

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. W. R. Lanksch

**Untersuchung des zerebralen Stoffwechsels bei Patienten nach zerebralen  
Läsionen, insbesondere nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung,  
mittels bettseitiger Mikrodialyse**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia legendi  
für das Fach

Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Frau Dr. Asita S. Sarrafzadeh-Khorassani  
geboren am 22. Januar 1967 in Frankfurt/Main

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

Eingereicht am: April 2003

Tag der letzten Prüfung: 12. Februar 2004

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Arnold, Klinik für Neurochirurgie,  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
2. Prof. Dr. med. D.-K. Böker, Neurochirurgische Klinik,  
Universitätsklinikum Gießen

## Vorwort

Diese Habilitationsarbeit beruht im Wesentlichen auf dem Inhalt der nachfolgend aufgelisteten Publikationen (P 1 – P 13). Damit wird die nach der neuen Habilitationsordnung vom 29. Januar 1999 gegebene Möglichkeit „zur Vorlage publizierter Forschungsergebnisse, die in ihrer Gesamtheit eine einer Habilitationsschrift gleichwertige wissenschaftliche Leistung darstellen“ genutzt. Weitere Publikationen des Habilitanden, die nicht in dieser Arbeit verwendet wurden, sind im separaten Schriftenverzeichnis des Curriculum Vitae aufgeführt. Thematisch behandeln die folgenden Arbeiten den zerebralen Stoffwechsel nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (P 1 – P 7), und insbesondere der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (P 8 – P 13).

**P 1.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Hartl R, Schneider GH, Unterberg AW: *Monitoring der zerebralen Oxygenierung: ein Methodenvergleich. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* (Suppl. 2) 1997;32:S224-30

**P 2.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Schneider GH, Unterberg AW, Lanksch WR: *Cerebral oxygenation in contusioned vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of PtiO2 with Licox and Paratrend. Acta Neurochir Suppl* (Wien) 1998;71:186-9

**P 3.** Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Kroppenstedt SN, Unterberg AW: *Neuroprotective effect of melatonin on cortical impact injury in the rat. Acta Neurochir* (Wien) 2000;142(11):1293-9

**P 4.** Sarrafzadeh AS, OW Sakowitz, T-A Callsen, WR Lanksch, AW Unterberg: *Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury ? Neurosurg Focus* 9 (5):Article 2, 2000

**P 5.** Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW: *Secondary insults in severe head injury--do multiply injured patients do worse? Crit Care Med.* 2001; 29(6):1116-23

**P 6.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callsen TA, Lanksch WR, Unterberg AW: *Detection of secondary insults by brain tissue pO2 and bedside microdialysis in severe head injury. Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:319-21

**P 7.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Callsen T-A, Unterberg AW: *Metabolic changes during impending and manifest cerebral hypoxia in traumatic brain injury. British J Neurosurg* 2003; 17;4:340-346

## **Weitere Arbeiten zum zerebralen Stoffwechsel, speziell bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung**

- P 8.** Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Lanksch WR: *Bedside-microdialysis for early detection of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Case report and review of the literature.* **Zentralbl Neurochir.** 1998;59(4):269-73
- P 9.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Lanksch WR, Unterberg AW: *Time course of various interstitial metabolites following subarachnoid hemorrhage studied by on-line microdialysis.* **Acta Neurochir Suppl.** 2001;77:145-7
- P 10.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW: *Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients?* **Crit Care Med.** 2002, 30(5):1062-70
- P 11.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Sakowitz O, Benndorf G, Herzog H, Kuchler I, Unterberg A: *Acute Focal Neurological Deficits in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation of Clinical Course, CT Findings and Metabolite Abnormalities monitored with Bedside Microdialysis.* **Stroke** 2003;34:1382-1388
- P 12.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, Benndorf G, Unterberg AW: *Cerebral Ischemia In Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Correlative Microdialysis-PET-Study.* **Stroke** 35(3):638-43
- P 13.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW: *Poor grade aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation of cerebral metabolism to outcome.* **J Neurosurg** 100:400-406

**Abkürzungen:**

SAB	Subarachnoidalblutung
AFND	akut fokales neurologisches Defizit
DIND	verzögert ischämisch neurologisches Defizit (Delayed Ischemic Neurological Deficit)
CBF	zerebraler Blutfluß
CCT	Kraniale Computertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
CMRO <sub>2</sub>	zerebrale Stoffwechselrate (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen)
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (Cerebral Perfusion Pressure)
GCS	Glasgow Coma Score
ICP	Intrakranieller Druck (Intracranial Pressure)
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (Mean Arterial Pressure)
MCM	Multimodales Zerebrales Monitoring
PtiO <sub>2</sub>	Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SjvO <sub>2</sub>	jugularvenöse Sauerstoffsättigung
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

# Inhaltsverzeichnis

Seite

<b><u>TEIL I: DER ZEREBRALE STOFFWECHSEL BEI PATIENTEN GEMESSEN MIT DER METHODE DER MIKRODIALYSE, INSBESONDERE BEI DER ANEURYSMATISCHEN SUBARACHNOIDALBLUTUNG (SAB)</u></b> .....	6
<b>I.1. Zerebrale Mikrodialyse</b> .....	6
I.1.1. Bedeutung der bettseitig erfaßbaren Parameter der Mikrodialyse.....	7
I.1.2. Methodik.....	10
I.1.3. Komplikationen.....	12
I.1.4. Zerebraler Metabolismus nach schwerem SHT.....	12
I.1.5. Zerebraler Metabolismus nach einer SAB .....	14
<b>I.2. Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB</b> .....	17
<b>I.3. Klinische Symptome der SAB</b> .....	18
<b>I.4. Komplikationen einer SAB</b> .....	19
I.4.1. Nachblutung.....	19
I.4.2. Hydrocephalus .....	20
I.4.3. Akut fokales neurologisches Defizit.....	21
I.4.4. Verzögert ischämisch neurologisches Defizit .....	21
<b>I.5. Therapie des Vasospasmus</b> .....	22
<b>I.6. Outcome der SAB</b> .....	24
<b><u>TEIL II: ZUSAMMENFASSUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE</u></b> .....	28
<b>P 1.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed</b> 1997;32:S224-30 .....	28
<b>P 2.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Acta Neurochir Suppl</b> (Wien) 1998;71:186-9.....	29
<b>P 3.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Acta Neurochir</b> (Wien) 2000;142(11):1293-9.....	31
<b>P 4.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Neurosurg Focus</b> 9 (5): Article 2, 2000.....	32
<b>P 5.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Crit Care Med.</b> 2001;29(6):1116-23.....	32
<b>P 6.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Acta Neurochir Suppl.</b> 2002;81:319-21. ....	33
<b>P 7.</b> Sarrafzadeh et al. <b>British J Neurosurg</b> 17;4:340-346.....	34
<b>P 8.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Zentralbl Neurochir.</b> 1998;59(4):269-73 .....	34
<b>P 9.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Acta Neurochir Suppl.</b> 2001;77:145-7 .....	35
<b>P 10.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Crit Care Med.</b> 2002, 30(5):1062-70.....	36
<b>P 11.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Stroke</b> 2003;34:1382-1388 .....	39
<b>P 12.</b> Sarrafzadeh et al. <b>Stroke</b> 35(3):638-43.....	41
<b>P 13.</b> Sarrafzadeh et al. <b>J Neurosurg</b> 100:400-406 .....	42
<b><u>TEIL III: ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN</u></b> .....	44
<b>Literatur</b> .....	47
<b>Danksagung</b> .....	55
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	56

## **TEIL I**

# **DER ZEREBRALE STOFFWECHSEL BEI PATIENTEN GEMESSEN MIT DER METHODE DER MIKRODIALYSE, INSBESONDERE BEI DER ANEURYSMATISCHEN SUBARACHNOIDALBLUTUNG**

### **I.1. Zerebrale Mikrodialyse**

Die Mikrodialyse ermöglicht die Messung von Substanzen im Extrazellulärraum verschiedener Gewebe (Ungerstedt 1991). In der Intensivmedizin ist neben der Überwachung der zerebralen Oxygenierung ein kontinuierliches neurochemisches Monitoring häufig die einzige Möglichkeit zur direkten Erfassung von Informationen über den zerebralen Gehirnstoffwechsel des Patienten. Ziel der Anwendung der Mikrodialyse ist, die aus experimentellen Untersuchungen bekannten metabolischen Veränderungen bei zerebraler Ischämie und Gewebehypoxie zu erkennen und frühzeitig zu therapieren. Es ist bekannt, daß während einer Ischämie/Hypoxämie Substanzen freigesetzt werden, die die Entstehung und Ausprägung des sekundären Hirnschadens entscheidend beeinflussen (Benveniste 1991). Dies sind unter anderem exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat, Substanzen des anaeroben Stoffwechsels wie Laktat sowie freie Radikale (Choi 1988; Robertson et al. 1998). Für Glutamat ist im Tierexperiment eine Abhängigkeit zwischen der Höhe der nach dem Trauma ausgeschütteten Glutamatkonzentration und der Ausprägung des Hirnschadens gezeigt worden (Obrenovitch 1999). Da sich die Konzentration der im Energiestoffwechsel involvierten Substanzen sehr schnell ändert, spiegeln sich die Veränderungen im Liquor nicht so deutlich wider. Die Mikrodialyse wird daher den Liquorbestimmungen als überlegen eingeschätzt (Hillered et al. 1991). In den Anfängen der Einführung der Methode der

Mikrodialyse war die Bestimmung der neurochemischen Substanzen nur mit aufwendigen biochemischen Methoden (z.B. durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie, HPLC) möglich; eine Analyse konnte nur retrospektiv durchgeführt werden (Ungerstedt und Hallström 1987). Die Weiterentwicklung der Analysegeräte ermöglicht mittlerweile ein bettseitiges Monitoring auf der Intensivstation, das heißt, die Mikrodialyse-Analyseeinheit steht in der Nähe des Patienten und die folgenden Substanzen können im Abstand von 5 - 15 Minuten direkt vor Ort aus einer Mikrodialysatprobe analysiert werden: Laktat, Glukose, Pyruvat, Harnstoff, Glycerol und Glutamat (Hillered et al. 1990). Die bisherigen tierexperimentellen Studien haben gezeigt, daß diese Parameter geeignet sind, eine Ischämie bzw. einen sekundären Hirnschaden anzuzeigen. Zusammenfassend sind daher nach derzeitigem Erkenntnisstand folgende mit der Methode der Mikrodialyse erfaßbaren Parameter klinisch bedeutsam:

1. Alle Substanzen, die den zerebralen Energiestoffwechsel widerspiegeln, das heißt Glukose, Laktat, Pyruvat, der Laktat-Pyruvat-Quotient und Hypoxanthin.
2. Exzitotoxische Substanzen wie Glutamat und Aspartat sowie freie Radikale
3. Substanzen, die die zelluläre Membrandegradation widerspiegeln, zum Beispiel Glycerol

In Abhängigkeit von der Fragestellung ist die Analyse weiterer Substanzen (wie z.B. Kalium, Nitrite, bzw. weitere Aminosäuren) aus der Mikrodialysatprobe möglich.

### **I.1.1 Bedeutung der bettseitig erfaßbaren Parameter der Mikrodialyse**

Im folgenden werden die, in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter, die mit dem bettseitigem Monitoring gemessen werden können, kurz beschrieben.

*Glukose:* Die extrazelluläre Glukose zeigt an, wieviel Glukose den Zellen als Substrat zur Verfügung steht. Sinkt die Substratzufuhr, z.B. aufgrund einer Ischämie, fällt auch die extrazelluläre Konzentration der Glukose. Dies bestätigen u.a. experimentelle Untersuchungen, die nach einer Okklusion der Arteria cerebri media einen Abfall der Glukosekonzentration im Mikrodialysat ergeben haben (Langemann et al. 1995). Ein Abfall der Glukosekonzentration kann somit eine reduzierte Substratzufuhr widerspiegeln, aber auch im Rahmen einer erhöhten Verstoffwechslung auftreten. Findet diese unter aeroben Bedingungen statt, bleibt der Laktat-Pyruvat-Quotient im Normbereich. Untersuchungen, in denen die Methode der Mikrodialyse mit dem PET kombiniert ist, zeigen, daß während der ersten sieben Tage nach einem Schädel-Hirn-Trauma die Glykolyse gesteigert sein kann (Bergsneider et al. 1995). Als Ursache wird die erhöhte Aktivität (mit erhöhtem Energieverbrauch) der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe angesehen, die das nach dem Trauma entstandene Ionenungleichgewicht (erhöhtes extrazelluläre  $\text{K}^+$  und erhöhtes intrazelluläre Kalzium) wiederherstellen soll. Dieser Anstieg der Glykolyse ist vor allem bei erniedrigtem CBF zu beobachten und ist Ausdruck der Vulnerabilität der Hirnzellen, da ein weiterer Abfall des CBF nicht mehr ausgeglichen werden kann und zum Zelltod sowie sekundären Hirnschaden führt. Unter anaeroben Bedingungen, wie z.B. einer Ischämie, kommt es hingegen zu einer Akkumulation von Laktat und einem Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten (Goodman et al. 1999).

### Laktat und Pyruvat

Das bei der Verstoffwechslung der Glukose entstehende Laktat ist eines der am besten untersuchten Parameter des zerebralen Metabolismus (Abi-Saab et al. 2002). Es zeigt zusammen mit dem Laktat-Pyruvat-Quotienten an, wieviel Sauerstoff und Glukose von



den Zellen unter anaeroben Bedingungen verstoffwechselt worden ist. Untersuchungen im Liquor zeigen einen Anstieg des Laktats in den ersten 24 Stunden nach dem Trauma als Reaktion auf das primäre Trauma und sekundäre Anstiege, für die später auftretende posttraumatischen Ischämien verantwortlich gemacht werden. Der Laktatanstieg im Liquor ist allerdings nicht spezifisch für eine traumatische oder ischämische Läsion, er wird auch bei Meningitis und Subarachnoidalblutung beobachtet. Da die Erythrozyten wegen Fehlen der Mitochondrien zur Energieproduktion ausschließlich auf die Glykolyse angewiesen sind, ist bei blutigem Liquor auch die Laktatkonzentration erhöht. Die Bestimmung des Laktats in der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirngewebes ist daher wesentlich aussagekräftiger.

Untersuchungen bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zeigen einen sekundären Anstieg des extrazellulären Laktats während Phasen jugularvenöser Desaturation, bei Hyperventilation, erhöhtem intrakraniellen Druck und Hirntod (Diaz-Parejo et al., 2003). Insgesamt weisen bisherige Untersuchungen darauf hin, daß Patienten mit erhöhten Laktatwerten eine schlechtere klinisch-neurologische Prognose aufweisen (Goodman et al. 1997).

Der Laktat-Pyruvat-Quotient erfaßt die Redox-Situation im Mitochondrium besser als das Laktat und wird daher zunehmend zur Interpretation metabolischer Vorgänge herangezogen. Posttraumatisch wird ein Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten, bedingt durch Zunahme der Glykolyse, beobachtet.

### Glutamat

Dem Glutamat, einem exzitatorischen Neurotransmitter, kommt bei der Entstehung des sekundären Hirnschadens eine Schlüsselrolle zu. Direkt nach dem Trauma steigt die

extrazelluläre Konzentration des Glutamats an (Benveniste et al. 1984; Faden et al. 1989) und löst eine Reihe biochemischer Reaktionen aus (z.B. einen Anstieg des intrazellulären Kalziums), die zu dem sekundären Hirnschaden führen. Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma werden 10 - 50fach erhöhte Konzentrationen des extrazellulären Glutamats bis zu 4 Tage nach dem Trauma gemessen (Bullock et al. 1998). Bei diesen Patienten waren mit Abnahme des zerebralen Blutflusses steigende Glutamatkonzentrationen zu beobachten (Zauner et al. 1996). Die Gabe eines nichtkompetitiven NMDA-Antagonisten (Aptiganel-Cerestat) kann das Kontusionsvolumen am Rattenmodell des Schädel-Hirn-Traumas (Controlled Cortical Impact) und der Ischämie signifikant reduzieren (Kroppenstedt et al. 1998). Eine besondere Rolle wird dem Glutamat als früher Marker eines zerebralen Vasospasmus bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung zugeschrieben (Saveland et al. 1996).

### Glycerol

Im Fettgewebe entsteht extrazellulär Glycerol aus dem Abbau der Triglyceride bei der Lipolyse. Im Gehirn wird das extrazelluläre Glycerol als Indikator der Zellmembranintegrität interpretiert. Der beschriebene Kalziueinstrom in die Zellen nach dem Trauma aktiviert Phospholipasen, die die Membran-Phospholipide in Glycerol und freie Fettsäuren spalten. Ein Anstieg des Glycerols im Gehirn wird daher als Zelluntergang interpretiert (Hillered et al. 1998; Frykholm et al. 2001).

### **I.1.2 Methodik**

Die Methode der Mikro dialyse verwendet das Dialysat-Prinzip. Hierbei wird eine für Wasser und kleine Solute permeable Membran kontinuierlich von zwei Flüssigkeiten

umgeben, auf der einen Seite von einer Lösung frei von den zu messenden Substanzen, auf der anderen Seite von extrazellulärer Flüssigkeit. Der Konzentrationsgradient führt zu einer Diffusion der Substanzen aus dem Interstitium in die Dialysatprobe. Über eine Pumpe, die den Konzentrationsgradienten aufrechterhält, wird die Dialysatprobe kontinuierlich mit einer physiologischen Lösung gespült. Die Porengröße der Dialysemembran bestimmt die Größe der diffundierenden Moleküle und ist je nach Mikrodialysekatheter unterschiedlich (beispielsweise für den CMA-ZNS-Katheter unter 20.000 Dalton).

Die auf der Intensivstation einsetzbare Mikrodialyseeinheit besteht aus dem Mikrodialysekatheter, einer Pumpe, einer Elektrolytlösung, den Behältern für das Mikrodialysat („microvials“) und dem Analysegerät beziehungsweise einer HPLC-Analyseeinrichtung im Labor. Der Vorteil einer Analyseeinheit am Patientenbett ist, daß die als Absolutwert und graphisch dargestellten Konzentrationen relative Veränderungen gut erkennen lassen, so daß eine therapeutische Intervention rasch möglich ist. Die Länge der Mikrodialysemembran beträgt 10 mm, die Gesamtlänge des Katheters 50 mm. Der Mikrodialysekatheter kann über ein Bohrloch und eine Schädelschraube zusammen mit der intrakraniellen Drucksonde oder auch einer pO<sub>2</sub>-Sonde im Hirnparenchym plaziert werden, so daß die zusätzliche Belastung des Patienten gering gehalten werden kann. Eine weitere Möglichkeit ist die Insertion des Mikrodialysekatheters nach Beendigung eines klinisch notwendigen operativen Eingriffes. Die Perfusionsrate des Katheters ist systemabhängig und liegt für die zur Zeit erhältliche Standardpumpe (CMA 106, Solna, Schweden) bei 0,3 µl/min. Die geschätzte Recovery liegt für dieses System bei einer Flußrate von 0,3 µl/min bei 0.65-0.72 (Hutchinson et al. 2000).

### **I.1.3 Komplikationen**

Die Proben werden invasiv über einen in das Hirngewebe eingeführten Mikrokatheter gewonnen. Dies bedeutet, daß dieselben Risiken wie bei Insertion einer intraparenchymalen Drucksonde bestehen, das heißt Blutung und Infektion. Die zur Zeit erhältlichen Mikrodialysekatheter sind allerdings wesentlich dünner (Außendurchmesser: 0,6 - 0,9 mm) als die ICP-Sonden. Eine Überprüfung der Sondenlage durch CCT nach Insertion zum Ausschluß einer Blutung ist routinemäßig durchzuführen. Infektionen im Zusammenhang mit der Mikrodialyse sind bisher nicht beschrieben. Auch eine auf theoretischen Überlegungen basierende potentielle Komplikation, die Veränderung der Konzentrationsverhältnisse im Extrazellulärraum durch die den Katheter spülende Perfusionslösung mit eventuell negativen Folgen, ist nicht beschrieben.

### **I.1.4. Zerebraler Metabolismus nach schwerem SHT**

Ein neurochemisches Monitoring ist bei allen Patienten mit Gefahr einer zerebralen Ischämie und Hypoxie sinnvoll. Es ist allerdings ein regional messendes Verfahren, das nur invasiv, nach Eröffnung der Schädelkalotte und Dura, messen kann.

Der Einsatz dieser Methode ist daher v.a. bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma erfolgt, die den Mikrodialyse-Katheter zusammen mit der intrakraniellen Druckmessung in einem operativen Eingriff erhalten. Eine weitere Indikation ist die aneurysmatische Subarachnoidalblutung, die in den folgenden Abschnitten besprochen wird. Weitere wenige Untersuchungen liegen für Patienten mit Epilepsie, Parkinson, Hirninfarkt und Hirntumor vor (Meixensberger et al. 2001; Baunach et al. 1998). Z.B. die Untersuchung epileptischer Patienten während eines Anfalls ergab einen deutlichen Anstieg extrazellulären Glutamats, Aspartats, Glycins und Serins und nur einen geringen

Anstieg des Laktats und Pyruvats, was als Ausdruck des kompensierten Energiestoffwechsels interpretiert wird (Ronne Engstrom et al. 1992).

In klinischen Untersuchungen weisen SHT-Patienten mit hohen extrazellulären Laktat- und/oder Glutamatkonzentrationen eine deutlich schlechtere klinische Prognose („schwer behindert“ bzw. „tod“) auf, als SHT-Patienten mit „normalen“ metabolischen Parametern (Goodman und Simpson 1997). Es stellte sich die Frage, inwiefern ein Abfall der zerebralen Oxygenierung metabolisch „relevant“ ist, d.h. sich auch in einer anaeroben Stoffwechsellage widerspiegelt. In einer Vergleichsuntersuchung an 42 SHT-Patienten zeigte sich, daß eine drohende Ischämie/Hypoxie (Hirngewebe- $PO_2$  10-15 mmHg) an einem Anstieg der extrazellulären Glutamat – und Laktatkonzentration zu erkennen ist; der Laktat-Pyruvat-Quotient bleibt jedoch noch im Normbereich. Eine anaerobe Stoffwechsellage mit Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten, sowie signifikant erhöhtem extrazellulärem Glutamat ist nur bei einer manifesten Hypoxie/Ischämie (Hirngewebe- $PO_2 < 10$  mmHg) zu beobachten. Diese Ergebnisse bestätigen den kritischen Grenzwert des  $PtO_2$  (10 mmHg) bei SHT-Patienten zur Erkennung einer zerebralen Hypoxie/Ischämie (Sarrafzadeh et al. 2002). Eine Untersuchung an SHT-Patienten bei der die zerebrale Ischämie/Hypoxie, als jugularvenösen Sauerstoffsättigung im Bulbus v. jugularis („Bulbusoxymetrie“) und als Hirngewebe- $PO_2$  gemessen wurde, zeigte vergleichbare Ergebnisse mit einem Anstieg des extrazellulären Laktats und Abfall der Glukose nach einer kritischen Desaturationsphase ( $SjvO_2 < 50\%$ ; Hirngewebe- $PO_2 < 10$  mmHg) (Goodman et al. 1996).

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursachen eines erniedrigten Hirngewebe- $PO_2$  und den beobachteten metabolischen Veränderungen sind noch unklar. Mögliche

Ursachen sind z.B. eine Vasospasmus - , bzw. hyperventilationsbedingte Vasokonstriktion mit Ischämie oder auch ein Glutamat-induzierter zytotoxischer Zelluntergang. Als mögliche z.Z. nur experimentelle Optionen zur Behandlung des sekundären Hirnschadens werden z.B. die Instillation von Glutamatantagonisten über einen Mikrodialysekatheter diskutiert.

### **I.1.5. Zerebraler Metabolismus nach einer SAB**

In den letzten Jahren ist die Methode der Mikrodialyse zunehmend bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung eingesetzt worden. Der Einsatz dieser invasiven Methode erfolgt üblicherweise nur bei SAB-Patienten, die eine chirurgische Aneurysmaausschaltung erhalten (Clipping) oder aufgrund eines Hydrocephalus eine externe Ventrikeldrainage benötigen. Die Insertion des Mikrodialyse-Katheters erfolgt somit überwiegend intraoperativ nach Aneurysma-Clipping oder über ein gemeinsames Bohrloch bei Anlage einer externen Ventrikeldrainage. Ziel ist die Früherkennung eines zerebralen Vasospasmus zur Vermeidung eines verspäteten neurologischen Defizits sowie die Überwachung des zerebralen Stoffwechsels bei bewußtseinsgestörten bzw. komatösen Patienten. Die bisherigen Untersuchungen zeigen signifikante pathologische Veränderungen im Energiestoffwechsel (z.B. Laktaterhöhung) und einen Anstieg des extrazellulären Glutamats bei klinisch-neurologischer Verschlechterung des Patienten im Rahmen eines sogenannten „delayed ischemic neurological deficit (DIND)“.

In klinischen - und tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß eine Ischämie einen Anstieg des extrazellulären Glutamats induziert und zu einem neuronalen Zelluntergang führt (Benveniste et al. 1984; Bullock et al. 1998). In individuellen Fallbeispielen von SAB-Patienten korrelierten die Veränderungen der extrazellulären

Konzentrationen der Energiestoffwechselmetabolite (Glukose, Pyruvat, Laktat) sowie die Glyzerolspiegel mit dem neurologischen Verlauf (Persson et al. 1996). Patienten, die aufgrund eines zerebralen Vasospasmus Infarkte entwickelten, wiesen deutlich höhere Laktat- und Glutamatkonzentrationen auf als Patienten mit einem asymptomatischen Verlauf (Saveland et al. 1996). Die Technik der Mikrodialyse wird daher als geeignetes Verfahren zur Früherkennung, Verifikation und Verlaufsbeurteilung des zerebralen Vasospasmus bei SAB-Patienten bewertet. Als weiteres diagnostisches Mittel zur Bestätigung eines klinisch auffälligen verzögert ischämisch-neurologischen Defizits steht die transkranielle Dopplersonographie (TCD) sowie die zerebrale Angiographie zu Verfügung. In einer Vergleichsstudie zur Früherkennung eines symptomatischen Vasospasmus zeigte sich die Mikrodialyse allerdings als überlegeneres Verfahren mit einer höheren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur TCD und zerebralen Angiographie (Unterberg et al. 2001).

Mittlerweile ist diese Methode in unserer Klinik bei mehr als 150 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung eingesetzt worden. Eine bisher nicht sicher geklärte Frage ist, welcher metabolischer Parameter sich bei Auftreten einer Ischämie mit symptomatischem Vasospasmus zuerst verändert. Persson und Kollegen beurteilten den Laktat-Pyruvat-Quotienten als besten Marker zur Früherkennung einer Ischämie (Persson et al. 1996). Eine spätere klinische Studie sowie unsere eigenen Ergebnisse hingegen sprechen dafür, daß bei allen Patienten, die in Folge einen symptomatischen Vasospasmus entwickeln, das extrazelluläre Laktat und Glutamat bereits signifikant erhöht ist, der Laktat-Pyruvat-Quotient hingegen nur bei Patienten, die zerebrale Infarkte entwickeln, pathologisch wird (Nilsson et al. 1999). Eine weitere wichtige Frage ist, in welchem zeitlichen Verhältnis die metabolischen Veränderungen zu den zu beobachtenden

klinischen Symptomen auftreten und inwiefern sich der klinische Verlauf eines SAB-Patienten „metabolisch“ widerspiegelt. Hierzu gab es in der Literatur aufgrund der niedrigen Fallzahlen bisher nur Einzelbeispiele. Die wichtigsten Ergebnisse unserer, an 97 SAB-Patienten durchgeführten Untersuchung waren a): SAB-Patienten hatten in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs (asymptomatisch, akut oder verzögert auftretende neurologische Defizite) charakteristische Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel und b): die, mit Mikrodialyse zu messenden metabolischen Veränderungen traten überwiegend vor den klinischen Symptomen eines Vasospasmus auf (Sarrafzadeh et al. 2002).



## **I.2. Epidemiologie und Bedeutung der aneurysmatischen SAB**

Die „aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB)“ ist eine schwere zerebrovaskuläre Erkrankung und bezeichnet eine Blutung aus einer Gefäßaussackung („Aneurysma“) der Hirnarterien. Relativ zuverlässige epidemiologische Zahlen für die Erkrankungshäufigkeit finden sich für den nordamerikanischen Raum. Die jährliche Rate von Neuerkrankungen bei der aneurysmatisch verursachten SAB wird in Nordamerika mit 28000 Patienten/Jahr angegeben, dies entspricht etwa 6-10% aller an einem Schlaganfall erkrankten Personen. Weltweit wird die jährliche Inzidenz für die aneurysmatische SAB zwischen 7 in Nordamerika, 10 in Europa und 15 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner und Jahr in Finnland und Japan angegeben (Yanagihara et al. 1998; Broderick et al. 1993). Mit zunehmendem Alter erhöht sich das Blutungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer SAB zu versterben (Kaminogo und Yonekura 2002, 2003). Die Aneurysmablutung betrifft Patienten aller Altersgruppen mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr, und ist nur sehr selten bei Kindern zu beobachten. Frauen erkranken etwa zweimal so häufig wie Männer (Yanagihara et al. 1998). Die SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, mehr als 10% aller Patienten versterben bevor sie das Krankenhaus erreichen und weitere 5% versterben am Aufnahmetag (Pobereskin 2001). Das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 3 Monate nach der SAB beträgt 30-40 %. Etwa ein Drittel der Patienten überleben mit lebenslanger, schwerer Behinderung (Pflegebedürftigkeit) und nur 30 % der Patienten weisen eine gute Erholung bzw. leichte Behinderung in den 6-Monatsnachuntersuchungen auf (Yanagihara et al. 1998).

Trotz wesentlicher Verbesserungen im Management von Patienten mit akuter SAB, z.B. durch Einführung der Frühoperation, endovaskulärer Techniken und neurointensivmedizinischer Behandlung, hat sich die Prognose der Patienten nicht

wesentlich verbessert. Hauptgründe hierfür sind der zerebrale Hirnschaden aufgrund der initialen Blutung und sekundäre Komplikationen.

### **I.3. Klinische Symptome der SAB**

Der plötzlich, akut einsetzende und vernichtende Kopfschmerz, gefolgt von einer möglicherweise nur kurzen, aber auch längeren Bewußtseinsstörung und dem Auftreten von Nackensteifigkeit ist pathognomisch für das Krankheitsbild eines rupturierten Hirngefäßaneurysmas. Häufig wird die SAB von vegetativen Symptomen, wie Übelkeit und Erbrechen begleitet. Neurologische Defizite, wie z.B. eine Armlähmung, werden häufig von einer, die SAB begleitenden intrazerebralen Blutung verursacht. Die Dauer der Bewußtlosigkeit, die bei 50% der Fälle auftritt, ist mitentscheidend für die Einschätzung des Schweregrades der Blutung. Der überwiegende Anteil der Patienten erwachen wieder aus der Bewußtlosigkeit, nur ca. 20% verbleiben im Koma oder versterben initial an der Schwere der Blutung (Drake 1981). Da der Schweregrad der Blutung und der klinische Zustand bei Aufnahme als Grundlage aller weiteren Maßnahmen von großer Bedeutung sind und die Prognose entscheidend bestimmen, sind zahlreiche Versuche für eine Einteilung der SAB unternommen worden. Es wurden eine Vielzahl von Skalen entwickelt, von denen sich die Hunt & Hess-Skala und neuerdings die WFNS-Skala im klinischen Alltag durchgesetzt haben (Drake 1988) (Tabelle 1). Die von Hunt und Hess 1968 vorgeschlagene fünfstufige Gradierung (Hunt und Hess 1968) war international weit verbreitet gewesen. In vielen Studien wurde ein klarer Zusammenhang zwischen dem Hunt- und Hess-Grad und der Mortalität bzw. Morbidität nach SAB demonstriert. Die Skala war jedoch in verschiedenen Punkten nicht eindeutig und deswegen hat die World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) die fünfstufige Gradierung anhand der

Glasgow Coma Scala (Teasdale und Jennet 1974) eingeführt. Die WFNS-Skala ist in den vergangenen Jahren bei allen größeren kontrollierten Studien zur Subarachnoidalblutung herangezogen worden.

*Tabelle 1. Klinische Stadien der akuten Subarachnoidalblutung*

<b>A: nach Hunt u. Hess</b>		<b>B. nach der WFNS*</b>	
<b>Klinische Befunde</b>		<b>Glasgow-Coma-Skala</b>	
Grad		Skore	Motorisches Defizit
I	Leichter Kopfschmerz/Meningismus, Kein neurol. Defizit	15	Keines
II	Mäßiger –schwerer Kopfschmerz/Meningismus Kein neurol. Defizit außer Hirnnervenstörung Keine Bewußtseinsveränderung	14-13	Keines
III	Somnolenz oder Verwirrtheit und/oder neurol. Ausfälle	14-13	Vorhanden
IV	Sopor, schwere neurol. Ausfälle, vegetative Störungen	12-7	Keines oder vorhanden
V	Koma, Strecksynergismen	6-3	Keines oder vorhanden

\* WFNS = World Federation of Neurological Surgeons.

## **I.4. Komplikationen der SAB**

### **I.4.1 Nachblutung**

Ein wesentliches Risiko nach stattgehabter aneurysmatischen SAB ist die Nachblutung, die v.a. in den ersten Tagen nach der initialen Blutung auftritt und mit hohen Mortalität assoziiert ist. Eine Nachblutung ist in 15-22% der Patienten zu beobachten (Yanagihara et

al. 1998). Während der ersten zwei Wochen liegt das Nachblutungsrisiko bei 2,1%/Tag und das kumulative Risiko für 2 Wochen bei 19%. Sechs Monate nach der initialen SAB beträgt die Nachblutungsgefahr noch 30-40%. Von Patienten, die die initiale SAB unbehandelt überlebt haben, versterben 25-25% an der Nachblutung. Patienten, die bei Aufnahme nur leichtere neurologische Defizite haben (WFNS Grad 1-3) haben ein geringeres Nachblutungsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer höhergradigen SAB (WFNS Grad 4-5) (Rosenorn et al. 1987; Heros 1990). Die Bedeutung der Nachblutung hat in den letzten Jahren aufgrund der zunehmend favorisierten Frühoperation (innerhalb von 72 Stunden nach der initialen Blutung) wesentlich abgenommen.

#### **I.4.2 Hydrocephalus**

Bei 15% der SAB-Patienten wird im Aufnahme-CT ein akuter Hydrocephalus diagnostiziert, 40% dieser Patienten sind symptomatisch. Typische Symptome eines posthämorrhagischen Hydrocephalus entsprechen den Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung mit Auftreten einer Bewußtseinsstörung bis zur Bewußtlosigkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen. Die Inzidenz eines Hydrocephalus korreliert mit dem klinischen Schweregrad der SAB und ist am häufigsten bei höhergradigen Blutungen (Graff-Radford et al. 1989). Der Hydrocephalus kann akut auftreten (innerhalb von 3 Tagen nach SAB), subakut (Tag 4 bis 9 nach SAB) oder als chronischer Hydrocephalus (ab Tag 10 nach SAB). Die Therapie der Wahl ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage zur vorsichtigen Druckentlastung und Überwachung des intrakraniellen Drucks, die allerdings nur bei einem klinisch manifesten Hydrocephalus mit Bewußtseinsstörung indiziert ist.

### **I.4.3 Akut Fokal Neurologisches Defizit (AFND)**

Neurologische Defizite, die in direkter Folge der SAB oder der Aneurysmaversorgung auftreten und sich akut, innerhalb weniger Stunden entwickeln, werden als AFND bezeichnet. Diese Patienten haben meist schwere neurologische Beeinträchtigungen (z.B. Hemiparese, Bewußtseinsstörung), einen höheren Schweregrad der SAB nach der WFNS-Klassifikation und eine schlechte Prognose. Die häufigste Ursache ist eine, die SAB begleitende intrazerebrale Blutung als Folge der Aneurysmaruptur mit lokaler Gefäßkompression, Ischämie und intrakranieller Drucksteigerung, die bei 20-40% der SAB-Patienten zu beobachten ist (Broderick et al. 1993). Weitere Ursachen sind u.a. ein Gefäßverschluß aufgrund eines Thrombus oder eine operativ verursachte Clipstenose mit Minderdurchblutung des Anschlußterritoriums. Aufgrund eines frühinvasiven Management (mit frühzeitiger Blutungsausräumung, Liquordrainage) sowie kontinuierliches Neuromonitoring (mit Überwachung des intrakraniellen Drucks, Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Drucks) konnte die Prognose dieser Patienten in den letzten Jahren verbessert werden (Cesarini et al. 1999).

### **I.4.4 Symptomatischer Vasospasmus (delayed ischemic neurological deficit, DIND)**

Da das Nachblutungsrisiko aufgrund des verbesserten Managements von SAB-Patienten mit Frühoperation abgenommen hat, ist der zerebrale Vasospasmus die Hauptkomplikation nach einer Subarachnoidalblutung und kann zu schweren neurologischen Defiziten führen (Allen 1983). SAB-Patienten zeigen in bis zu 75% der angiographischen Untersuchungen eine Gefäßverengung, die allerdings nur bei ca. 30% der Patienten klinisch als „symptomatischer Vasospasmus“ („verzögertes ischämisch-neurologisches Defizit, DIND“) manifest wird (Sanchez und Pile-Spellman 1990). Die

Gefäßspasmen treten nach einem Intervall von ca. 48-72 h nach dem Blutungsereignis auf, mit einem Maximum der Gefäßverengung am 7. Tag nach SAB und Normalisierung der Gefäßkalibergröße nach ca. 14 Tagen. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Vasospasmus werden u.a. die Menge von subarachnoidalem Blut, graduiert nach der Fisher-Skala, (Fisher et al. 1980) im CCT, eine Hypovolämie in der postoperativen Phase und eine Hyperglykämie diskutiert. Zur Früherkennung, Verifikation und Verlaufsbeurteilung werden die transkraniale Dopplersonographie sowie als neueres Verfahren die intrazerebrale Mikrodialyse angewandt. In einer Vergleichsstudie zur Früherkennung eines symptomatischen Vasospasmus zeigte sich die Mikrodialyse allerdings als überlegeneres Verfahren mit einer höheren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur transkranialen Dopplersonographie und Angiographie (Unterberg et al. 2001).

### **I.5 Therapie des symptomatischen Vasospasmus**

Das Therapieregime bei symptomatischem Vasospasmus wird unterschiedlich gehandhabt. V.a. in amerikanischen Studien wird häufig eine prophylaktische moderate Hypervolämie und Hämodilution generell für alle SAB-Patienten empfohlen. Die „klassische Behandlung“ des zerebralen Vasospasmus, die „Triple-H-Therapie“ (arterielle Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution) wird in der Regel mit dem Auftreten der Vasospasmus-typischen neurologischen Symptome (DIND) begonnen. Heutzutage wird die Triple-H-Therapie weltweit in der Behandlung dieser Komplikation eingesetzt. Sie ist jedoch hinsichtlich ihrer Effektivität bisher nicht in prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studien bewiesen und auch ihre Durchführung variiert sehr. Die Behandlung sollte auf einer Intensivstation mit Anlage venöser und arterieller Zugänge

zur Volumen- und Blutdrucküberwachung erfolgen. Zielgröße ist ein arterieller Mitteldruck von ca. 90-100 mmHg bei versorgten Aneurysmen und ca. 80-90 mmHg bei unversorgten Aneurysmen. Viele SAB-Patienten haben eine spontane arterielle Hypertension, so daß die angestrebten Blutdruckwerte allein durch Rückzug antihypertensiver Medikamente erreicht werden können (Awad et al. 1987). Bei zu niedrigen Blutdruckwerten wird ein graduelles Vorgehen mit Volumengabe (bis maximal 2000 ml kolloidale sowie nicht kolloidale Volumenersatzmittel, ev. Blutprodukte), und die Gabe von inotrop wirksamen Medikamenten (Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) empfohlen. Der zentrale Venendruck sollte zwischen 8 bis 12 mmHg betragen und der Hämatokrit auf 30-35% gesenkt werden sowie eine engmaschige Elektrolytkontrolle (v.a. Natrium) erfolgen. Fakultativ wird in einigen Studien die Anlage eines Pulmonalkatheters empfohlen. Da die Symptome eines zerebralen Vasospasmus häufig im Tagesverlauf schwankend sind, sollten die therapeutischen Maßnahmen erst nach konstanter neurologischer Besserung (z.B. >48 Stunden) stufenweise zurückgenommen werden. Es bestehen eine Vielzahl nicht-neurologischer Komplikationen, die z.T. auf die Grunderkrankung, z.T. aber auch auf die Therapie zurückzuführen sind. Eine große randomisierte Multicenterstudie mit 457 SAB-Patienten fand an SAB-typischen nicht-neurologischen Komplikationen v.a. in der direkten postoperativen Phase (Tag 1-2 pOP) kardiale Arrhythmien (30%, davon lebensbedrohlicher Art 5%), ein Lungenödem (23%, in 6% der Fälle sehr ausgeprägt), Veränderungen der Leberwerte (24%) sowie Nierenfunktionsstörungen (7%) (Solenski et al 1995). Trotz der möglichen Risiken ist die Triple-H-Therapie die derzeit effektivste Maßnahme zur Behandlung des zerebralen Vasospasmus. Verschiedene experimentelle und klinische Studien konnten unter dieser Therapie eine Verbesserung der zerebralen

Perfusion zeigen (Kassell et al. 1990). Die Triple-H-Therapie führt zu einer Erhöhung des intravaskulären Volumens mit Anstieg des kardialen Output und Erhöhung der regionalen zerebralen Blutflusses in ischämischen Hirnarealen und verbessert die Rheologie in der Mikrozirkulation (Hino et al. 1989).

Darüberhinaus gibt es weitere Therapieansätze zur Behandlung des Vasospasmus, wie z.B. die intraarterielle Papavaringabe, die allerdings nur kurzfristig zu einer Verringerung der Gefäßverengung führt, die intrathekale Applikation von Nitroprussid sowie die Gabe von Endothelinantagonisten (Thomas et al. 1999). Da SAB-Patienten in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs (asymptomatisch, akut oder verzögert auftretende neurologische Defizite) charakteristische Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel zeigen, kann die Wirkung dieser Substanzen auf den zerebralen Stoffwechsel untersucht werden (Saveland et al. 1996; Sarrafzadeh et al. 1999). Die Applikation von rtPAse in die Zisternen erwies sich klinisch als nicht effektiv. Hingegen eine neuroprotektive Therapie mit Nimodipin gilt als weitgehend akzeptierter Standard. Andere Therapiemodalitäten zur Prävention oder Behandlung des Vasospasmus, wie z.B. intraarterielle Papaverin-Injektionen, gelten als experimentell.

## **I.6. Outcome der SAB**

Die „Overall Mortality“ bei der Subarachnoidalblutung liegt bei etwa 45% und zirka 30% aller überlebenden Patienten haben eine (leichte oder schwere) Behinderung. Aus größeren Studien geht hervor, dass 2/3 aller Patienten, bei denen das Aneurysma erfolgreich geclippt werden konnte, nicht wieder die gleiche Lebensqualität erreichen wie vor der Subarachnoidalblutung.



Die Tabelle 2 faßt wichtige Outcome-Prädiktoren nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung in ungefährender Reihenfolge ihrer Bedeutung zusammen.

*Tabelle 2.*

---

<i>Prädiktor</i>	
1)	Klinisch-neurologischer Zustand bei Aufnahme bzw. präoperativ (Hunt und Hess, WFNS, GCS*)
2)	Ausmaß der SAB (im CT, „clot thickness“)
3)	Auftreten eines „Vasospasmus“ (einer verzögert einsetzende klinisch-neurologische Verschlechterung, DIND)
4)	Alter
5)	Lokalisation des Aneurysmas
6)	Vorbestehende arterielle Hypertonie
7)	Hyperglykämie
8)	Pupillenreaktion
9)	Krampfanfälle
10)	Biochemische Indikatoren

---

Zu 1) Seit mehr als 30 Jahren ist bekannt, dass der klinisch-neurologische Zustand nach initialer SAB der mit Abstand wichtigste Prädiktor des Outcomes ist. Das „Final Outcome“ nach Subarachnoidalblutungen wird drei (oder sechs) Monate nach dem akuten Kopfschmerzereignis bestimmt, meist anhand der Glasgow Outcome-Skala (fünfstufig)(Teasdale and Jennet, 1974). Die von Gotoh et al (1996) publizierten Daten einer Serie von 765 Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach einer SAB operiert worden waren, bestätigen, dass der präoperative Glasgow Coma Score gut mit dem Outcome korreliert.

Die Bestimmung des klinisch-neurologischen Zustandes nach einer SAB ist jedoch nicht unproblematisch:

a) Der Bewusstseinszustand der betroffenen Patienten kann im Tagesverlauf wechseln und so ist die Festlegung auf den Zeitpunkt, wann dieser zu ermitteln ist, von großer Bedeutung.

b) Der Bewußtseinszustand kann beeinträchtigt werden durch Krampfanfälle, einen begleitenden Hydrocephalus oder eine assoziierte raumfordernde intracerebrale Blutung (Beseitigung von Hydrocephalus und Evakuierung raumfordernder Blutungen können unter Umständen rasch zur klinisch-neurologischen Besserung führen).

Zu 2) Zwischen dem Grad und dem Ausmaß der Subarachnoidalblutung, gemessen anhand der Dicke der subarachnoidalen Blutauflagerungen bzw. des Vorhandenseins von intraventrikulärem Blut anhand der sogenannten Fisher-Skala (Fisher et al. 1980), ist in verschiedenen Studien ein Zusammenhang gezeigt worden (Kassell et al. 1990).

Zu 3) Auch besteht ein lockerer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Subarachnoidalblutung (gemessen anhand der Fisher-Skala) sowie dem späteren Auftreten eines „Vasospasmus“. Zweifelsfrei steht fest, dass sich das Auftreten von DINDs (synonym zu gebrauchen für „Vasospasmus“) im finalen Outcome nach SAB signifikant niederschlägt. Diese seit Jahrzehnten bekannte Tatsache ist allerdings statistisch schwer zu belegen. Außerdem bestehen erhebliche Schwierigkeiten in der Definition dieser gefürchteten Komplikation: Zwischen der pragmatischen Feststellung neuer ischämisch bedingter Defizite, der nach einigen Tagen angiographisch erkenntlichen Gefäßengstellung, dopplersonographischen Flussgeschwindigkeits-erhöhungen oder gar metabolischen Veränderungen gemessen mit Hilfe der Online-Mikrodialyse bestehen mehr oder weniger gute Korrelationen (Unterberg et al. 2001).

Zu 4) Auch das Lebensalter ist ein unabhängiger Prädiktor des Outcomes nach SAB (Kaminogo und Yonekura 2002). Allerdings ist der Einfluss des Lebensalters v.a. jenseits des 70. Lebensjahrs signifikant erkenntlich. In dieser Hinsicht unterscheidet sich also die spontane Subarachnoidalblutung z. B. vom schweren Schädel-Hirn-Trauma, bei dem bereits in früheren Dekaden ein schlechteres klinisch-neurologisches Endergebnis zu verzeichnen ist.

Zu 6-8) Darüber hinaus ist bekannt, dass eine fehlende Pupillenreaktion bei einer Okulomotoriuslähmung, eine vorbestehende langjährige arterielle Hypertension sowie auch die Hyperglykämie als sehr ungünstiges prognostisches Zeichen zu bewerten ist.

Zu 10) Insbesondere in jüngster Zeit ist nach weiteren unabhängigen Outcome-Prädiktoren nach SAB gesucht worden. So wurden verschiedene biochemische Parameter im Blut oder Liquor herangezogen. Zum jetzigen Zeitpunkt allerdings ergibt sich noch kein klinisch überzeugender Parameter in dieser Hinsicht. Neueste Ergebnisse mittels multivariater stufenweiser Regressionsanalyse an 131 SAB-Patienten unseres eigenen Patientenkollektives zeigten als unabhängige Prädiktoren für das 12-Monats-Outcome in der Reihenfolge der Bedeutung den WFNS-Grad, das Alter sowie die Mikrodialyseparameter Laktat/Pyruvat-Quotient und das Glutamat.

## **TEIL II:**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE**

Die folgenden Arbeiten beziehen sich auf Untersuchungen des zerebralen Stoffwechsels beim Schädel-Hirn-Trauma (**P 1 - P 7**) und nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (**P 8 – P 13**).

**P 1.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Hartl R, Schneider GH, Unterberg AW: *Monitoring der zerebralen Oxygenierung: ein Methodenvergleich.* **Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther** (Suppl. 2) 1997;32:S224-30

Die vorliegende Arbeit verglich die damals zu Verfügung stehenden Methoden zur Untersuchung des zerebralen Stoffwechsels bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Eine der ersten Beobachtungen bei der Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Messung mittels multimodalem zerebralem Monitoring (MCM) war die Identifizierung akuter Phasen einer Blutdruckinstabilität als Ursache eines Abfalls der zerebralen Oxygenierung. Eine weitere wichtige Ursache für einen kritisch reduzierten PtiO<sub>2</sub> < 10 mmHg war ein zerebraler Perfusionsdruck (CPP) < 60 mmHg (Kiening et al., 1996). Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung des CPP hinsichtlich einer Grenzwertbestimmung für eine stabile zerebrale Oxygenierung mittels drei verschiedener Methoden zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung: der Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Messung, der jugularvenöse Sauerstoffmessung und der Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS). Es zeigte sich, daß die zerebrale Oxygenierung bei einem CPP > 60 mmHg stabil ist. Es war kein pathologischer SjvO<sub>2</sub>- bzw. PtiO<sub>2</sub>-Meßwert über einem CPP von 60 mmHg nachzuweisen. Die NIRS war aufgrund ausgeprägter Meßartefakte sowie technischer Probleme als kontinuierliches

Überwachungsinstrument beim SHT nicht geeignet.

Nach den Phasen der spontanen Blutdruckreduktion untersuchten wir das Verhalten von  $SjvO_2$  und  $PtiO_2$  unter aktiver Blutdruckanhebung. Es wurde der Effekt der Blutdruckerhöhung durch Dopamingabe auf den CPP und die zerebrale Oxygenierung {1} bei einem Ausgangs-CPP < 60 mmHg (Mittelwert  $32 \pm 2$  mmHg) und {2} > 60 mmHg (Mittelwert  $68 \pm 2$  mmHg) untersucht. Nur in der ersten Gruppe konnten, durch CPP-Erhöhung von im Mittel  $32 \pm 2$  auf  $67 \pm 4$  mmHg, der  $PtiO_2$  von  $13,2 \pm 2$  mmHg auf  $19,3 \pm 3$  mmHg und die  $SjvO_2$  von  $54,3 \pm 3$  auf  $65 \pm 3\%$  signifikant erhöht werden.

Unser Ergebnis der stabilen zerebralen Oxygenierung ab einem CPP > 60 mmHg wurde durch andere Arbeitsgruppen bestätigt (Cruz et al. 1995; Filippi et al. 2000). Die internationalen Therapierichtlinien empfehlen allerdings zur Sicherheit 70 mmHg (Foundation Traumatic Brain Injury 2000). Eingeschränkt wird unser Befund allerdings dadurch, daß die CPP-Grenze von 60 mmHg nur bei intakter zerebraler Autoregulation als sicher anzunehmen ist. Dies gilt folglich nicht für die frühe Phase nach schwerem SHT (< 24 Stunden), da hier nachweislich der CBF pathologisch erniedrig ist, und das Ischämierisiko erhöht ist (Bouma et al. 1992). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in einer späteren Arbeit (P 4) der Effekt eines kritisch erniedrigten CPP auf den Hirngewebe- $PO_2$  und den zerebralen, mittels Mikrodialyse gemessenen Stoffwechsel untersucht.

**P 2.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Schneider GH, Unterberg AW, Lanksch WR: *Cerebral oxygenation in contused vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of  $PtiO_2$  with Licox and Paratrend.* **Acta Neurochir Suppl** (Wien). 1998;71:186-9

Diese Arbeit hat die Bedeutung der Sondenlage von Meßsonden für die Interpretation von Oxygenierungsparametern untersucht. Experimentelle Studien zeigten, daß die

normale Hirngewebeoxygenierung streng heterogen, d.h. je nach PO<sub>2</sub>-Elektrodenlage in Abhängigkeit der Hirnregion (Weiße vs. Graue Substanz), der Nachbarschaft zu Gefäßen bzw. zu der umgebenden Zelldichte, verteilt ist (Erecinska und Silver 2001). Die Frage war, ob sich signifikante Abweichungen von den gewebetypischen Normalwerten finden ließen, wenn man einen Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Mikrokatheter nahe an eine Läsion plazieren würde (z.B. einer Kontusion).

Jeder schwer schädel-hirn-traumatisierte Patient erhielt frontal (nicht-verletztes Gewebe vs. Perikontusionell) zwei PtiO<sub>2</sub>-Sonden plaziert (Paratrend- und Licox-Sensor). Als „perikontusionell“ definierten wir einen maximalen Abstand der Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Katheterspitze zur äußersten Begrenzung der Läsion von < 20 mm anhand der CCT-Diagnostik. Bei den Messungen ließen sich drei unterschiedliche Verlaufsformen beschreiben: {1} ein sog. „nicht-hypoxischer“ Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Verlauf in nichtläsionierem Hirngewebe, ein {2} sog. „transient-hypoxischer“ Verlauf mit niedrigeren Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Meßwerten im perikontusionellen Hirngewebe, und {3} ein „hypoxischer“ Verlauf, wenn die Katheterspitze innerhalb der Kontusion lag. Ebenso war die O<sub>2</sub>-Reaktivität (FiO<sub>2</sub> = 1,0) perikontusionell im Mittel um 30% und kontusionell um 90-100% als Ausdruck eines reduzierten CBF herabgesetzt. Die bereits mehrfach in der Literatur beschriebene Meßdifferenz zwischen der Paratrend- und Licoxsonde konnte für die Messungen im perikontusionellen Hirngewebe bestätigt werden.

Erniedrigte PtiO<sub>2</sub>-Werte bzw. eine reduzierte O<sub>2</sub>-Reaktivität perikontusionell sind vermutlich auf einen um 50% reduzierten CBF in der Umgebung der Läsion zurückzuführen (Schröder et al. 1995). Bei Patienten mit schwerem SHT wird eine graduelle Abnahme des CBF von normalem Gewebe (mittlerer CBF: 52,5 ±17,5 ml x 100 g<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>) über perikontusionelle Areale (mittlerer CBF: 42,5 ±15,8 ml x 100 g<sup>-1</sup>

min<sup>-1</sup>) hin zur Kontusion selbst (mittlerer CBF: 29,3 ±16,4 ml x 100 g<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>) beschrieben (McLaughlin und Marion 1996).

Die Platzierung des PtiO<sub>2</sub>-Katheters in die unmittelbare Umgebung einer Kontusion - vergleichbar mit der Penumbra beim Hirninfarkt - liefert Informationen über die zeitliche Dynamik der CBF-abhängigen Gewebeoxygenierung. Problematisch ist aber, daß es derzeit keine validierte Therapiestrategie gibt, wie man dieses Parenchym „at risk to die“ suffizient behandeln soll, so daß sich in der klinischen Praxis bisher die PtiO<sub>2</sub>-Katheterimplantation in nicht-verletzte Hirnregionen, und damit ein Oxygenierungsmonitoring, das von regionalen Meßwerten auf die globale zerebrale Oxygenierungssituation rückschließt, durchgesetzt hat. Basierend auf diesen Ergebnissen werden die Mikrodialysekatheter überwiegend in nicht läsiertem Hirngewebe plziert.

**P 3.** Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Kroppenstedt SN, Unterberg AW: Neuroprotective effect of melatonin on cortical impact injury in the rat. **Acta Neurochir** (Wien). 2000;142(11):1293-9

Das „cortical impact model“ bei der Ratte gilt als klassisches SHT-Model zur Untersuchung des sekundären Hirnschadens. Nach dem Trauma werden neben exzitotoxischen Neurotransmittern wie Glutamat auch Radikale freigesetzt, die zu dem sekundären Hirnschaden führen. Das Pinealishormon Melatonin, das als Zeitgeber für „Dunkelheit“ die circadiane Rhythmik des Körpers mitreguliert, hat ausgeprägte antioxidative Eigenschaften und gilt als eines der wirksamsten physiologischen Radikalfänger. Melatonin, verabreicht 20 Minuten vor dem Trauma, direkt nach dem Trauma und zur Stunde 1 und 2 nach Trauma, führte bei diesem tierexperimentellen Modell zu einer 21% Reduktion des Kontusionsvolumen. Offen ist, ob auch eine alleinige

Melatoninbehandlung nach Trauma das Ausmaß des sekundären Hirnschadens beeinflussen kann.

**P 4.** Sarrafzadeh AS, OW Sakowitz, T-A Callsen, WR Lanksch, AW Unterberg: *Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury ? Neurosurg Focus* 9 (5):Article 2, 2000

In dieser Arbeit wurden mögliche Ursachen für eine drohende (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> 10-15 mmHg > 5 Minuten) und manifeste (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> < 10 mmHg > 5 Minuten) zerebrale Hypoxie und die damit zusammenhängenden Veränderungen des zerebralen Stoffwechsels mittels zerebraler Mikrodialyse bei SHI-Patienten untersucht.

Hauptursache für die zerebrale Hypoxie war jeweils eine Hyperventilationstherapie, die aufgrund der Vasokonstriktion zwar zu einem gewünschten Abfall des intrakraniellen Drucks (ICP) führt, aber gleichzeitig, wenn zu ausgeprägt durchgeführt, eine zerebrale Minderdurchblutung bewirkt. Metabolisch war dies an einem Anstieg von Laktat und Glutamat erkennbar. Ein relevanter Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten war nicht zu beobachten, was möglicherweise auf die kurze Dauer der hypoxischen Phasen (5 min) zurückzuführen ist. Aus individuellen Untersuchungen an SHT-Patienten sowie Patienten mit Mediainfarkt ist bekannt, daß der Laktat-Pyruvat-Quotienten erst verzögert ansteigt, sofern sich ein zerebraler Infarkt ausbildet. Die zweithäufigste Ursache für das Auftreten einer zerebralen Hypoxie war die intrakranielle Hypertension (ICP > 20 mmHg). Ferner kann eine zerebrale Hypoxie trotz normalem ICP, CPP und MAP auftreten. Gründe dafür sind u.a. eine arterielle Hypoxämie oder auch ein Mißverhältnis von CBF zu CMRO<sub>2</sub>.

**P 5.** Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW: *Secondary insults in severe head injury--do multiply injured patients do worse? Crit Care Med.* 2001 Jun;29(6):1116-23



Diese Arbeit konnte zeigen, daß SHT-Patienten mit zusätzlichen schweren extrakraniellen Mehrfach-Verletzungen bei speziellem operativem- und intensivmedizinischem Management und kontinuierlichem zerebralen Monitoring ein, dem isoliertem SHT vergleichbares Outcome aufweisen. Das Auftreten sekundärer Insulte (kritischer Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, Anstieg des intrakraniellen Drucks, Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks, Ausmaß der Hyperventilationstherapie, Phasen zerebraler Hypoxie mittels Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Monitoring und jugularvenöser Sauerstoffsättigung) wurde in beiden Patientengruppen verglichen. Desweiteren wurde das Outcome nach 6 Monaten und einem Jahr erfaßt. Das Management beinhaltete die Stufentherapie des intrakraniellen Drucks (Bullock et al. 1996), die Durchführung schonender möglichst kurzer Operationsverfahren sowie das Verschieben nicht lebensnotwendiger Operationen auf die Phase nach möglicher sekundärer Hirnschwellung (ca. ab Tag 14 nach SHT). Die Schwere des Schädel-Hirn-Traumas ist somit weiterhin der entscheidende verlaufsbestimmende Faktor, der die klinische Prognose von polytraumatisierten Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma bestimmt. Die Arbeit wurde in einem Editorial von *Critical Care Medicine* (Prough et al. 2001) positiv bewertet.

**P 6.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callsen TA, Lanksch WR, Unterberg AW: *Detection of secondary insults by brain tissue pO<sub>2</sub> and bedside microdialysis in severe head injury. Acta Neurochir Suppl* 2002;81:319-21

In dieser Arbeit wurden Episoden zerebraler Hypoxie bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma identifiziert und die metabolischen Veränderungen vor dem Auftreten einer drohenden (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> < 15 mmHg) und manifesten Hypoxie (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> < 10 mmHg) untersucht. Hintergrund war die Frage, ob sich ein metabolisches Dearangement, z.B. unter kontinuierlicher Hyperventilation, vor Auftreten der Hypoxie manifestiert. Es zeigte sich, daß sowohl die extrazellulären

Glukosekonzentrationen als auch Glutamatkonzentrationen nur vor Auftreten einer manifesten Hypoxie bereits pathologisch verändert sind.

**P 7.** Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Callsen T-A, Unterberg AW: *Metabolic changes during impending and manifest cerebral hypoxia in traumatic brain injury.*

**British J Neurosurg** 2003;17 (angenommen 3.3.03, im Druck)

Basierend auf den Vorergebnissen (**P 4** , **P 6**) wurde an einer größeren SHT-Patientenzahl (n=41) das Auftreten und mögliche Ursachen einer zerebralen Hypoxie untersucht.

In 69 % der Patienten war der Hirngewebe-PO<sub>2</sub> kritisch erniedrigt (Dauer der Episode > 5 min) und am häufigsten mit einer Hyperventilationstherapie assoziiert (p<0.001). Eine drohende Hypoxie (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> < 15 mmHg) führte zu einem Anstieg des Glutamats (p=0.03), der Energiestoffwechsel hingegen war ungestört. Nach einer manifesten Hypoxie (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> < 10 mmHg) waren die Glutamat- (p=0.007) und Laktat-Mikrodialysatkonzentrationen (p=0.044) deutlich pathologisch, der Laktat-Pyruvatquotient hingegen blieb im Normbereich. Ein kritisch erniedrigter Hirngewebe-PO<sub>2</sub> kann somit einen Anstieg von Glutamat und Laktat induzieren, führte aber nicht zu einer Störung des Energiestoffwechsels. Eine mögliche Erklärung ist, daß die Hypoxiedauer nicht lang genug war, um den Energiestoffwechsel zu beeinträchtigen.

Die folgenden Arbeiten beziehen sich auf Untersuchungen des zerebralen Stoffwechsels bei Patienten nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.

**P 8.** Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Lanksch WR: *Bedside-microdialysis for early detection of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Case report and review of the literature.* **Zentralbl Neurochir.** 1998;59(4):269-73

Dies war der erste Fallbericht über eine kombinierte Messung der zerebralen Blutflußgeschwindigkeiten mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) und kontinuierlichen Messungen mit der on-line Mikrodialyse einer SAB-Patientin. Bei einer 48-jährigen Patientin mit SAB (Grad IV nach Hunt und Hess) aus einem Aneurysma der rechten Arteria carotis interna wurde nach Aneurysmaklippung ein Mikrodialysekatheter links temporal platziert. Der postoperative klinische Verlauf, engmaschige Überwachung der Blutflußgeschwindigkeiten gemessen mit dem TCD und Mikrodialyseparameter (Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat) waren zunächst unauffällig. Am dritten postoperativen Tag entwickelte sich eine anaerobe Stoffwechsellage, d.h. ein Abfall der Glukose mit parallelem Anstieg des Laktats und des Laktat-Pyruvat-Quotienten in den pathologischen Bereich sowie ein deutlicher Anstieg des Glutamats, als Hinweis auf eine zerebrale Minderperfusion. Die Patientin verschlechterte sich im Verlauf der nächsten Stunden zunehmend.. Ein Anstieg der TCD-Werte mit der Diagnose eines zerebralen Vasospasmus war erst 36 Stunden nach Beginn der metabolischen Veränderungen festzustellen. Die sofort eingeleitete Therapie zur Anhebung des arteriellen Mitteldrucks führte zu einer Normalisierung der TCD-Werte, der metabolischen Veränderungen und des klinischen Zustands der Patientin. Dieser Fallbericht zeigte, daß die Überwachung des zerebralen Stoffwechsels möglicherweise zur Früherkennung ischämischer Phasen im Rahmen eines zerebralen Vasospasmus geeignet ist und dazu beitragen kann, bleibende neurologische Defizite zu verhindern.

**P 9.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Lanksch WR, Unterberg AW: *Time course of various interstitial metabolites following subarachnoid hemorrhage studied by on-line microdialysis.* **Acta Neurochir Suppl.** 2001;77:145-7

Diese Arbeit untersuchte den zeitlichen Verlauf der extrazellulären Mikrodiaysate Glutamat und Laktat bei SAB-Patienten (n=72). Ein früher Anstieg von extrazellulärem Glutamat (Tag 1-3 nach SAB) war charakteristisch für Patienten mit akut ischämischen neurologischen Defiziten. Patienten mit verzögert ischämisch neurologischen Defiziten (DIND) hingegen wiesen typischerweise einen sekundären Glutamatanstieg (Tag 4-5 nach SAB) auf. Die Mikrodiaysat-Laktatkonzentrationen waren in beiden Patientengruppen signifikant höher im Vergleich zu asymptomatischen SAB-Patienten.

**P 10.** Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW: *Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients?* **Crit Care Med.** 2002, 30(5):1062-70

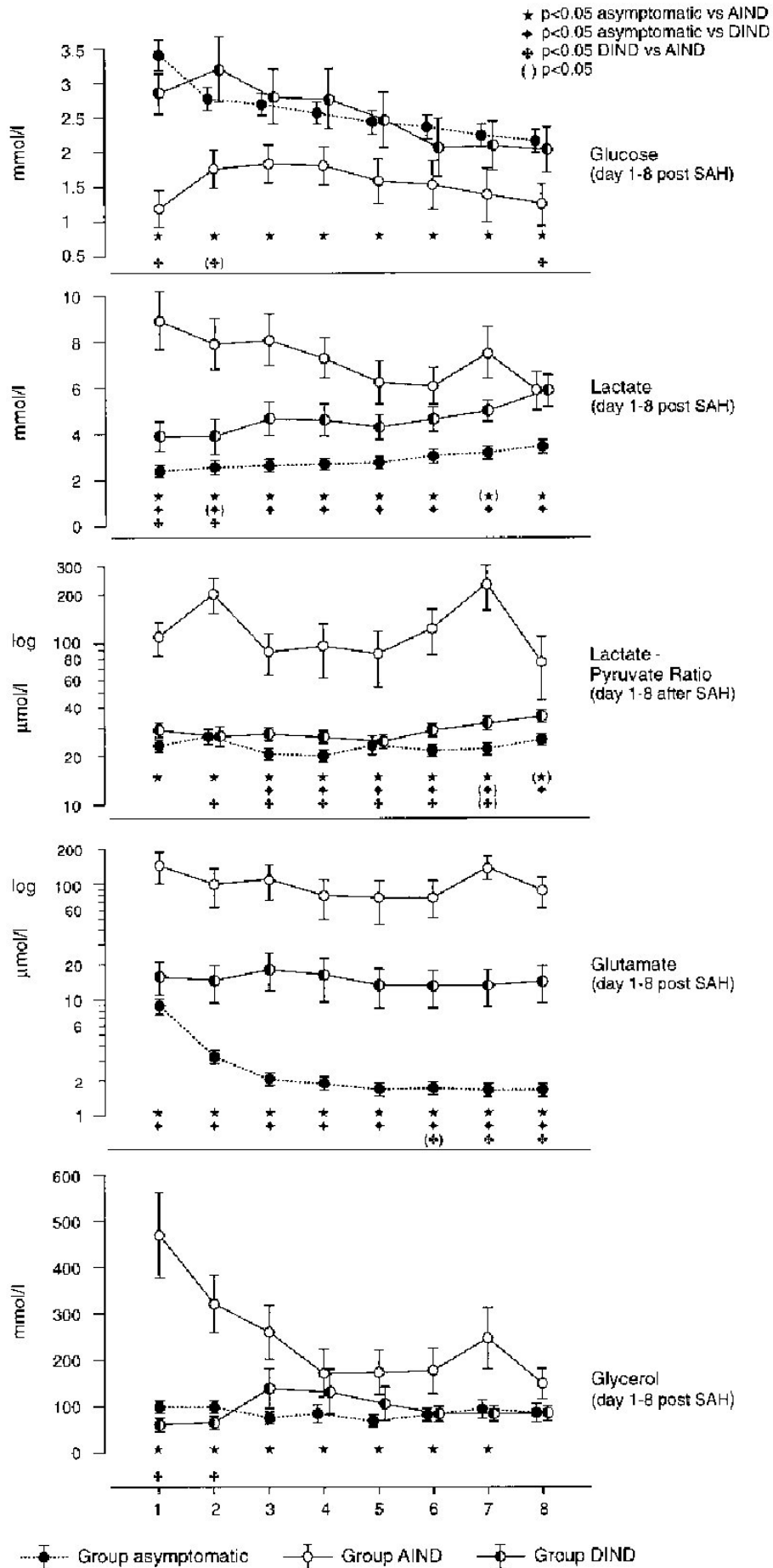
In dieser Arbeit wurden bei 97 SAB-Patienten der zerebrale Stoffwechsel mittels Mikrodiayse gemessen und in Relation zum klinischen Verlauf und dem Auftreten neurologischer Defizite untersucht. 18 Patienten entwickelten ein verzögert ischämisch neurologisches Defizit (DIND, „Vasospasmus“). Ihre Stoffwechselfparameter Glutamat und Laktat waren im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (n=57) bereits ab dem ersten Tag nach der SAB signifikant erhöht. Der Laktat-Pyruvat-Quotient, der Marker für einen anaeroben Stoffwechsel, stieg am dritten Tag signifikant an. In 83% der DIND-Patienten gingen die metabolischen Veränderungen dem Beginn der klinischen Verschlechterung voraus.

22 Patienten hatten akut ischämisch neurologische Defizite (AIND) und wiesen die ausgeprägtesten Veränderungen in der zerebralen Mikrodiayse auf: Im Vergleich zu den asymptomatischen SAB-Patienten war die extrazelluläre Glukose von Tag 1-8 nach SAB signifikant erniedrigt und die Glutamat-, Laktat, Glyzerolwerte sowie der Laktat-Pyruvat-Quotient über den gesamten Meßzeit hochpathologisch (Abbildung 1). Im Gegensatz zu

den DIND-Patienten waren in der AIND-Patientengruppe entsprechend den schlechteren metabolischen Verläufen auch zerebrale Infarkte im CT diagnostiziert worden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen die Schlußfolgerung zu, daß die zerebrale Mikrodialyse eine komplikationsarme Methode zur Überwachung des zerebralen Stoffwechsels darstellt und die gemessenen Veränderungen des zerebralen Stoffwechsels eine klinische Verschlechterung frühzeitig anzeigen kann und mit dem klinischen Verlauf korrelieren. Die vorliegende Arbeit wurde in einem Editorial von *Critical Care Medicine* besprochen und positiv bewertet (Whalen 2002).

Abbildung 1.



**P 11.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Sakowitz O, Benndorf G, Herzog H, Küchler I, Unterberg A: *Acute Focal Neurological Deficits in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation of Clinical Course, CT Findings and Metabolite Abnormalities monitored with Bedside Microdialysis.* **Stroke** 2003; 34:1382-1388

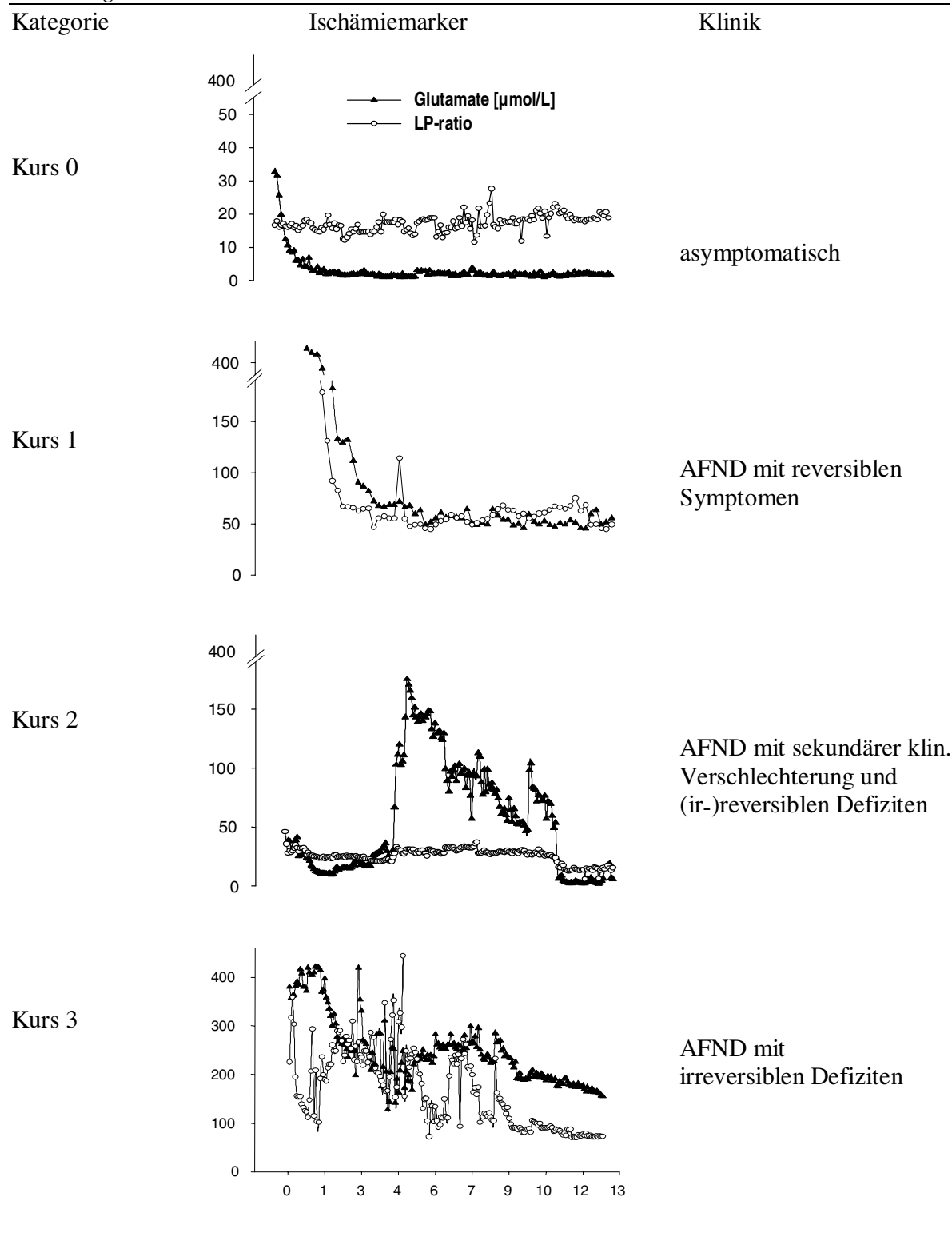
Diese Arbeit hatte zum Ziel, metabolische Marker zur Erkennung (ir)-reversibler neurologischer Defizite und zerebraler Infarkte zu identifizieren sowie den Einfluß einer intrazerebralen Blutung auf die Mikrodialyseparameter zu untersuchen. Hierfür wurden 44 Patienten mit akut fokalen neurologischen Defiziten (AFND) sowie eine Kontrollgruppe von SAB-Patienten ohne ischämische Defiziten (n=51) untersucht.

Hintergrund dieser Arbeit ist, daß AFND-Patienten überwiegend einen höheren WFNS-Score haben (u.a. komatös) und daher neurologisch nur eingeschränkt zu beurteilen und zu überwachen sind. Diese Patienten weisen meist eine schlechte neurologische Prognose auf, da z.B. eine sekundäre Verschlechterung aufgrund eines Vasospasmus nicht frühzeitig erkannt wird. Die Interpretation metabolischer Parameter kann zudem erschwert sein, da im im vaskulären Territorium des Aneurysmas häufig eine begleitende intrazerebrale Blutung auftritt, die die metabolischen Parameter möglicherweise durch lokalen Zelluntergang (Anstieg von Glutamat und Glycerol) beeinflusst.

Ergebnis dieser Arbeit war, daß AFND-Patienten bereits initial einen schwer gestörten Hirnstoffwechsel aufweisen. Das Auftreten eines Infarktes im CT und eines irreversiblen Defizites waren signifikant mit pathologisch erhöhtem Glutamat und Laktat assoziiert. Patienten mit einer begleitenden intrazerebralen Blutung hatten pathologische aber reversible Mikrodialysewerte, sofern sich kein Infarkt entwickelte. 11 Patienten wiesen zudem eine sekundäre klinisch-neurologische Verschlechterung auf, die sich in typischen Veränderungen der Mikrodialyseparameter widerspiegelte (Abbildung 2). Zusammenfassend sind für die Interpretation der Mikrodialyseparameter ihre relativen

Veränderungen im Verlauf, die Lage des Mikrodialysekatheters sowie die CT-Befunde entscheidend.

Abbildung 2.



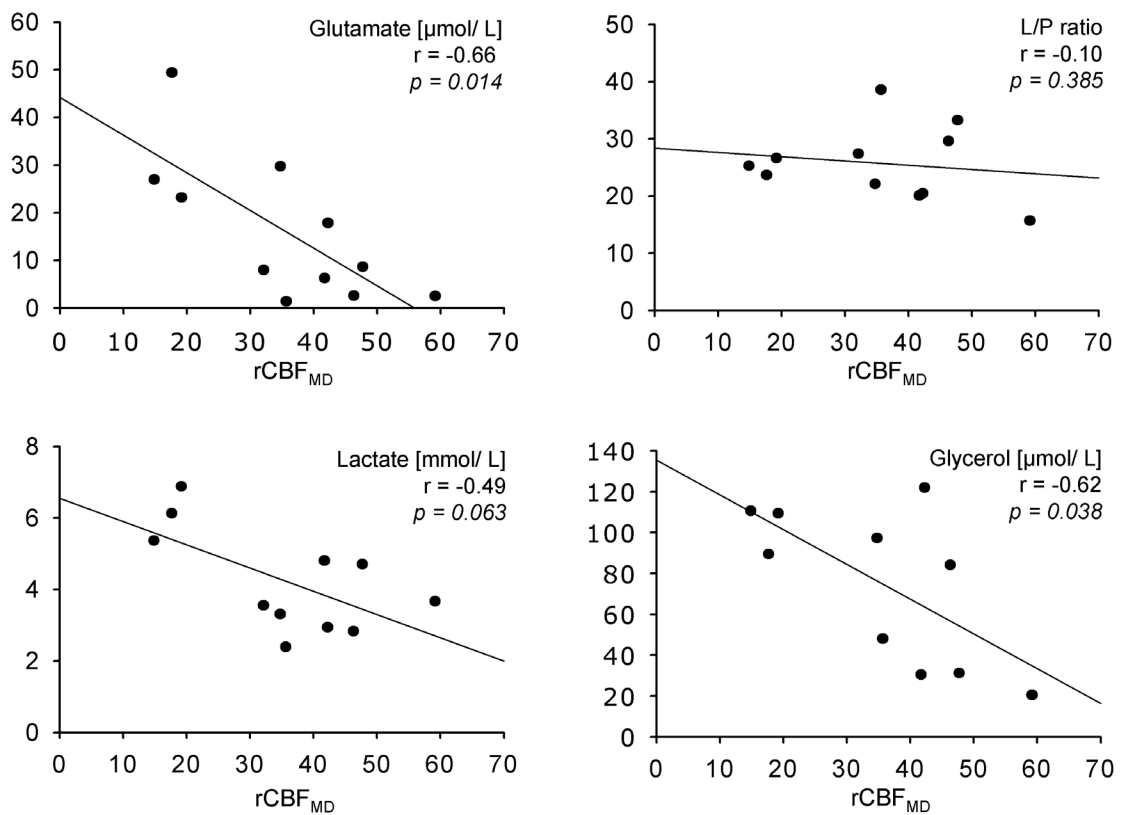


**P 12.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, Unterberg AW:  
*Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Correlative Microdialysis-PET-Study.* Stroke (eingereicht)

Eine wichtige Frage zur Methodik der Mikro dialyse ist, inwiefern die als ischämisch interpretierten Mikro dialyseveränderungen tatsächlich einen regionalen reduzierten zerebralen Blutfluß (rCBF) widerspiegeln.

Die folgende Arbeit untersuchte daher bei 14 SAB-Patienten den rCBF mittels PET im Bereich der Mikro dialysesonde, auf der kontrolateralen Seite sowie im vaskulären Territorium des geklippten Aneurysmas. Diese Blutflußwerte wurden mit den, gleichzeitig gemessenen metabolischen Mikro dialyseparametern korreliert. Patienten mit Symptomen einer regionalen Ischämie hatten signifikant niedrigere rCBF-Werte im Bereich des Mikro dialysekatheters und dem gesamten vaskulären Territorium des Aneurysmas im Vergleich zu asymptomatischen Patienten. Glutamat-, Glycerol- und Laktatkonzentrationen korrelierten signifikant mit dem rCBF (Abbildung 3) und bestätigten somit Ergebnisse anderer, überwiegend an Primaten durchgeführten PET-Untersuchungen, die die zerebrale Mikro dialyse als sensiblen Marker einer zerebralen Ischämie beschreiben (Enblad et al. 2001).

Abbildung 3.



**P 13.** Sarrafzadeh AS, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW: Poor grade aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation of cerebral metabolism to outcome.  
**J Neurosurg** (eingereicht)

SAB-Patienten mit einer höhergradigen SAB (WFNS Grad 4-5) weisen überwiegend das schlechteste Outcome aller SAB-Patienten auf. In den letzten Jahren wurde daher das Behandlungsregime von SAB-Patienten mit einer höhergradigen SAB in vielen Zentren von konservativem "Beobachten" zugunsten einer frühzeitigen Aneurysmaausschaltung und aggressiven Intensivtherapie mit zerebralem Monitoring sowie Liquordrainage geändert worden. Der Anteil der Überlebenden konnte aufgrund des veränderten

Management erhöht werden, allerdings hatten diese Patienten überwiegend schwere neurologische Defizite (Cesarini et al. 1999).

Diese Arbeit ging der Frage nach, ob sich die metabolischen Mikrodialyseparameter bei Patienten mit höher- bzw. niedriggradiger SAB (n=154) unterscheiden und ob die Mikrodialyseparameter als unabhängige Prädiktoren des Outcome von Bedeutung sind. Es zeigte sich, daß bei höhergradigen SAB-Patienten die Laktatkonzentrationen und der Laktat-Pyruvat-Quotient über die gesamte Meßzeit (Tag1 – 7 nach Aneuysmaclipping) signifikant höher waren im Vergleich zu niedriggradigen SAB-Patienten ( $p < 0.05$ ). In einer schrittweisen multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit einer Vielzahl von Kovariaten (Hyperglykämie bei Aufnahme; WFNS-Grad, Fisher-Grad, Alter, Mikrodialyseparameter Glukose, Laktat, Laktat-Pyruvat-Quotient, Glyzerol jeweils als Mittelwert der 24-Mediane über 3 und 7 Tage) wurde zweitens der Einfluß verschiedener Größen, wie z.B. der Mikrodialyseparameter, auf das Outcome untersucht. Die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das 12-Monats-Outcome waren in der Reihenfolge der Bedeutung: der WFNS-Grad ( $p=0.006$ , 95%), das Alter ( $p=0.010$ , 95%), der Laktat/Pyruvat-Quotient ( $p=0.024$ , 95%) und das Glutamat ( $p=0.027$ , 95%).

Eine zukünftige Untersuchung der Gründe und Auslöser für die beobachteten metabolischen Störungen bei höhergradigen SAB-Patienten eröffnet möglicherweise neue therapeutische Optionen und könnte die Prognose dieser Patienten verbessern helfen.

### **TEIL III: ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse des *zerebralen multimodalen Monitorings der zerebralen Oxygenierung und Gehirnstoffwechsels mittels Mikrodialyse* mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) dargestellt.

*Folgende Resultate konnten bei SHT-Patienten erzielt werden:*

1. SHT-Patienten mit multiplen extrakraniellen Verletzungen können ein, dem isolierten SHT vergleichbares Outcome haben, sofern das Auftreten sekundärer Hirnschädigung unter kontinuierlichem Neuromonitoring (Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Messung, zerebrale Mikrodialyse) frühzeitig erkannt und behandelt wird.
2. Unterhalb des hypoxischen Grenzwertes des Hirngewebe-PO<sub>2</sub> von 10 mmHg in der weißen Substanz (Licox-Sonde) steigen die Mikrodialysatkonzentrationen von Glutamat und Laktat signifikant an; auch bei drohender Hypoxie (Hirngewebe-PO<sub>2</sub> von 10-15 mmHg) ist bereits ein Anstieg des Glutamats zu beobachten.
3. Hauptursache für den Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Abfall und Anstieg der Mikrodialyseparameter ist in unseren Untersuchungen die forcierte und moderate Hyperventilationstherapie, die trotz adäquatem zerebralen Perfusionsdruck (>60 mmHg) zu einem gestörten zerebralen Stoffwechsel führte.

*Folgende Resultate konnten bei SAB-Patienten erzielt werden:*

1. SAB-Patienten mit akuter und verzögert auftretender Ischämie („symptomatischer Vasospasmus“) unterscheiden sich wesentlich in ihren metabolischen Parametern der Mikrodialyse.
2. Glutamat und Laktat sind frühe Marker einer Ischämie, der Laktat-Pyruvat-Quotient steigt hingegen nur bei schwerer Ischämie mit Ausbildung zerebraler Infarkte an.
3. Zur Interpretation metabolischer mittels Mikrodialyse erfaßter Parameter sind die Lokalisation der Sonde im Verhältnis zu einer möglichen intrazerebralen Blutung sowie die relativen Veränderungen der Parameter über die Zeit entscheidend.
4. Hohe Glutamat- und Laktat- und Glyzerolkonzentrationen korrelieren mit einem mittels PET gemessenen erniedrigten regionalem zerebralen Blutfluß.
5. Neben dem WFNS-Skore und dem Alter, den etablierten und wichtigsten Einflußfaktoren für das 12-Monats-Outcome der SAB, waren der Laktat-Pyruvat-Quotient und das Glutamat weitere signifikante Einflußfaktoren bei Patienten mit aneurysmatischer SAB.

### **SCHLUBFOLGERUNGEN**

Für Patienten mit schwerem SHT bleibt die Mikrodialyse zunächst der Validierung hypoxischer Grenzwerte v.a. in perikontusionellem Hirngewebe vorbehalten und stellt möglicherweise ein diagnostisches Zusatzkriterium zur Entscheidungshilfe des optimalen Zeitpunkts einer Dekompressionskraniotomie dar. Eine routinemäßige Anwendung dieser Methode ist für die Zukunft eher nicht zu erwarten, da beim SHT-Patient eine akute

neurologische Verschlechterung sofortiges Handeln erfordert und die kontinuierliche Hirngewebe-PO<sub>2</sub>-Messung und die ICP-Messung der meist stündlich gemessenen Mikrodialyseparameter hierbei überlegen sind.

Hervorzuheben ist, daß die Ergebnisse bzgl. des Hirngewebe-PO<sub>2</sub> und der Hyperventilation in den Reviewprozeß der amerikanischen Behandlungsrichtlinien Eingang gefunden haben, die die Indikationen zur Hyperventilationstherapie folglich deutlich einschränkten (Foundation Traumatic Brain Injury 2000).

Zusammenfassend ist die zerebrale Mikrodialyse ein vielversprechendes Langzeitmonitoring des zerebralen Stoffwechsels bei Patienten nach aneurysmatischer SAB. Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Vasospasmus (höherer WFNS- und Fisher-Skore) sowie Patienten mit eingeschränkter neurologischer Beurteilbarkeit (Bewußtseinstörung, komatös) können von dieser Methode zur Früherkennung eines Vasospasmus bzw. akuten postoperativen Ischämie profitieren. Die Identifizierung möglicher Auslöser für die zu beobachtenden metabolischen Störungen eröffnet möglicherweise neue therapeutische Optionen, wie z.B. die Beurteilung der Effektivität einer Triple-H-Therapie auf metabolischer Ebene, und könnte die Prognose der SAB-Patienten verbessern.

## Literaturverzeichnis

Abi-Saab W, Maggs DG, Jones T, Jacob R, Sriharri V, Thompson J, Kerr D, Leone P, Krystal JH, Spencer DD, During MJ, Sherwin RS: Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow* 2002; 22:271-279

Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR: *Cerebral arterial spasm – A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage*. *N Engl J Med* 1983; 308:619-624

Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr: *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension*. *Stroke* 1987; 18:365-372

Baunach S, Meixensberger J, Gerlach M, Lan J, Roosen K: *Intraoperative microdialysis and tissue-pO<sub>2</sub> measurement in human glioma*. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 1:241-3.

Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH: *Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis*. *J Neurochem* 1984; 43:1369-1374

Benveniste H: *The excitotoxic hypothesis in relation to cerebral ischemia*. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3:213-245

Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, Phelps ME, McArthur DL, Caron MJ, Kraus JF, Becker DP: *Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study*. *J Neurosurg* 1997; 86:241-251

Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P and Young H: *Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head- injured patients using xenon-enhanced computerized tomography.* J Neurosurg 1992; 77:360-368

Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G: *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg 1993; 78(2):188-91

Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, Myseros J, Choi SC, Ward JD, Marmarou A, Young HF: *Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury.* J Neurosurg 1998; 89 (4):507-518

Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Wilberger JW: *Guidelines for the management of severe head injury.* Brain Trauma Foundation. Review. Eur J Emerg Med 1996; 3:109-127

Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. *Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period.* J Neurosurg 1999; 90(4):664-672

Choi DW: *Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system.* Neuron 1988; 1:623-634

Cruz J, Jaggi JL and Hoffstad OJ: *Cerebral blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure?* Crit Care Med 1995; 23:1412-1417

Diaz-Parejo P, Stahl N, Xu W, Reinstrup P, Ungerstedt U, Nordstrom CH: *Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma.* Intensive Care Med 2003; 29(4):544-550

Drake CG: *Management of Cerebral Aneurysm.* Stroke 1981; 12:273-283



Drake CG: *Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale*. J Neurosurg 1988; 68:985-86

Enblad P, Frykholm P, Valtysson J, Silander HC, Andersson J, Fasth KJ, Watanabe Y, Langstrom B, Hillered L, Persson L: *Middle cerebral artery occlusion and reperfusion in primates monitored by microdialysis and sequential positron emission tomography*. Stroke 2001; 32:1574-1580

Erecinska M, Silver IA: *Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia*. Respir Physiol 2001; 128:263-76

Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R: *The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury*. Science 1989; 244:798-800

Filippi R, Reisch R, Mauer D and Perneczky A: *Brain tissue pO<sub>2</sub> related to SjvO<sub>2</sub>, ICP, and CPP in severe brain injury*. Neurosurg Rev 2000; 23:94-97

Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery 1980;6:1-9

Frykholm P, Hillered L, Langstrom B, Persson L, Valtysson J, Watanabe Y, Enblad P: *Increase of interstitial glycerol reflects the degree of ischaemic brain damage: a PET and microdialysis study in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71(4):455-456

Foundation, T.B.T., Surgeons, T.A.A.o.N. and Care: *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury*. J Neurotrauma 2000; 17:453-553

Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS: *Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis*. Crit Care Med 1999; 27(9):1965-1973

Goodman JC, Simpson RK: *Biochemical monitoring in head injury*. In Neurotrauma, Narayan, R.K., Wilberger, J.E. & Povlishock, J.T. (eds), McGrawHill, 1997: pp. 585.

Gotoh O, Tamura A, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H, Sano K: *Glasgow Coma Scale in the Prediction of Outcome after Early Aneurysm Surgery*. Neurosurgery 1996; 39:19-25

Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP Jr, Kassell NF: *Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. A report of the Cooperative Aneurysm Study. Arch Neurol 1989; 46(7):744-752

Heros RC *Intracranial aneurysms. A review*. Minn Med 1990; 73(10):27-32

Hino A, Mizukawa N, Tenjin H, Imahori Y, Taketomo S, Yano I, Nakahashi H, Hirakawa K: *Postoperative hemodynamic and metabolic changes in patients with subarachnoid hemorrhage*. Stroke 1989; 20(11):1504-1510

Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L: *Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(4):486-491

Hillered L, Persson L, Ponten U, Ungerstedt U: *Neurometabolic monitoring of the ischaemic human brain using microdialysis*. Acta Neurochir 1990; 102:91-97

Hillered L, Kotwica Z, Ungerstedt U: *Interstitial and cerebrospinal fluid levels of energy-related metabolites after middle cerebral artery occlusion in rats*. Res Exp Med Berl 1991; 191:219-225

Hunt WE, Hess RM: *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg 1968; 28:14-20

Kaminogo M, Yonekura M: *Trends in subarachnoid haemorrhage in elderly persons from Nagasaki, Japan: Analysis of the Nagasaki SAH Data Bank for cerebral aneurysm. 1989-1998.* Acta Neurochir 2002; 144(11):1133-1138

Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S: *Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population.* Stroke 2003; 34(1):16-21

Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL: *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.* J Neurosurg. 1990; 73(1):18-36

Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR: *Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation.* J Neurosurg 1996; 85(5):751-757

Kroppenstedt SN, Schneider GH, Thomale UW, Unterberg AW: *Protective Effects of Aptiganel HCL (Cerestat®) Following Controlled Cortical Impact Injury in the Rat.* J Neurotrauma 1998; 15:191-197

Langemann H, Mendelowitsch A, Landolt H, Alessandri B, Gratzl O: *Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis.* Clin Neurol Neurosurg 1995; 97:149-155

McLaughlin MR and Marion DW: *Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions.* J Neurosurg 1996; 85:871-876

Meixensberger J, Kunze E, Barcsay E, Vaeth A, Roosen K: *Clinical cerebral microdialysis: brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury.* Neurol Res 2001; 23(8):801-806

Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H: *Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration*. Neurosurgery 1999; 45(5):1176-1184

Obrenovitch TP: *Intracerebral microdialysis*. J Neurosurg 1999; 91(4):722-723

Persson L, Valtysson J, Enblad P, Warme PE, Cesarini K, Lewen A, Hillered L: *Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg 1996; 84: 606-616

Pobereskin LH: *Influence of premorbid factors on survival following subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg. 2001; 95(4):555-559

Prough DS, DeWitt DS: *Does multiple trauma increase the mortality rate from severe traumatic brain injury by increasing the burden of secondary cerebral ischemic insults?* Crit Care Med 2001; 29(6):1278-1280

Robertson CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Goodman JC: *Metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis*. Neurol Res 1998; 20 (Suppl):591-594

Ronne-Engstrom E, Hillered L, Flink R, Spannare B, Ungerstedt U, Carlson H: *Intracerebral microdialysis of extracellular amino acids in the human epileptic focus*. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12:873-876

Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F: *The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms*. J Neurosurg 1987; 67(3):329-332

Sanchez R, Pile-Spellman J: *Radiologic features of cerebral vasospasm*. Neurosurg Clin North Am 1990; 1:289-306

Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callsen TA, Lanksch WR, Unterberg AW: *Detection of secondary insults by brain tissue pO<sub>2</sub> and bedside microdialysis in severe head injury.* Acta Neurochir 2002; 81(Suppl):319-321

Sarrafzadeh AS, Sakowitz O, Lanksch WR, Unterberg AW: *Cerebral metabolism by bedside microdialysis after subarachnoid hemorrhage.* Crit Care Med 2002; 30(5):1062-1070

Saveland H, Nilsson OG, Boris-Moller F, Wieloch T, Brandt L: *Intracerebral microdialysis of glutamate and aspartate in two vascular territories after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Neurosurgery 1996; 38:12-19

Schroder ML, Muizelaar JP, Bullock R: *Focal ischemia due to traumatic contusions, documented by SPECT, stable xenon-CT, and ultrastructural studies.* J Neurosurg 1995; 82:966-971

Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC: *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study.* Crit Care Med 1995; 23(6):1007-1017

Teasdale G, Jennett B: *Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale.* Lancet 1974; 2:81-84

Thomas JE, Rosenwasser RH: *Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: initial observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans.* Neurosurgery 1999; 44:48-57

Ungerstedt U: *Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man.* J Intern.Med 1991; 230:365-373

Ungerstedt U, Hallstrom A: *In vivo microdialysis - a new approach to the analysis of neurotransmitters in the brain*. Life Sci 1987; 41:861-864

Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR: *Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg 2001; 94(5):740-749

Whalen MJ: *Predicting significant vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: a role for bedside microdialysis?* Crit Care Med 2002; 30(5):1171-1173

Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLD: *Subarachnoid hemorrhage: An overview*. In: Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLD (eds) Subarachnoid hemorrhage. Medical and Surgical Management. Marcel Dekker, INC. New York 1998, p.4 und p. 86

Zauner A, Bullock R, Kuta AJ, Woodward J, Young HF: *Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury*. Acta Neurochir 1996; 67 (Suppl):40-44

## **Danksagung**

Für Anregung, Unterstützung, tatkräftige Mithilfe und Förderung möchte ich danken:

*Prof. Dr. A.W. Unterberg*, ehemaliger Stellvertretender Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Charité Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin, jetzt Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

*Prof. Dr. W.R. Lanksch*, Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Charité Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin

*Prof. Dr. R. Wauer*, Prodekan für wissenschaftlichen Nachwuchs, Betreuer der Rahel-Hirsch-Stipendiatinnen, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

*Daniel Haux*, AiP, gefördert im Rahmen des Rahel-Hirsch-Förderstipendiums

Dem Pflegepersonal der Neurochirurgischen Intensivstation K1

Den ehemaligen und noch-Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Zerebrales Neuromonitoring“:

Dr. K.L. Kiening, Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie, Charité

Dr. T. Bardt, Fa. BBDO-Interactive, Düsseldorf

Dr. O. Sakowitz, University of Washington, Dept. Neurosurgery, Seattle, WA, USA

Frau J. Kopetzki und Frau S. Seidlitz, Klinik für Neurochirurgie, Charité

## Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift

-----  
Dr. Asita S. Sarrafzadeh-Khorassani