwischen normalverteilten intervallskalierten Daten wurden mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet, andernfalls wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (ρ) angegeben. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 14.0 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), dabei wurden Unterschiede von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Hyper- und Hypoglykämie

Bei Aufnahme bestand bei 86 % der AFND-Patienten eine Hyperglykämie, gefolgt von den DIND-Patienten (78,1 %) und der asymptomatischen Gruppe (64,2 %). Diese Tendenz setzte sich im postoperativen Verlauf fort: Auch hier war die Glucose bei symptomatischen Patienten deutlich höher als bei asymptomatischen, wiederum besonders ausgeprägt in der AFND-Gruppe (Tage 1-5: $p < 0,01$; P1).

Im Beobachtungszeitraum trat, auch während der Insulintherapie, keine Hypoglykämie auf (P2-4). Hingegen hatten alle Patienten hyperglykämische Episoden; während dieser Phasen war die mittlere Blutglucose umso höher, je länger sie andauerten ($p < 0,001$). Das cerebrale Pyruvat war während der Hyperglykämie deutlicher erhöht als das Laktat (Pyruvat: $151,0 \pm 58,1 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,03$; Laktat: $5,6 \pm 3,4 \text{ mmol/l}$, $p = 0,081$), was ein Zeichen gesteigerter, vorwiegend aerober Glykolyse ist (P2). Patienten mit einer Hyperglykämie bei Aufnahme wiesen nach 6 Monaten schlechtere GOS-Werte auf ($p = 0,01$; P1).

Episoden hoher und niedriger cerebraler Glucose

Als Normbereich für die cerebrale Glucose wurden die Mittelwerte der neurologisch asymptomatischen Patienten \pm eine Standardabweichung verwendet ($1,6 \pm 1,0 \text{ mmol/l}$), die sich gut mit den Daten aus der Literatur decken ($1,7 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$ [24]). Bei 61 % der Patienten traten Episoden hoher ($> 2,6 \text{ mmol/l}$), bei 79 % Episoden niedriger Hirnglucose ($< 0,6 \text{ mmol/l}$) auf. Die mittlere Dauer der Episoden hoher cerebraler Glucose korrelierte mit dem Alter (Spearman's $\rho = 0,391$; $p < 0,05$), die Dauer niedriger Glucose mit dem Fisher-Grad, d.h. dem Ausmaß der Blutung im CT (Spearman's $\rho = 0,431$; $p < 0,05$). Episoden niedriger Hirnglucose waren bei symptomatischen Patienten deutlich häufiger ($p = 0,026$) und die mediane Blutglucose während dieser Phasen korrelierte negativ mit dem GOS-Wert nach 3 Monaten ($p = 0,001$; Spearman's $\rho = -0,353$; P2).

Die Episoden hoher und niedriger Hirnglucose wiesen sehr unterschiedliche metabolische Muster auf: Bei hoher cerebraler Glucose blieben alle Mikrodialyse-Parameter im Normbereich, während niedrige Hirnglucose mit einer schweren metabolischen Krise einherging (Abbildung 1). Interessanterweise spiegelte sich eine Hyperglykämie nicht in hoher Hirnglucose wider: Die mediane Blutglucose war während der Episoden hoher und niedriger cerebraler Glucose vergleichbar ($7,83 \pm 0,31$ vs. $7,81 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$; P2). Es zeigte sich auch, dass generell symptomatische verglichen mit asymptomatischen Patienten zu höherer Blutglucose bei niedrigeren cerebralen Glucosespiegeln neigten (Tag 1-3, $p < 0,05$; P1).

Insulintherapie

Von 31 konsekutiven SAB-Patienten erhielten 24 (77 %) eine kontinuierliche Insulininfusion. Die Infusion begann bei einer Blutglucose von $142,0 \pm 7,6 \text{ mg/dl}$, im Mittel $2,6 \pm 3,0$ Tage nach Aufnahme. Höheres Alter sowie hoher WFNS- und Fisher-Grad waren mit Insulinpflichtigkeit assoziiert (P3).

Obwohl die Blutglucose während der zwölfstündigen Beobachtungszeit stabil blieb, fiel 3 Stunden nach Beginn der Infusion die mittlere cerebrale Glucose ab und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums deutlich vermindert ($p < 0,05$), ohne jedoch die Schwelle von 0,6 mmol/l zu unterschreiten (Abbildung 2). Während Pyruvat, Laktat und LPR keine Veränderung zeigten, stieg das Glycerol zum Ende des Beobachtungszeitraums leicht an, was eine beginnende Zellmembranschädigung widerspiegeln könnte (10 Stunden nach Insulinbeginn: $p < 0,05$). Ein anhaltender Abfall des Glutamats ($p < 0,05$) spricht gegen ein schweres Energiedefizit in dieser frühen Phase der Insulininfusion und schließt eine zusätzlich bestehende Ischämie als unerkannte Ursache für den Glucoseabfall aus (P3).

In einer Langzeitanalyse über 4 Tage nach Beginn der Insulintherapie bestätigten sich diese Ergebnisse: Das Glycerol stieg bis Tag 1 nach Infusionsbeginn an ($p = 0,049$) und erreichte erst an Tag 4 wieder die Konzentration bei Infusionsbeginn. Die LPR blieb auch hier stabil und das Glutamat fiel weiterhin ab ($p < 0,05$), was insgesamt auf eine vorübergehende cerebrale Stoffwechselstörung ohne schwerwiegende Energiedefizienz bzw. Ischämie hindeutet (P4).

Bei 19 Patienten (79 %) kam es während der Insulininfusion zu einem kritischen Abfall der cerebralen Glucose unter die Schwelle von 0,6 mmol/l, jedoch erstmals $99,1 \pm 54,4$ Stunden nach Infusionsbeginn. Diese kritischen Glucoseabfälle waren bei älteren Patienten ($p = 0,03$) und Männern häufiger ($p = 0,02$), zeigten aber in ihrer Inzidenz keinen Unterschied zur Nicht-Insulin-Gruppe (P3).

Hirnstoffwechsel bei Patienten mit verzögerten neurologischen Defiziten

Abfälle der cerebralen Glucose könnten auch insulinunabhängig durch verringerte Substratzufuhr, z.B. im Rahmen eines symptomatischen Vasospasmus, entstanden sein. Von den 42 Episoden niedriger Hirnglucose, die bei DIND-Patienten auftraten, traten 23 Episoden (bei 8 Patienten) in zeitlichem Zusammenhang zum DIND auf. Es gab jedoch keinen Patienten, der nur während eines DIND solche Episoden aufwies (P2).

Von den 9 Patienten mit kontinuierlicher Insulintherapie, die ein DIND entwickelten, begann in 8 Fällen die Insulininfusion vor dessen klinischer Manifestation, durchschnittlich 2 Tage vorher. Einen Tag vor Manifestation des DIND zeigte die cerebrale Glucose einen Trend zu niedrigeren Werten ($p = 0,068$). LPR und Glycerol blieben jedoch während dieser Zeit stabil und das Glutamat fiel sogar ($p < 0,05$), was gegen eine relevante Ischämie spricht und nahe legt, dass auch bei diesen Patienten der beobachtete Glucoseabfall in Zusammenhang mit der Insulininfusion stand (P3).

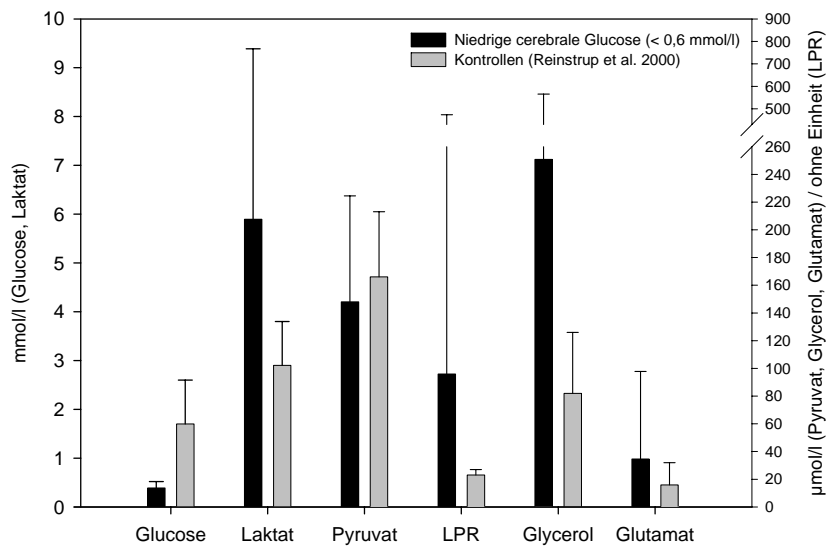


Abbildung 1. Marker des Hirnstoffwechsels während Episoden niedriger cerebraler Glucose (< 0,6 mmol/l), verglichen mit Kontrolldaten aus der gesunden Hemisphäre von Patienten mit Hirntumoren (Mittelwert ± Standardabweichung; [24]). LPR: Laktat/Pyruvat-Quotient.

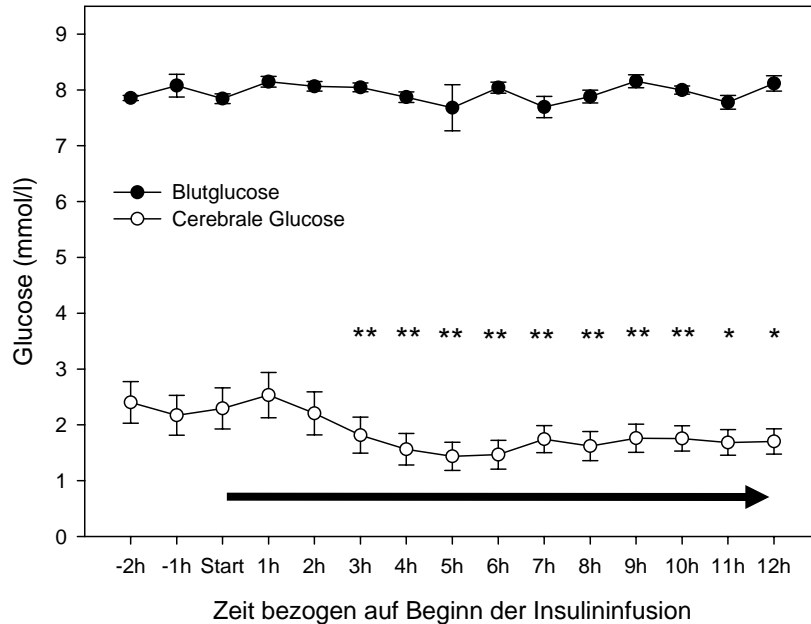


Abbildung 2. Glucose in Blut und cerebralem Mikrodialysat im Zeitraum 2h vor bis 12h nach Beginn der Insulininfusion (Mittelwert ± Standardfehler). Zur besseren Vergleichbarkeit ist auch die Blutglucose abweichend vom Text in mmol/l dargestellt; 8 mmol/l entsprechen dabei 144 mg/dl. * kennzeichnet signifikante Unterschiede zur cerebralen Glucosekonzentration bei Beginn der Insulininfusion (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Diskussion

Der Energiestoffwechsel des Hirngewebes ist abhängig von einem ausreichenden Glucoseangebot, andererseits kann möglicherweise ein Überangebot an Glucose im Rahmen einer Hyperglykämie schädlich sein. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, den cerebralen Energiestoffwechsel bei SAB-Patienten zu untersuchen, insbesondere in Beziehung zum Blutglucosespiegel. Weiterhin sollte überprüft werden, ob die Glucosekontrolle mittels Insulin Einfluss auf den Hirnstoffwechsel hat und gegebenenfalls zur Substratlimitierung führen kann. Um diese Fragen zu beantworten, wurde die cerebrale Mikrodialyse zur Messung von Markern des Hirnstoffwechsels in der cerebralen Extrazellulärsubstanz verwendet.

Relevanz der Hyper- und Hypoglykämie bei SAB-Patienten

Hypoglykämien traten im Beobachtungszeitraum nicht auf. Hyperglykämien hingegen waren in der Akutphase häufig und ihre Assoziation mit neurologischen Defiziten sowie ungünstigem Outcome ist mittlerweile bekannt [6, 25-28]. Unsere Daten bestätigen die Relevanz der Hyperglykämie bei SAB-Patienten und zeigen ebenfalls einen Zusammenhang mit akuten und verzögerten neurologischen Defiziten sowie ungünstigem Outcome. Dabei bleibt die Frage offen, ob die Hyperglykämie lediglich Ausdruck einer systemischen Stressantwort auf die SAB ist [28] oder ursächlich zum Pathomechanismus cerebraler Komplikationen wie dem Vasospasmus beiträgt [29]. Die höhere Inzidenz der Hyperglykämie bei AFND- als bei DIND-Patienten in unserer Studie spricht eher für eine Stressantwort in Abhängigkeit von der Schwere des akuten Geschehens, schließt jedoch eine Beteiligung an pathologischen Prozessen im weiteren Verlauf nicht aus. Zudem zeigten andere Studien, dass eine intensive Glucosekontrolle sowohl bei Intensivpatienten im Allgemeinen als auch speziell bei neurologischen Intensivpatienten günstige Effekte hat [7, 30, 31].

Zur Untersuchung potentiell hirnschädigender Effekte der Hyperglykämie in der Akutphase nach SAB betrachteten wir Veränderungen des Hirnstoffwechsels während hyperglykämischer Episoden. Ein Anstieg von Glycerol oder Glutamat als Marker neuronaler Schädigung zeigte sich nicht. Eine Gewebsazidose, wie sie als Mediator hyperglykämischer Schädigung des Hirngewebes diskutiert wird, könnte durch vermehrte Laktatproduktion im Rahmen gesteigerter anaerober Glykolyse hervorgerufen werden [32, 33]. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Laktatanstieg, auch die LPR blieb stabil. Der cerebrale Energiestoffwechsel scheint somit von milder systemischer Hyperglykämie weitgehend unbeeinflusst zu bleiben. Zudem ist die

Tatsache, dass in unserer Studie während Phasen erhöhter und verminderter Hirnglucose die Blutglucosespiegel vergleichbar waren, ein deutlicher Hinweis, dass cerebraler Glucosestoffwechsel und der Glucosetransport über die Blut-Hirn-Schranke vom Blutglucosespiegel weitgehend unabhängig sind, solange es nicht zu einer relevanten Hypoglykämie kommt [34]. Auch bei SHT-Patienten bestätigte sich, dass die cerebrale Glucose nicht mit dem Ausmaß systemischer Hyperglykämie korreliert [8]. Damit scheint die Assoziation zwischen Hyperglykämie und eingeschränktem neurologischen Outcome – sofern es sich dabei überhaupt um eine Ursache-Wirkung-Beziehung handelt – nicht über den cerebralen Glucosestoffwechsel vermittelt zu sein.

Bedeutung hoher und niedriger Hirnglucosespiegel

Glucose ist das wichtigste Energiesubstrat für das Hirngewebe. In Phasen erhöhter cerebraler Glucose ließ sich keine Störung des Hirnstoffwechsels feststellen, Phasen niedriger Hirnglucose gingen jedoch mit einer schweren metabolischen Krise einher. Da diese Episoden unabhängig vom Blutglucosespiegel auftraten, stellt sich die Frage nach der Genese solcher Glucoseabfälle.

Episoden niedriger Hirnglucose traten in allen klinischen Gruppen auf, waren jedoch bei symptomatischen Patienten deutlich häufiger. Es gab allerdings keinen Patienten, der Episoden niedriger Hirnglucose nur im Zusammenhang mit einem DIND entwickelte. Damit scheinen die Glucoseabfälle nicht vorwiegend ischämisch bedingt zu sein. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei SHT-Patienten, bei denen für 72 % der Episoden niedriger cerebraler Glucose (< 0,2 mmol/l) keine Ursache zu finden war; dort waren diese Glucoseabfälle mit ungünstigem neurologischen Outcome assoziiert [35].

Einen möglichen Entstehungsmechanismus stellen so genannte „spreading depolarizations“ dar: Sich ausbreitende neuronale Depolarisationen, die sowohl nach SHT im perikontusionalen Gewebe als auch bei SAB-Patienten, u.a. als Vorbote eines DIND, nachgewiesen werden konnten und zu einem vermehrten Glucoseverbrauch beitragen könnten [36, 37].

Zudem zeigen einige aktuelle Studien bei SAB-Patienten eine relativ zum Sauerstoffverbrauch gesteigerte Glucoseverwertung, die als Hyperglykolyse bezeichnet wird [38]. Unsere Daten stützen dieses Konzept: In Phasen niedriger cerebraler Glucose bestanden hohe Laktat- und LPR-Spiegel, was eine gesteigerte Glucoseutilisation zur Energiegewinnung mittels anaerober Glykolyse anzeigen dürfte. In Anbetracht des gleichzeitig erhöhten Glycerols könnten diese Episoden als Agonie von Hirnzellen verstanden werden, was erklären könnte, dass die betroffenen Patienten ein schlechtes Outcome aufwiesen. Jedoch haben neben dem cerebralen

Stoffwechsel selbstverständlich noch zahllose weitere Faktoren Einfluss auf das Outcome, die hier nicht vollständig erfasst werden können.

Cerebraler Stoffwechsel unter Insulintherapie

Die Erforderlichkeit einer Insulininfusion bei 77 % der Patienten trotz des vergleichsweise breiten Glucose-Toleranzbereichs bestätigt die Notwendigkeit, sich mit den Effekten der Insulintherapie auf SAB-Patienten auseinanderzusetzen. Die Rolle des Insulins für den cerebralen Glucosestoffwechsel ist nicht endgültig geklärt – bekannt ist aber, dass Insulin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann [39]. Dennoch deuten verschiedene Studien darauf hin, dass trotz einer Vielzahl von Insulinrezeptoren im Hirngewebe der cerebrale Glucosestoffwechsel von physiologischen Insulinkonzentrationen unbeeinflusst bleibt und die Glucoseaufnahme in gesundem menschlichen Hirngewebe weitgehend insulinunabhängig funktioniert [34, 40]. Unerwarteter Weise zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Abfall der cerebralen Glucose unter Insulininfusion bei stabiler Blutglucose.

Unsere Daten ähneln den Ergebnissen einer Untersuchung bei SHT-Patienten, die unter intensivierter Insulintherapie mit einem Glucose-Zielbereich von 90-120 mg/dl Abfälle der cerebralen Glucose unter 0,2 mmol/l mit begleitendem Anstieg von Markern für zellulären Stress (LPR, Glutamat) nachwies, auch in Abwesenheit relevanter Hypoglykämien [8]. Das Ausbleiben einer signifikanten Senkung der Blutglucose in unserer Studie könnte auf stressinduzierte Katecholamin- und Cortisolausschüttung sowie iatrogene Katecholaminzufuhr zurückzuführen sein, die ohne Insulintherapie möglicherweise zu einem weiteren Glucoseanstieg geführt hätten. Zudem wurden aufgrund der vorwiegend milden Hyperglykämien meist relativ geringe Insulindosen verabreicht.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Insulintherapie mit einem Glucose-Zielbereich von 80-140 mg/dl nicht zu schweren Störungen des cerebralen Energiestoffwechsels führte, da die mittleren cerebralen Glucosekonzentrationen deutlich über der Grenze von 0,6 mmol/l blieben und LPR sowie Glutamat nicht erhöht waren. Der Glycerolanstieg, der sich ab 9 Stunden nach Infusionsbeginn abzeichnete, war reversibel, zeigt aber möglicherweise beginnenden neuronalen Stress an, der sich bei stärkeren Glucoseabfällen als hier beobachtet zu einem relevanten Zellschaden entwickeln könnte. Dies ist insbesondere zu befürchten, wenn Patienten mit schon initial niedrigen Hirnglucosespiegeln Insulin erhalten. Diese Patienten dürften daher besonders von einem Mikrodialyse-Monitoring vor und während einer Insulintherapie profitieren, um kritische Abfälle der cerebralen Glucose frühzeitig zu erkennen.

Dies ist umso bedeutender, da eine Korrelation zwischen niedrigen Hirnglucosespiegeln und schlechtem Outcome bei SHT-Patienten gezeigt werden konnte [35].

Limitierend ist die geringe Patientenzahl anzumerken, die nur eine eingeschränkte Aussage zur Sicherheit der Insulintherapie bei SAB zulässt, sowie die Tatsache, dass die Mikrodialyse als regionales Messverfahren nur Prozesse in unmittelbarer Nähe der Katheterspitze abbildet. Ferner ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der diskontinuierlichen Blutglucosemessung in unserer Studie kurzzeitige Veränderungen nicht erfasst wurden.

Aktuelle Ansätze für die Glucosekontrolle bei SAB-Patienten

Auch wenn die kausale Rolle der Hyperglykämie für die eingeschränkte neurologische Prognose von SAB-Patienten kontrovers bleibt, ist ihre Bedeutung für das systemische Outcome hinlänglich bekannt [5-7, 30]. In den vorliegenden Untersuchungen wurde ein relativ zurückhaltendes Therapieschema mit einem Glucose-Zielbereich von 80-140 mg/dl angewandt, um iatrogenen Hypoglykämien vorzubeugen. Eine viel beachtete Studie bei chirurgischen Intensivpatienten nach vorwiegend kardiothorakalen Eingriffen kommt zu dem Ergebnis, dass ein engerer Zielbereich von 80-110 mg/dl Morbidität und Mortalität senken kann [7]. Doch ist es fraglich, inwieweit solche Ergebnisse auf SAB-Patienten mit meist erheblich beeinträchtigtem Hirnstoffwechsel und teilweise erhöhtem cerebralen Glucoseumsatz übertragbar sind. Aktuellere Ergebnisse zeigen, dass dieses intensivierete Protokoll bei Patienten mit cerebralen Läsionen die Intensivpflichtigkeit verkürzen und bei SHT-Patienten den Bedarf an Vasopressoren senken sowie den Karnofsky-Index nach 12 Monaten verbessern kann [31]. Bei SAB-Patienten konnte eine strenge Glucosekontrolle die Infektionsrate senken, jedoch blieben Mortalität, DIND-Inzidenz und neurologisches Outcome unverändert [30].

In Anbetracht dieser Resultate zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint für Patienten nach SAB eher ein hoch-normaler Glucose-Zielbereich geeignet zu sein, um die Risiken eines systemischen oder cerebralen Glucosemangels wie auch potenzielle Gefahren einer Hyperglykämie zu minimieren. Ob der von uns angewandte Bereich von 80-140 mg/dl oder sogar höhere Schwellenwerte von 108-180 mg/dl [41] geeigneter sind, muss mittels randomisierter, kontrollierter Studien an weitaus größeren Patientenkollektiven überprüft werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Hyperglykämien nach aneurysmatischer SAB häufig sind und eine Assoziation mit dem Auftreten neurologischer Defizite und beeinträchtigtem Outcome zeigen. Jedoch waren hyperglykämische Episoden nicht mit erhöhter cerebraler

Glucose oder Störungen des Hirnstoffwechsels assoziiert, so dass der Zusammenhang von Hyperglykämie und ungünstigem Outcome nicht über den cerebralen Glucosstoffwechsel vermittelt zu sein scheint. Episoden hoher und niedriger Hirnglucose traten unabhängig von der Blutglucose auf und waren von unterschiedlichen metabolischen Mustern begleitet: Während Episoden hoher cerebraler Glucose mit einem unauffälligen Hirnstoffwechsel einhergingen, waren Episoden niedriger Hirnglucose mit einer schweren metabolischen Störung assoziiert. Eine Insulininfusion führte trotz unveränderter Blutglucosespiegel zu einem Abfall der cerebralen Glucose, ohne jedoch eine kritische Schwelle zu unterschreiten. Patienten, die bereits vor Insulintherapie niedrige Hirnglucosespiegel aufweisen, sind jedoch möglicherweise gefährdet, relevante metabolische Störungen zu entwickeln. Bei diesen Patienten könnte eine Überwachung des Hirnstoffwechsels mittels Mikrodialyse dazu beitragen, einen kritischen Abfall der cerebralen Glucose frühzeitig zu erkennen.

Abkürzungsverzeichnis

AFND	Acute focal neurological deficit (Akutes fokales neurologisches Defizit)
CT	Computertomographie
DIND	Delayed ischemic neurological deficit (Verzögertes ischämisches neurologisches Defizit)
GOS	Glasgow Outcome Scale [17]
LPR	Lactate/pyruvate ratio (Laktat/Pyruvat-Quotient)
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
WFNS-Grad	Schweregradeinteilung der Subarachnoidalblutung nach der World Federation of Neurological Surgeons [15]

Literaturverzeichnis

1. Pobereskin LH. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:340-3.
2. Yanagihara T, Piepgras D, Atkinson J, eds. Subarachnoid hemorrhage. Medical and surgical management. New York: Marcel Dekker Inc., 1998.
3. 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;308:619-24.
4. Alberti O, Becker R, Benes L, et al. 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.
5. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, et al. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;79:885-91.
6. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006;37:199-203.
7. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
8. 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.
9. Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991;230:365-73.
10. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, et al. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999;45:1176-84.
11. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, et al. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002;30:1062-70.
12. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 2004;35:638-43.
13. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, et al. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94:740-9.
14. Hillered L, Persson L. Neurochemical monitoring of the acutely injured human brain. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;229:9-18.
15. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68:985-6.
16. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.

17. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
18. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
19. Nilsson OG, Saveland H, Boris-Moller F, et al. Increased levels of glutamate in patients with subarachnoid haemorrhage as measured by intracerebral microdialysis. *Acta Neurochir Suppl* 1996;67:45-7.
20. Hillered L, Valtysson J, Enblad P, et al. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:486-91.
21. Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, et al. Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1309-17.
22. Sarrafzadeh A, Haux D, Plotkin M, et al. Bedside microdialysis reflects dysfunction of cerebral energy metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage as confirmed by 15 O-H2 O-PET and 18 F-FDG-PET. *J Neuroradiol* 2005;32:348-51.
23. Enblad P, Valtysson J, Andersson J, et al. Simultaneous intracerebral microdialysis and positron emission tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:637-44.
24. 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;47:701-9.
25. Sato M, Nakano M, Asari J, et al. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Germanson TP, Lanzino G, Kongable GL, et al. Risk classification after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1998;49:155-63.
29. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005;33:1603-9.
30. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. 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.
31. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
32. Bell DA, Strong AJ. Glucose/insulin infusions in the treatment of subarachnoid haemorrhage: a feasibility study. *Br J Neurosurg* 2005;19:21-4.

33. Woo E, Ma JT, Robinson JD, et al. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19:1359-64.
34. 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;18:130-40.
35. 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.
36. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:402-13.
37. 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.
38. 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.
39. Steffens AB, Scheurink AJ, Porte D, Jr., et al. Penetration of peripheral glucose and insulin into cerebrospinal fluid in rats. *Am J Physiol* 1988;255:R200-4.
40. Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, et al. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2001;50:2203-9.
41. Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, et al. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:134-9.

Erklärung über den Anteil des Promovenden

Publikation 1: Kerner A, Schlenk F, Sakowitz OW, Haux D, Sarrafzadeh AS. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol Res* 2007;29:647-53.

Anteil des Promovenden: 25 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Blutabnahmen und Erhebung der Mikrodialysedaten bei 10 Patienten; Teile der statistischen Auswertung

Publikation 2: Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intens Care Med* 2008;34:1200-7.

Anteil des Promovenden: 70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 12 Patienten; statistische Auswertung; Abbildungen und Tabellen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

Publikation 3: 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.

Anteil des Promovenden: 50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 15 Patienten; Statistische Auswertung; Tabellen und Abbildungen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

Publikation 4: Schlenk F, Sarrafzadeh AS. Is continuous insulin treatment safe in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:885-91.

Anteil des Promovenden: 60 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zum Studiendesign; Erhebung der Blut- und Mikrodialysedaten sowie Dokumentation des klinischen Verlaufs von 15 Patienten; Statistische Auswertung; Tabellen und Abbildungen; Schreiben von Teilen des Manuskripts

PD Dr. Asita Sarrafzadeh
Betreuerin

Florian Schlenk
Doktorand

Erklärung über die Selbständigkeit

Ich, Florian Schlenk, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Der cerebrale Energiestoffwechsel bei
Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung“

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

1. Juli 2009

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Die Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler verschiedener Menschen unmöglich gewesen, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Frau PD Dr. Asita Sarrafzadeh, Leiterin der Arbeitsgruppe „Zerebraler Stoffwechsel“ in der Klinik für Neurochirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die Einführung in die Methode der Mikrodialyse und die Grundlagen der neurochirurgischen Intensivmedizin, für die große Hilfsbereitschaft beim Erheben der Daten, Diskutieren der Ergebnisse und Erstellen der Manuskripte sowie für die ständige Erreichbarkeit bei kleineren und größeren Fragen und Problemen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei den medizinisch-technischen Assistentinnen Sabine Seidlitz und Jasmin Kopetzki für die Einarbeitung in die Technik der Mikrodialyse sowie die großartige Unterstützung in allen technischen und organisatorischen Fragen – und nicht zuletzt für die unglaublich nette Stimmung im Büro. Auch Katja Lemburg von CMA Microdialysis danke ich für die geduldige Unterstützung bei technischen Schwierigkeiten.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Hilfestellung bei der Dokumentation des klinischen Verlaufs danke ich dem ärztlichen Personal der interdisziplinären Intensivstation Ii des Virchow-Klinikums – und ganz besonders dem Pflegepersonal, für das die Durchführung der Mikrodialyse eine erhebliche Zusatzbelastung darstellte.

Meinen Mitdotorandinnen Alexandra Nagel, Daniela Graetz und Antje Kerner danke ich nicht nur für die nette Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung, sondern auch für jede Menge Spaß!

Für sprachliche Korrekturvorschläge bedanke ich mich bei Susanna Sellin, Dr. Stephan Haehling von Lanzenauer und Johannes Ahlborn.

Allen meinen Freunden gilt mein Dank für ihr Verständnis, dass ich immer wieder Termine und Verabredungen kurzfristig absagen musste, wenn es unerwartet neue Patienten einzuschließen oder technische Probleme zu beseitigen galt. Das gleiche gilt für meine Freundin Claudia Stephan, die über viele anstrengende Wochen und Monate nachsichtig hinweggesehen und mich immer wieder aufs Neue ermutigt hat.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die mich immer in all meinen Plänen so gut wie irgend möglich unterstützt haben und ohne deren Rückhalt mir nicht nur das Medizinstudium und das Fertigstellen dieser Arbeit, sondern auch noch vieles andere im Leben unmöglich gewesen wäre.

Die Arbeit wurde durch ein Forschungsstipendium der Charité – Universitätsmedizin Berlin gefördert.