

**Messung der Hirnrindendurchblutung  
nach experimentell induzierter Subarachnoidalblutung  
am Kaninchenmodell**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von: **Sonja Oster geb. Ayas**  
aus: Saarbrücken

2005

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Karl Schaller
2. Gutachter: Prof. Dr. Harri K. Murday

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2005

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Schramm

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online)  
elektronisch publiziert.

**Für  
meine Eltern Sima & Akbar  
und  
für  
Christian**



## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Ausgangssituation</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Spontane Subarachnoidalblutung (SAB)</b>	<b>9</b>
1.2.1 Definition und Klassifikation einer SAB	9
1.2.2 Epidemiologie	10
1.2.3 Geschichte	11
1.2.4 Diagnostik	12
1.2.5 Therapie und Komplikationen	12
1.2.6 Veränderungen der Hirndurchblutung nach einer SAB	14
1.2.6.1 Physiologische Grundlagen der Hirndurchblutung	14
1.2.6.2 Frühe Veränderungen der Hirndurchblutung nach einer SAB	15
1.2.6.3 Späte Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB	16
<b>1.3 Fragestellungen</b>	<b>18</b>
<b>2 Material und Methodik</b>	<b>19</b>
2.1 Tierexperimente	19
2.1.1 Messung der Hirndurchblutung am Kaninchen	19
2.1.2 Tiere, experimentell-induzierte SAB und zerebrale Angiographie	19
2.1.3 Meßprotokoll	22
2.1.4 Datenauswertung	27
<b>2.2 Meßmethoden zur Erfassung der zerebralen Durchblutung</b>	<b>24</b>
2.2.1 Mikrolichtleiterspektrophotometrie mit dem EMPHO <sup>®</sup> II	24
2.2.2 Gewebsoxymetrie mit dem Licox <sup>®</sup>	26
<b>3 Ergebnisse am Kaninchen</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Physiologische Ausgangsparameter</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Verhalten der intrakapillären Sauerstoffoxygenierung und des Gewebsauerstoffpartialdrucks in der Kontrollgruppe, der Früh-SAB-Gruppe und der Spät-SAB-Gruppe unter <u>Normokapnie</u></b>	<b>30</b>

<b>3.3 Angiographischer zerebraler Vasospasmus und Verhältnis zu den Meßparametern</b>	<b>33</b>
<b>3.4 Zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität (ZVR)</b>	<b>37</b>
3.4.1 Physiologische Ausgangsparameter	37
3.4.2 Kontrollgruppe	38
3.4.3 Früh-SAB-Gruppe	41
3.4.3 Spät-SAB-Gruppe	46
<b>4 Diskussion</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Frühe Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB</b>	<b>52</b>
<b>4.2 Zerebraler Vasospasmus und späte Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB</b>	<b>54</b>
<b>4.3 Zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität (ZVR)</b>	<b>56</b>
<b>4.4 Schlußfolgerungen</b>	<b>58</b>
<b>4.5 Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>6 Danksagung</b>	<b>74</b>
<b>7 Lebenslauf</b>	<b>75</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CBF	zerebraler Blutfluß
CBV	zerebrales Blutvolumen
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
ICP	intrakranieller Druck
MABP	mittlerer arterieller Blutdruck
paCO <sub>2</sub>	arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
ptiO <sub>2</sub>	Gewebssauerstoffpartialdruck
SAB	Subarachnoidalblutung
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
ZVR	zerebrovaskuläre Reaktivität (CO <sub>2</sub> -Reaktivität)
ZVS	zerebraler Vasospasmus

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangssituation

Das klinische Spätergebnis nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) wird u.a. durch die Auswirkungen auf die Hirndurchblutung bestimmt. Ein Ansatzpunkt, den Verlauf nach der operativen Ausschaltung des der SAB zugrundeliegenden Aneurysmas weiter zu verbessern, ist die rechtzeitige Erfassung früher Störungen der Hirndurchblutung, mittels derer Rückschlüsse für das intraoperative und postoperative Management gezogen werden können. Sowohl wegen der dringlichen Notfalloperation innerhalb der ersten 72 Stunden nach Ruptur eines intrazerebralen Aneurysmas als auch aufgrund des klinisch labilen Zustandes der Patienten kommen aufwendige präoperative apparative Untersuchungen zur Beurteilung des zerebralen Blutflusses (CBF) wie z.B. Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Xenon-Computertomographie (Xe-CT) oder die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)- Untersuchungen nicht oder nur eingeschränkt zur Anwendung. Denkbar ist die Anwendung intraoperativer Meßverfahren, welche nach Duraeröffnung in einer akzeptablen kurzen Zeit den regionalen zerebralen Blutfluß direkt oder indirekt messen können. Neben der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), der Laser-Dopplersonographie, der Gewebssauerstoff-oxymetrie und der Thermodilutionsmethode kommt die Mikrolichtleiterspektrophotometrie auf Grund der berührungslosen und sehr schnellen Möglichkeit, größere Kortexareale zu erfassen, für intraoperative Messungen in der Neurochirurgie in Frage (5, 17, 20, 30, 31, 52, 53, 59, 70, 71, 103, 106). Diese Methode bot sich zur indirekten Messung der regionalen Hirndurchblutung nach einer SAB an. Es lagen jedoch weder experimentelle noch klinische Untersuchungen mit der Mikrolichtleiterspektrophotometrie bei einer SAB vor. Hauptziel der Arbeit stellte somit zunächst eine experimentelle Evaluierung dieser Methode dar. Es sollten deshalb pathophysiologische Veränderungen der Hirndurchblutung im Rahmen einer SAB insbesondere in Hinblick auf die zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität in einem experimentellen Modell am Kaninchen untersucht werden.

## 1.2 Spontane aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB)

### 1.2.1 Definition und Klassifikation einer SAB

Eine SAB ist eine akute Erkrankung, welche gekennzeichnet ist durch den spontanen Eintritt arteriellen Blutes in den Subarachnoidalraum, d.h. in den liquorgefüllten Raum zwischen der Gehirnoberfläche und der Arachnoidea (34, 35, 148). Ursache der Blutung stellt in den überwiegenden Fällen die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas dar, seltener die eines Angiomas oder einer duralen arterio-venösen Fistel.

Häufige Leitsymptome einer SAB sind plötzliche, heftigste Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und eine Beeinträchtigung des Bewußtseins bis hin zur Bewußtlosigkeit. Die Einteilung einer SAB kann nach unterschiedlichen Skalen erfolgen. Nach der Schwere der klinischen Symptome wird von Hunt und Hess (72) eine Gradeinteilung von I - V vorgenommen (s. Tabelle 1). Eine Einteilung nach Ausprägung der SAB im zerebralen Computertomogramm erfolgt in Anlehnung an Fisher et al. (47, 86) in vier Grade (siehe Tabelle 2).

Grad	Symptome
I	asymptomatisch, leichter Kopfschmerz, geringer Nackenschmerz
II	ausgeprägter Kopfschmerz, Meningismus, Hirnnervenausfälle
III	Somnolenz, eventuell Desorientiertheit oder neurologische Herdbefunde
IV	Sopor, ungezielte Abwehrreaktion, neurologische Herdbefunde, ggf. Strecksynergismen
V	tiefes Koma, keine Abwehrreaktion, Kreislaufinstabilität, Dezerebrationszeichen, Streckkrämpfe

**Tabelle 1:** Klinische Gradeinteilung der Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess (72)

Grad	Ausprägung im CCT
1	kein Blut im Subarachnoidalraum nachweisbar
2	basaler Blutfilm < 1mm
3	massiver Ausguß der basalen Zisternen
4	zusätzlich Einbruch in Parenchym und Ventrikel

**Tabelle 2:** Fisher-Skala der aneurysmatischen SAB (47, 86)

### 1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der aneurysmatischen SAB liegt bei ca. 10-15/100.000; regionale Unterschiede sind bekannt (z.B. Japan bis zu 25/100000 pro Jahr) (99). In der Bundesrepublik Deutschland kommt es zu etwa 12.000 aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen pro Jahr (45, 46, 54, 81, 82, 84). Intrakranielle Aneurysmen kommen bei Frauen etwas häufiger vor (56% zu 44% bei Männern). Das Geschlechtsverhältnis beträgt ab dem sechzigsten Lebensjahr ca. 1,5 zu 1 (Frauen zu Männern), ab dem siebzigsten Lebensjahr 2,9 zu 1. Bei Aneurysmablutungen überwiegen Frauen mit 61 % zu 39% bei Männern dann eindeutig (145).

Trotz Optimierung des Rettungswesens und der primär neurochirurgischen Versorgung sterben noch heute, alle Schweregrade der SAB zusammengefaßt, 10-15% der Patienten vor Erreichen des Krankenhauses, weitere ca. 8% durch eine zunehmende Verschlechterung infolge der Erstblutung und ca. 10% im Verlauf durch zerebrale Vasospasmen (12, 45, 43, 54). Die Gesamtletalität steigt von 13% bei initial wachen Patienten auf 75% bei initial komatösen Patienten (82).

Entscheidenden Einfluß auf die spätere Lebensqualität nach einer SAB haben Lebensalter, der initiale neurologische Status, das primäre Blutungsereignis und die Aneurysmalokalisation (73). Im Zeitalter der mikrochirurgischen Frühausschaltung intrakranieller Aneurysmen kann ein gutes Behandlungsergebnis bei 74 - 94% aller Patienten mit einer leichtgradigen SAB (Grad I/II nach Hunt/Hess, Mortalitätsrate hier 1,5 - 7%), jedoch nur bei 18 - 31 % (Mortalitätsrate 18 - 40%) nach einer schweren SAB erzielt werden (54). Ursachen hierfür liegen u.a. in zusätzlichen raumfordernden intrazerebralen Blutungen und systemischen Komplikationen. Ein wesentlicher Teil ist jedoch auf Störungen der zerebralen Durchblutung, insbesondere auf die Entwicklung symptomatischer zerebraler Vasospasmen zurückzuführen (148).

### 1.2.3 Geschichte

Erstmals erwähnt wurden Aneurysmen im Ebers Papyrus 2000 Jahre vor Christus (135). In der Neuzeit finden sie erst 1611 in Randall Colgrave's „Dictionnaire of the French and English Tongue“ Erwähnung. Boneti (13) beschrieb 1679 als erster nach anatomischen Studien ein sog. „giant cervical“ Aneurysma. Lancisi und Petit (zit. in 23) vertraten die Theorie, daß ein Aneurysma eine Dilatation der Arterienwand an ihrer Schwachstelle darstelle. Intrakranielle Aneurysmen blieben jedoch lange Zeit unentdeckt. Der erste dokumentierte klinische Fall einer SAB mit apoplektiformem Geschehen stammt von Morgagni (zit. in 23). Gull (58) beschrieb 1859 als erster eine sekundäre neurologische Verschlechterung nach einer SAB. 1927 gelang Moniz (109) die angiographische Darstellung der Hirngefäße; er schuf somit die diagnostische Basis für eine erfolgreiche chirurgische Behandlung der aneurysmatischen SAB. Eine operative Wandverstärkung des Aneurysmas durch Umwicklung mit einem Muskelstück wurde 1936 durch Tönis durchgeführt (137). Dandy (25, 26) erreichte 1938 als erster die Aneurysmaausschaltung durch Silberclips (24).

Robertson (122) postulierte 1949 auf der Basis der zerebralen Angiographie den angiographischen Vasospasmus nach einer SAB als eine mögliche Ursache eines späten ischämischen Defizits. Ecker und Riemenschneider (39) bestätigten dieses Ergebnis zwei Jahre später. Durch den Einzug der Mikrochirurgie unter Verwendung spezieller Aneurysmaclips in den 1960er, den 1970er und vor allem den 1980er Jahren, in erster Linie durch Yaşargil, kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Weitere Fortschritte bedeuteten die Optimierung des Operationsmanagements durch die Frühoperation binnen 72 Stunden nach SAB bei Patienten der Hunt-und-Hess-Grade I-III, die Einführung des intraoperativen Monitorings durch sensibel und motorisch evozierte Potentialaufzeichnungen sowie der transkraniellen Dopplersonographie und der Behandlung mittels induzierter Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution (sog. „Triple-H-Therapie“) (43, 45, 82, 84). Den Goldstandard stellt zur Zeit der operative Verschluss des Aneurysmahalses durch Clips dar. Der Verschluss mittels endovaskulär platzierter Metallspiralen, sog. „Coils“, verspricht möglicherweise für spezielle Indikationsstellungen in Abhängigkeit von Klinik und Aneurysmalokalisation eine weitere Verbesserung der Behandlungsstrategie (134).

### **1.2.4 Diagnostik**

Bei klinischem Verdacht einer SAB steht die zerebrale Computertomographie (CCT) an erster Stelle der Diagnostik. Mittels CCT sind das Ausmaß und die Lokalisation der Blutung, die auch Hinweise auf den Sitz des Aneurysmas geben können, sowie die Beurteilung der Ventrikelweite möglich.

Die Sensitivität der CCT sinkt von 98% innerhalb der ersten 12 Stunden nach einer SAB auf 75%, am 3. und 50% am 7. Tag ab, da die Densität des Blutes abnimmt und isodens bzw. im weiteren Verlauf hypodens zum Hirngewebe wird (7, 141).

Bei sog. „minor leak“ (kleinen) Warnblutungen kann eine unauffällige CCT resultieren. Daher wird bei eindeutiger Symptomatik und unauffälliger CCT die Liquorpunktion durchgeführt. In 95% der Fälle ist der Liquor von Patienten mit einer SAB blutig oder xanthochrom. Alternativ bietet sich die Magnetresonanztomographie (MRT) an, welche am ersten Tag der Blutung ähnlich sensitiv ist wie die CCT. Bei länger zurückliegenden Blutungen kann das MRT durch den Hämosiderinnachweis eine SAB mit höherer Sensitivität als die CCT aufzeigen (110).

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist die Methode der Wahl für den Nachweis der Lokalisation des Aneurysmas, der Beurteilung der Kollateralen und des angiographischen Vasospasmus. Bei einer berichteten Inzidenz multipler Aneurysmen von 5-33 % wird eine Vier-Gefäß-Angiographie empfohlen (82, 124).

### **1.2.5 Therapie und Komplikationen**

Nach Bestätigung der Diagnose SAB erfolgt nach Möglichkeit die rasche operative Intervention. Die Gefahr einer Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma ist in den ersten Tagen nach SAB am höchsten (82). Daher geht der Behandlungstrend hin zur sog. Frühoperation innerhalb von 72 Stunden. Bei Patienten mit gutem und mittlerem neurologischen Zustand (Hunt-und-Hess-Grade I-III) stellt diese das Vorgehen der Wahl dar. Der Aneurysmenhals wird mikrochirurgisch mit einem Clip bzw. endovaskulär mit einem Coil verschlossen und so das Risiko einer Nachblutung weitgehend eliminiert (123). Die Frühoperation wird mittlerweile auch für Patienten der Hunt-und-Hess-Grade IV und V empfohlen (36, 136). Alternativ erfolgt die Operation im Intervall nach Stabilisierung des klinischen Zustands (83).

Intrazerebrale, intraventrikuläre oder subdurale Blutungen können im Rahmen einer SAB auftreten und den klinischen Zustand des Patienten verschlechtern. Raumfordernde Blutungen erfordern eine operative Entlastung, eine intraventrikuläre Blutung kann Liquorzirkulationsstörungen durch Verlegung des Abflusses des zerebralen Liquors in den spinalen Liquorraum bewirken. Ca. 22% der Patienten entwickeln nach SAB einen Hydrozephalus, dessen Entstehung ein multifaktorielles Geschehen darstellt (82). Durch das subarachnoidale Blut kann es zur verminderten Resorption des Liquor cerebrospinalis u.a. durch Verklebungen der Pacchionischen Granulationen und zu den bereits o.g. Liquorzirkulationsstörungen aufgrund von Blut in den Ventrikeln kommen.

In der subakuten Phase nach einer SAB stellt der zerebrale Vasospasmus (ZVS) eine gefürchtete Komplikation dar. Abhängig von der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas kommt es meist zu einer angiographisch nachweisbaren Verengung der großen Hirnarterien und zu zusätzlichen Störungen der Mikrozirkulation. Der ZVS kann zu einer gefährlichen Reduktion des zerebralen Blutflusses und somit zur zerebralen Ischämie bzw. zum ischämischen Infarkt führen. Eine genauere Beschreibung der pathophysiologischen Mechanismen erfolgt im Kapitel 1.2.6.3. In der klinischen Verlaufsbeobachtung wird mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) die Flußgeschwindigkeit bestimmt. Erhöhte Flußgeschwindigkeiten entstehen an Engstellen der intrakraniellen Gefäße und werden dementsprechend als Hinweis auf einen Vasospasmus interpretiert (1). Zwar ist eine Unterscheidung zwischen Vasospasmus und Hyperämie schwierig (104), dennoch hat sich diese „bedside“ Methode in der Hand erfahrener Untersucher als zuverlässig gezeigt und ist klinisch etabliert (1, 62, 96). Die sog. „Triple-H-Therapie“ (hypertensiv, hypervolämisch, hämodilutiv) zielt darauf ab, die rheologischen Eigenschaften des Blutes zu verbessern und so einer durch den ZVS bedingten Minderdurchblutung entgegenzuwirken (6, 118, 139). Häufig noch wird der Kalziumantagonist Nimodipin zur symptomatischen Behandlung des ZVS eingesetzt, nach klinischen Studien konnte jedoch kein signifikanter Erfolg bestätigt werden (42, 121). Auch der Einsatz des 21-Amino-Steroids Tirilazad zeigt zum aktuellen Zeitpunkt keinen positiven neuroprotektiven Effekt (60).

## 1.2.6 Veränderungen der Hirndurchblutung nach einer SAB

### 1.2.6.1 Physiologische Grundlagen der Hirndurchblutung

Der globale zerebrale Blutfluß (gCBF) beträgt ca. 50-60 ml/100g/min, davon entfallen ca. 15 - 25 ml/100g/min auf die weiße und 80-110 ml/100g/min auf die graue Substanz (93). Für das gesamte Gehirn beträgt somit der zerebrale Blutfluß ca. 750 ml/min beim Erwachsenen, entsprechend ca. 15% des Herzzeitvolumens. Es existieren regionale Unterschiede. Der CBF wird durch die zerebrale Autoregulation aufrechterhalten.

Der regionale CBF (rCBF) ist eng an den metabolischen Bedarf gekoppelt. Eine Änderung des rCBF kann ohne Veränderungen des globalen CBF (gCBF) einhergehen (132). Die Dichte der Kapillaren unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Metabolismus in verschiedenen Hirnregionen (87). Die Beeinflussung des rCBF hierdurch wird als sog. „static coupling“ bezeichnet. Alle Kapillaren werden zu jeder Zeit durchblutet, die Theorie eines „capillary recruitment“ wird von vielen Arbeitsgruppen verworfen (55). Eine kurzfristige Änderungen des rCBF erfolgt durch das sog. „dynamic coupling“: Im Rahmen erhöhter neuronaler Aktivität kommt es zu einem Anstieg der extrazellulären Kaliumionenkonzentration, die zu einer Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße führen. Vasoaktive Substanzen wie Wasserstoffionen und Adenosin spielen eine weitere Rolle (94). Letztlich sind neurogene Mechanismen an einer Regulation des zerebralen Blutflusses beteiligt, wobei sowohl eine extrinsische, d.h. durch das sympathische, parasymphatische sowie das trigeminovaskuläre System, als auch eine intrinsische neurogene Kontrolle sowie verschiedene Neurotransmitter eine Rolle spielen (94).

#### *Zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität (ZVR)*

Die zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität ist definiert als eine Änderung des CBF in Abhängigkeit vom paCO<sub>2</sub>. Unter Hyperkapnie sowie unter erhöhter neuronaler Aktivität kommt es zur vermehrten Freisetzung von Wasserstoffionen (88, 94). Dies führt zu perivasalen pH-Veränderungen, welche für die Vasodilatation bei pH-Abfall bzw. Vasokonstriktion bei pH-Anstieg verantwortlich sind (61, 91). Weiterhin führen diese pH-Veränderungen zu einer sekundären Freisetzung von vasoaktiven Substanzen. Die CO<sub>2</sub>-Sensitivität der Gefäße wird durch adrenerge Einflüsse abgeschwächt. Ob es sich um einen exponentiellen oder linearen

Zusammenhang zwischen  $\text{CO}_2$  und CBF handelt, wird kontrovers diskutiert. Ein Anstieg des  $\text{CO}_2$  um 1 mmHg führt zu einem Anstieg des CBF um 2-4% beim Menschen. Die  $\text{CO}_2$ -Reaktivität wurde sowohl in extra- als auch in intraparenchymalen Gefäßen nachgewiesen (93, 94).

Eine Änderung der arteriellen  $\text{O}_2$ -Konzentration führt durch einen direkten Effekt der Sauerstoffmoleküle sowie, vermittelt über Gewebefaktoren, zu einer Beeinflussung der zerebralen Widerstandsgefäße. Eine Hypoxie führt hierbei zu einem Anstieg des CBF, wohingegen ein weiterer Anstieg des  $\text{paO}_2$  über die Norm keinen wesentlichen Effekt aufzuweisen scheint (130).

### **1.2.6.2 Frühe Veränderungen der Hirndurchblutung nach einer SAB**

In den ersten Minuten nach einer SAB kommt es zu einem sprunghaften Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP). Dieser kann Werte bis auf Höhe des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP) annehmen. Es erfolgt ein Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) bis hin zum zerebralen Zirkulationsstillstand. Dieses konnte in klinischen Beobachtungen bei aneurysmatischen Nachblutungen gezeigt werden (56, 57, 107, 111). Darüber hinaus existieren zahlreiche Tierexperimente, die sich mit der akuten Phase nach einer SAB auseinandersetzen (9, 16, 38).

Für den plötzlichen Druckanstieg werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. Primär kommt es durch die Ruptur des Aneurysmas per se zu einem Druckanstieg im intrakraniellen Raum (56). Die plötzliche Volumenzunahme im Subarachnoidalraum durch das ausgetretene arterielle Blut kann als eine weitere Ursache gelten. Sekundär können Liquorzirkulations- und Liquorresorptionsstörungen durch das subarachnoidale Blut zu einem weiteren Anstieg des ICP führen, ebenso ein gestörter venöser Abfluß und ein sich entwickelndes Hirnödem. Brinker et al. sowie Ebel et al. (16, 38) stellten fest, daß die Cushing-Antwort im Rahmen einer SAB einen Circulus vitiosus auslöst. Statt eine Verbesserung der zerebralen Perfusion herbeizuführen, kommt es im Falle einer durch die SAB aufgehobenen Autoregulation zu einem weiteren Anstieg des ICP und somit zum weiteren Sinken des CPP - und damit auch des CBF - bis zum Stillstand der zerebralen Zirkulation.

Andererseits wird durch den hohen ICP der vorübergehende Verschuß des rupturierten Aneurysmas durch die Thrombusbildung gefördert und somit das Ausmaß der subarachnoidalen

Blutung eingedämmt. Für das weitere Geschehen ist jedoch die Dauer der ICP-Erhöhung von Bedeutung. Kommt es nach kurzer Zeit nicht wieder zum Abfall des ICP, so resultiert durch die Störung der zerebralen Durchblutung eine zerebrale Ischämie mit meist letalem Ausgang (110). Diese frühen Veränderungen der Hirndurchblutung korrelieren mit dem klinischen Spätergebnis der Patienten. Bei Patienten mit einem guten neurologischen Spätergebnis wird in den ersten Tagen nach einer SAB ein geringerer CBF-Abfall als bei Patienten mit einem schlechten klinischen Endzustand nachgewiesen (57).

### **1.2.6.3 Späte Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB**

#### Zerebraler Vasospasmus (ZVS)

Der angiographische ZVS, welcher 1951 von Ecker und Riemenschneider (39) beschrieben wurde, gilt als Komplikation nach einer SAB. Er stellt eine angiographisch nachweisbare Verengung der extraparenchymatösen Arterien dar, welche charakterisiert ist durch typische Gefäßwandveränderungen: Es kommt zunächst zu einer Kontraktion der Gefäße, gefolgt von einem subintimalen Ödem und durch den entzündlichen Prozeß bedingte Nekrosen der Gefäßwände (Tunica media) (45, 43, 148). Eine signifikante Korrelation der angiographisch gemessenen Verengung zu morphometrischen Messungen der vasospastischen Arterien wurde bestätigt (98).

Nachweislich entstehen diese Veränderungen durch das subarachnoidale Blut bzw. dessen Abbauprodukte wie z.B. das Oxyhämoglobin (14, 80, 100, 119). Der genaue Wirkmechanismus in Bezug auf die ausgelöste Konstriktion der Gefäße und auch die Rolle z.B. vasoaktiver freier Radikale, Lipide, Peroxide, Eicosanoide oder Endothelin ist nicht abschließend geklärt (3, 15, 18, 41, 43, 117, 119). Diese Art des Vasospasmus ist als metabolisch zu bezeichnen.

Der angiographische Vasospasmus beginnt ab dem 4. Tag nach dem Blutungsereignis und erreicht seinen Höhepunkt zwischen dem 10. bis 17. Tag (146). Sechs Wochen nach dem Blutungsereignis ist er nur selten noch nachweisbar (47). Die Inzidenz wird in der Literatur mit 21% bis zu 62% angegeben (95).

Der Zusammenhang zwischen angiographischem Vasospasmus und neurologischen Defiziten bei Patienten nach SAB wurde erstmals 1959 beschrieben (49), weitere Studien bestätigten diesen

(84, 126, 127). Die Terminologie „delayed ischemic deficit (DID)“ als Ausdruck eines klinisch relevanten zerebralen Vasospasmus wurde zur Unterscheidung zum angiographischen Vasospasmus verwendet. Definiert wurde dieses Defizit als eine progressive Verschlechterung des neurologischen Zustandes u.a. im Sinne einer Verschlechterung der Bewußtseinslage innerhalb der ersten zwei Wochen nach einer SAB unter Ausschluß anderer Ursachen (2). Die Inzidenz eines DID wird mit 31-32% angegeben (2, 68). Schwere neurologische Defizite sollen bei ca. 7-11% aller Patienten mit einer SAB verbleiben (47). Eine Verengung der extraparenchymatösen Gefäße um mindestens 50% des ursprünglichen Durchmessers führt zu einem signifikanten Abfall des zerebralen Blutflusses (131, 142). Dies erklärt die häufigere Entstehung eines DID bei Patienten mit einem ausgeprägten angiographischen Vasospasmus. In anderen Studien konnte trotz neurologischer Defizite kein angiographischer Vasospasmus nachgewiesen werden (101, 108).

Eine wesentliche Rolle in der Entstehung einer zerebralen Ischämie spielen Veränderungen auf der Ebene der Mikrozirkulation (114). In tierexperimentell induzierten SABs zeigte sich, daß parenchymatöse Arterien und Arteriolen nach SAB einen kleineren Durchmesser und auch Wandverdickungen aufzeigten (63, 78, 113, 147). Dieser Vasospasmus der Arteriolen bzw. intraparenchymatöser Arterien, die aufgrund der Größe der Gefäße nicht angiographisch darstellbar sind, kann eine weitere Erklärung für eine verminderte Perfusion mit nachfolgendem DID liefern.

Des Weiteren treten häufig eine gestörte CO<sub>2</sub>-Reaktivität sowie Störungen der Autoregulation nach SAB auf. Dieses wurde sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen mehrfach nachgewiesen (29, 32, 33, 102, 149). Eine erniedrigte vasodilatatorische Reservekapazität in poststenotischen Arealen kann zu einer weiteren Minderperfusion der betroffenen Areale führen, wohingegen die Ausbildung von Kollateralkreisläufen sowie eine gesteigerte O<sub>2</sub>-Ausschöpfung einer Reduktion des CBF entgegenwirken können.

Untersuchungen unter Einsatz der zeitlich wie räumlich hochauflösenden Mikrolichtleiterspektrophotometrie in Hinblick auf die Auswirkungen des zerebralen Vasospasmus auf die Gehindurchblutung gibt es bisher nicht.

### 1.3 Fragestellungen

Die Hauptaufgabe der vorliegenden experimentellen Arbeit ist eine Evaluierung der Mikrolichtleiterspektrophotometrie bei Vorliegen einer induzierten SAB. Insbesondere sollten hierbei folgende Hypothesen überprüft werden:

- Das hohe zeitliche und räumliche Auflösungsvermögen der Mikrolichtleiterspektrophotometrie ermöglicht eine sichere Erfassung der vasospasmusbedingten kortikalen Hypoperfusion.
- Die Veränderungen der mikrolichtleiterspektrophotometrisch ermittelten Parameter korrelieren mit dem zeitlichen Verlauf und dem Grad des angiographischen zerebralen Vasospasmus (ZVS).
- Eine SAB erzeugt eine interindividuell verschiedene Störung der zerebrovaskulären CO<sub>2</sub>-Reaktivität. Diese kann mit dem EMPHO II erfaßt und beurteilt werden.

Um diese Hypothesen zu untermauern wurden am Kaninchen in einer Kontrollgruppe, in einer Früh-SAB-Gruppe (3 Tage nach SAB) und in einer Spät-SAB-Gruppe (7 Tage nach SAB) die intrakapilläre Sauerstoffoxygenierung (SO<sub>2</sub>) mit der Mikrolichtleiterspektrophotometrie (Erlanger Mikrolichtleiterspektrophotometer = EMPHO<sup>®</sup> II) sowohl örtlich-stationär als auch regional und der Gewebssauerstoffpartialdruck (ptiO<sub>2</sub>) mittels einer intrakortikal platzierten Meßsonde im okzipitalen Kortex gemessen und die CO<sub>2</sub>-Reaktivität bestimmt. Die Meßergebnisse wurden dem angiographisch ermittelten zerebralen Vasospasmusgrad in der Arteria basilaris gegenübergestellt.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Tierexperimente**

#### **2.1.1 Messung der Hirndurchblutung am Kaninchen**

In Tierexperimenten am Kaninchen wurden gleichzeitig der Gewebssauerstoffpartialdruck ( $p_{ti}O_2$ ) mit einer Sauerstoffsonde (Clark-Typ, Licox<sup>®</sup>) und die intrakapilläre Sauerstoffoxygenierung ( $SO_2$ ) mit dem Erlanger-Mikrolichtleiterspektrophotometer (EMPHO<sup>®</sup> II) im bzw. auf dem okzipitalen Kortex bestimmt. Die o.g. Meßsysteme werden im Abschnitt 2.2 beschrieben. Die Untersuchungen wurden in einer Kontrollgruppe, einer Früh-SAB-Gruppe (3 Tage post-SAB) und einer Spät-SAB-Gruppe (7 Tage post-SAB) durchgeführt. Der zeitliche Verlauf des Vasospasmus beim Kaninchen unterscheidet sich vom Verlauf beim Menschen. Die zu erwartende maximale Ausprägung liegt bereits zwischen dem 4. bis 7. Tag nach SAB vor und entwickelt sich innerhalb von 10 Tagen bis zu zwei Wochen wieder zurück (8, 40, 133), so daß unsere Messungen am 3. Tag hier als früh, am 7. Tag als spät im zeitlichen Verlauf des Vasospasmus gesehen werden können. Die  $paCO_2$  –Werte zur Bestimmung der  $CO_2$ -Reaktivität wurden durch Änderung der druckkontrollierten Beatmungssparameter modifiziert.

Die Tierversuche wurden gemäß § 8, Abs. 1 des Tierschutzgesetzes zur Durchführung von Tierversuchen genehmigt.

#### **2.1.2 Tiere, experimentell-induzierte SAB und zerebrale Angiographie**

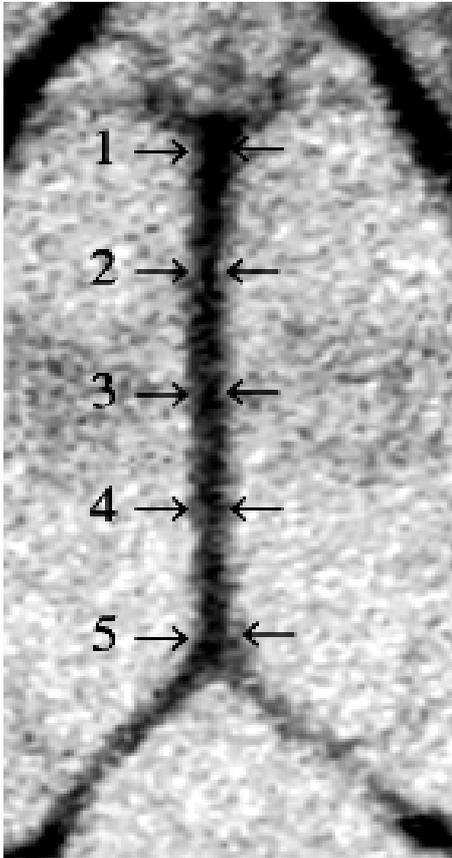
Die Untersuchungen wurden an 30 männlichen Neuseelandkaninchen (Kontrollgruppe  $n = 10$ , Früh-SAB-Gruppe  $n = 10$ , Spät-SAB-Gruppe  $n = 10$ ) mit einem Durchschnittsgewicht von  $3,5 \pm 0,3$  kg durchgeführt. Es kam das „single-hemorrhage rabbit model“ in Anlehnung an Vorkapic et al. zur Anwendung (143, 144). Die Durchführung der zerebralen Angiographie erfolgte nur in der Spät-SAB-Gruppe. Zwei Tage vor der induzierten SAB erfolgte eine zerebrale Angiographie der Arteria basilaris in der Spät-SAB-Gruppe. Diese diente als Kontrollangiographie für alle drei Gruppen. Durch eine einmalige langsame Injektion von 2 ml autologen Blutes in die Zisterna magna wurde die SAB erzeugt. Die Tiere wurden zur besseren Blutverteilung im Subarachnoidalraum für 15 min in eine leichte Kopftieflage gebracht. Sieben Tage später erfolgte

eine erneute transfemorale zerebrale Angiographie in der Spät-SAB-Gruppe zur Dokumentation des zerebralen angiographischen Vasospasmus (ZVS) der Arteria basilaris. Als Vergleich diente die zwei Tage vor SAB angefertigte Angiographie (s. Abb. 1). Zur Durchführung der Angiographie wurden die Tiere zu Beginn mit einem Gemisch aus Xylazinhydrochlorid (Rompun® 2%) und Ketaminhydrochlorid (Ketavet®) i.m, im weiteren Verlauf i.v. analgosediert. Die Spontanatmung war erhalten. In die rechte Arteria femoralis wurde mikrochirurgisch eine 4-French Angiographieschleuse platziert. Unter Bildwandlerkontrolle erfolgte hierüber die Platzierung eines Mikrokatheters (Tracker 18, Target Therapeutics, Fremont, California, USA) in den Aortenbogen. Das vertebrobasiläre Stromgebiet wurde durch manuelle Injektion von 1-2 ml Ultravist® 300 (Schering AG, Berlin, Deutschland) in DSA-Technik dargestellt. Die Angiographie erfolgte bei den Kaninchen am Multidiagnost 4 Myelo unter gleichen Bedingungen (Philips medical, Niederlande).

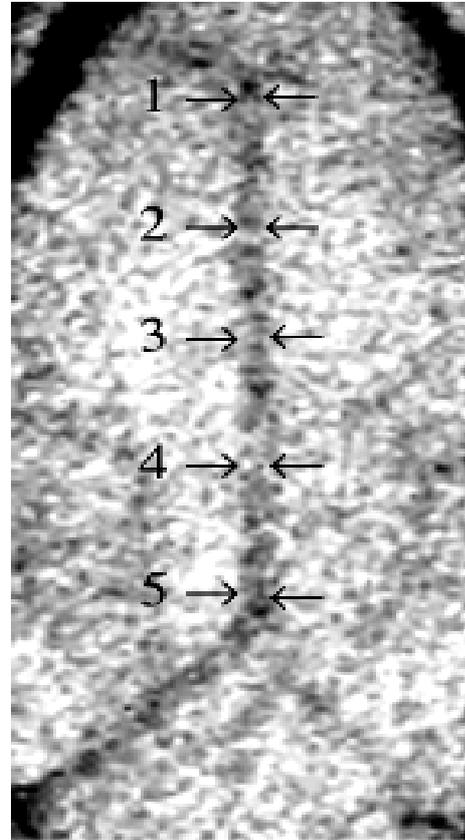
Zur Ermittlung des angiographischen Vasospasmusgrades wurden die Durchmesser an den markierten Stellen 1-5 (s. Abb. 1) bei jedem Kaninchen bestimmt und der Mittelwert berechnet. Die so bei jeweils 10 Kaninchen prä- bzw. post-SAB ermittelten Werte wurden nochmals zu einem Mittelwert und der Standardabweichung von diesem Mittelwert zusammengefaßt. Der so berechnete Wert der prä-SAB Messung wurde 100 Prozent gleichgesetzt, der berechnete Wert der post-SAB Messung dazu prozentual in Relation gesetzt. Der Vasospasmusgrad ergibt sich dann aus der Gleichung:

$$\text{ZVS (in \%)} = (1 - (\text{MW}_{\text{post-SAB}} / \text{MW}_{\text{prä-SAB}})) \times 100\%.$$

prä SAB



7 Tage post SAB



**Abbildung 1:** Exemplarische Darstellung der Ermittlung des angiographischen Vasospasmusgrades in Prozent der Arteria basilaris 2 Tage vor (prä-SAB) und 7 Tage nach induzierter SAB (post-SAB) am Kaninchen durch Ausmessen des Gefäßdurchmessers an je fünf korrespondierenden Stellen, Berechnung des Mittelwertes pro Kaninchen. Vergleich der Mittelwerte für alle Messungen prä- und post-SAB. Die Berechnung des Vasospasmusgrades (ZVS) erfolgte durch die Gleichung  $ZVS \text{ (in \%)} = (1 - (\text{Mittelwert}_{\text{post}} / \text{Mittelwert}_{\text{prä}})) \times 100\%$ .

### 2.1.3 Meßprotokoll

Die Narkose der Tiere wurde mit Xylazinhydrochlorid (Rompun<sup>®</sup> 2%) und Ketaminhydrochlorid (Ketavet<sup>®</sup>) (3 ml Rompun/Ketavet/NaCl-Lösung 1:1:1) intramuskulär eingeleitet und mit 1,5 – 2 ml/h dieses Gemischs über einen Perfusor intravenös fortgeführt. Die Tiere wurden für die Messungen tracheotomiert, darüber intubiert und maschinell beatmet (Servo 900C). Die Beatmung erfolgte bei einem FiO<sub>2</sub>% von 40 - 50%. Die Beatmungsparameter wurden über eine druckkontrollierte Beatmung dahingehend modifiziert, daß Messungen zunächst unter Normokapnie (paCO<sub>2</sub> ≈ 40 mm Hg), später bei paCO<sub>2</sub>-Werten zwischen 30 - 45 mm Hg erfolgen konnten, wobei der paCO<sub>2</sub>-Wert zunächst auf 45 mmHg angehoben, dann auf 30 mmHg gesenkt und zuletzt wieder auf 40 mmHg angehoben wurde (CO<sub>2</sub>-Test). Bei den Tieren der Kontroll- und der Früh-SAB-Gruppe wurde die rechte, in der Spät-SAB-Gruppe die linke Arteria femoralis kanüliert, da in der Spät-SAB-Gruppe über die rechte Arteria femoralis die Angiographien durchgeführt wurden. Ein venöser Zugang erfolgte in die rechte Ohrtrandvene. Die Körpertemperatur der Tiere wurde kontinuierlich rektal gemessen und mit einem Heizkissen im Normbereich gehalten. Die Tiere wurden in Bauchlage in einen Stereotaxierahmen eingespannt. Die Kraniotomie erfolgte rechts okzipital auf einer Fläche von ca. 1,5 x 1,5 cm. Als Orientierung diente die Mittellinie und die Protuberantia occipitalis externa bzw. das Tentorium und die Falx. Die Dura wurde eröffnet. Für die CO<sub>2</sub>-Reaktivitätsmessungen wurde die Sauerstoffsonde (Clark-Typ, Licox<sup>®</sup>) platziert. Die Mikrolichtleitersonde wurde, nachdem beide Sonden am Stereotaxierahmen befestigt waren, auf den okzipitalen freiliegenden Kortex gerichtet. Vor den Messungen zur CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde der Kortex unter Normokapnie (paCO<sub>2</sub> ≈ 40mmHg) mit der Mikrolichtleitersonde abgescannt.

Neben der kontinuierlichen Aufzeichnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der rektalen Körpertemperatur (Hewlett Packard-Überwachungsmonitor) erfolgten in den Gruppen die Messungen wie nachstehend zusammengefaßt:

	<b>Kontroll- gruppe</b> n= 10	<b>Früh-SAB- Gruppe</b> n=10	<b>Spät-SAB- Gruppe</b> n=10
Digitale Subtraktions- Angiographie ( <b>DSA</b> )	keine Angiographie	keine Angiographie	- 2 Tage vor Induktion der SAB ( <b>Ausgangsangiographie</b> ) - 7 Tage nach Induktion der SAB
Mikrolichtleiter- spektrophotometer <b>EMPHO® II</b> <i>okzipital auf dem Kortex</i>	intrakapilläre Sauerstoffsättigung (SO <sub>2</sub> )	SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>
<b>Licox®</b> pO <sub>2</sub> Meßkanal <i>okzipital im Kortex</i>	Gewebesauerstoff- partialdruck (ptiO <sub>2</sub> )	ptiO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>

**Tabelle 3:** Übersicht der durchgeführten Messungen in der Kontrollgruppe, der Früh-SAB-Gruppe und der Spät-SAB-Gruppe

## **2.2 Meßmethoden zur Erfassung der zerebralen Durchblutung**

### **2.2.1 Mikrolichtleiterspektrophotometrie mit dem EMPHO® II**

Das Erlanger Mikrolichtleiterspektrophotometer (EMPHO® II) wurde 1989 von Frank et al. (50) vorgestellt und seither bei Untersuchungen an Patienten und in Tierexperimenten erfolgreich eingesetzt. Die Zuverlässigkeit des Gerätes und des Verfahrens wurden durch verschiedene Arbeitsgruppen nachgewiesen (4, 37, 50, 64, 70, 71, 81, 128).

Die Mikrolichtleiterspektrophotometrie ist eine nichtinvasive Methode, welche in vivo „real time“-Veränderungen des intrakapillären Blutvolumens und der Sauerstoffsättigung eines Organs aufzeigt und somit auch indirekt geringe Veränderungen der Hirnrindendurchblutung messen kann. Das Meßsystem nutzt dabei die Eigenschaften des sichtbaren Lichtes und die spezifischen Absorptionseigenschaften des zu untersuchenden Gewebes bis in eine Tiefe von 250µm aus. Die Meßeinheit ermöglicht eine schnelle Reflexionsspektrophotometrie in kleinen Gewebevolumina an sich bewegenden Organoberflächen durch Aufzeichnung von ca. 100 Spektren pro Sekunde. Ein online-Monitoring ist durch die Echtzeit-Darstellung auf dem Bildschirm eines integrierten Rechners möglich, der eine offline-Weiterverarbeitung auf einem externen Rechner gestattet.

Das EMPHO® II besteht, in der Reihenfolge des Signalweges aufgelistet, aus der Lichtquelle, dem Mikrolichtwellenleiter, der Aufnahmeeinheit und dem Rechnersystem. Das Licht einer Xenon-Hochdrucklampe wird über ein Linsensystem auf die Eintrittsebene der Sendefaser des Lichtleiters fokussiert und durch den flexiblen Lichtwellenleiter geleitet. Der vom Gewebe zurück gestreute Lichtanteil wird über 6 zirkulär um den Sendelichtleiter angeordnete Lichtleiterfasern zum Empfangsteil geleitet. Die Sendefaser und die 6 sie umgebenden Empfangsfasern haben jeweils einen Durchmesser von 70µm und stellen zusammengenommen den Mikrolichtwellenleiter dar. Die Fasern sind von einem flexiblen Kunststoffschlauch umhüllt und in eine Edelhülse mit einem Außendurchmesser von 1,6mm eingepaßt. Die Gesamtlänge des Lichtleiters beträgt 250 cm. Die Empfangsfasern übertragen das vom Gewebe reflektierte Licht auf eine rotierende Interferenz-Verlaufsfilterscheibe, die je nach Drehwinkel Licht einer bestimmten Wellenlänge im Bereich von 502-628 nm durchläßt. Mit einer Dekodierscheibe kann pro Umdrehung ein Spektrum von 64 definierten Wellenlängen aufgenommen werden. Maximal ergeben sich 100 Spektren pro Sekunde. Das monochromatische Licht wird über einen flüssigen Lichtleiter auf einen Photomultiplier übertragen, der zur Messung der Lichtintensität bei den einzelnen Wellenlängen dient. Über einen Verstärker wird das Signal an einen Analog/Digital

(A/D)-Wandler und dann direkt zur Recheneinheit weitergegeben. Vor jeder Messung werden ein Hellspektrum (sog. Weißstandard) an einem Spiegel und ein Dunkelspektrum aufgenommen, mit deren Hilfe die aus dem Gewebe ermittelten Rohspektren in korrigierte Spektren umgerechnet werden.

Die Meßdaten werden auf einem IBM-kompatiblen Mikrocomputer (Typ Intel 80486) mit einem dazugehörigen LCD-Bildschirm weiterverarbeitet. Über die herstellereigene Benutzersoftware EMPHO-OFFLINE<sup>®</sup> Version 1,0 wird eine Artefaktbereinigung der Meßwerte vorgenommen. Eine Übertragung in das Programm Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>™</sup> Version 5,0 ist möglich. Das Auswertungsprogramm ermöglicht auf der Basis der Kubelka-Munk-Theorie, eines iterativen Farbmischverfahrens (90), über komplexe mathematische Formeln (37, 85) die absolute Bestimmung des intrakapillären Sauerstoffgehalts des Hämoglobins (SO<sub>2</sub>%). Eine Untersuchung sehr kleiner Gewebsareale der obersten Schichten der Hirnrinde wird durch den kleinen Durchmesser der Fasern und die geschätzte Eindringtiefe des Lichtes von ca. 250µm erlaubt. Bei ruhender Sonde werden bei einem mittleren Kapillarabstand von 40µm in der Hirnrinde nur wenige Kapillaren erfaßt. Ein artefaktfreies Abscannen eines bestimmten Kortexareals ist deshalb notwendig und aufgrund der hohen Aufnahme Frequenz des Gerätes in kurzer Zeit möglich. Die Meßsonde wird dabei ohne Druckausübung über die Gehirnoberfläche geführt, wobei sich zwischen Hirngewebe und Sonde ein Flüssigkeitsfilm, in der Regel physiologische Kochsalzlösung, befindet. Eine Kompression der Kortexoberfläche durch die Sonde läßt sich durch die real-time Darstellung der SO<sub>2</sub>-Werte erkennen und damit auch verhindern: Sie führt zu einer Ischämie mit einem Abfall der SO<sub>2</sub>-Werte. Nach Aufhebung der Kompression kommt es zu einer sprunghaften Zunahme der SO<sub>2</sub>-Werte. Dies kann als reaktive Hyperämie gedeutet werden. Nach kurzer Zeit kehrt dann der SO<sub>2</sub>-Wert auf seinen Ausgangswert zurück.

### 2.2.2 Gewebsoxymetrie mit dem Licox<sup>®</sup>

Das Licox<sup>®</sup> Meßgerät (GMS mbH, Kiel-Mielkendorf) wurde zur quantitativen Messung der Sauerstoffsättigung in verschiedenen Geweben, Körperflüssigkeiten und Zellkulturen entwickelt. Es besteht aus einem Meßkanal bzw. einer Aufzeichnungseinheit, einer Mikrokathetersonde zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks und einer Temperatursonde zur Bestimmung der Gewebstemperatur. Eine kontinuierliche Dokumentation der Gewebssauerstoffpartialdrucke erfolgt über die spezielle Aufzeichnungseinheit. Mit einer vom Hersteller mitgelieferten Licox<sup>®</sup>-Datendokumentation ist eine Weiterverarbeitung auf einem externen Personalcomputer möglich (22, 30, 31). Die Methode der O<sub>2</sub>-Polarographie in wäßrigen Elektrolytlösungen basiert auf dem System eines galvanischen Elements. O<sub>2</sub> wird in minimalen Mengen an einer messenden Kathode aus Gold-, Platin- oder Silber über H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu Hydroxylionen reduziert. Als Anode kommen schwer polarisierbare Elektrodenanordnungen wie z.B. Ag/AgCl-Elektroden in einem Milieu konstanter Chloridionenaktivität in Frage. Das Meßprinzip besteht in einer Strommessung an einer polarographischen O<sub>2</sub>-Sonde, in diesem Fall in einer modifizierten Clark-Elektrode, und Spannungsmessungen an einem NiCr/Ni-Thermoelement. Bei den sog. Clark-Typ-Sensoren liegt die polarographische Anode mit der O<sub>2</sub>-sensitiven Kathode in einem gemeinsamen Elektrolytraum, der vom Meßobjekt von einer O<sub>2</sub>-durchlässigen, jedoch für Ionen undurchlässigen Membran getrennt ist (22). Der Meßstromkreis befindet sich somit im Sensorinneren, was eine geringe Störanfälligkeit gewährleistet. Der Licox<sup>®</sup>-pO<sub>2</sub> Meßkanal kalkuliert kontinuierlich den ptiO<sub>2</sub> in periodischen Abständen von zwei Sekunden, so daß auch bei schnellen ptiO<sub>2</sub>-Änderungen immer aktualisierte Meßwerte vorliegen. Die Kalibration der Meßeinheit kann durch ein Kalibrationskammermodul oder durch numerische Eingabe von Zahlenwerten an einem Kodierschalter, wie bei den Messungen erfolgt, durchgeführt werden (30, 31). Durch den direkten Kontakt zwischen einer flexiblen Licox<sup>®</sup>-CMP Sauerstoffsonde (CMP = Catheter pO<sub>2</sub> micro probe) und dem biologischen Material werden die Meßdaten ermittelt. Es handelt sich bei der Sonde um eine polarographische Clark-Sauerstoffsonde mit einem Durchmesser von 0,5 mm (C1.R). Die genaue Aufzeichnung der ptiO<sub>2</sub>-Werte wird durch eine permanente Kompensation des thermalen ptiO<sub>2</sub>-Drifts erzeugt. Die online Kompensation dieses ptiO<sub>2</sub>-Thermaldrifts wird durch eine Mikrothermosonde (Durchmesser 0,5 mm) (K-type thermo Verbindung) gewährleistet.

### 2.1.4 Datenauswertung

Die Körpertemperatur (Tk), arterieller Blutdruck (AP systolisch/diastolisch, MABP) und die Gewebssauerstoffpartialdrucke (ptiO<sub>2</sub>) wurden kontinuierlich über einen PC mit speziell dafür angefertigter Software aufgezeichnet. Die so ermittelten Daten konnten in MS<sup>®</sup> Excel<sup>™</sup> übernommen und weiter bearbeitet werden. Der arterielle O<sub>2</sub>-und CO<sub>2</sub>-Partialdruck und der pH-Wert des arteriellen Blutes wurden protokolliert (paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, pH). Die mit dem EMPHO<sup>®</sup> II ermittelten SO<sub>2</sub>-Meßwerte wurden nach Eliminierung von Artefakten im offline-Auswertungsprogramm in MS<sup>®</sup> Excel<sup>™</sup> zu Histogrammen zusammengetragen und anschließend zusammengefaßt (sog. gepoolte Histogramme). Folgende Parameter wurden rechnerisch ermittelt:

1. Der **Mittelwert (MW)**, der **Median (M)** und die **Standardabweichung (SD)** für die SO<sub>2</sub>-Verteilung als Ausdruck der Kapillardurchblutung der okzipitalen Großhirnrinde.
2. Der **Variationskoeffizient SO<sub>2</sub> (VK-SO<sub>2</sub>)** als Ausdruck für die Heterogenität der Perfusion im untersuchten Kapillarbett. Der Variationskoeffizient errechnet sich aus  $(SD/MW) \times 100\%$  (124).
3. Die relative Häufigkeit des Auftretens von **kritisch niedrigen Meßwerten für die intrakapilläre Sauerstoffoxygenierung** (SO<sub>2</sub>% < 25%) als Schwellenwert einer Anoxie im venösen Mischblut, entsprechend einem pO<sub>2</sub> von ca. 10-12 mmHg.
4. **MW** und **SD** für die ptiO<sub>2</sub>-Werte und für alle übrigen Meßparameter.

Die ermittelten Werte wurden wie folgt verglichen:

- Vergleich von SO<sub>2</sub> und ptiO<sub>2</sub> zwischen Kontrollgruppe, Früh-SAB-Gruppe und Spät-SAB-Gruppe (bei annähernd konstantem paCO<sub>2</sub> ≈ 40 mmHg)
- Beziehung zwischen dem ermittelten Vasospasmusgrad und der SO<sub>2</sub> bzw. ptiO<sub>2</sub> im Sinne einer Korrelations-Regressionsanalyse (bei annähernd konstantem paCO<sub>2</sub> ≈ 40 mmHg) in der Spät-SAB-Gruppe
- Beziehung zwischen paCO<sub>2</sub> und SO<sub>2</sub> im Sinne einer Korrelations-Regressionsanalyse für jedes Tier in jeder Gruppe (CO<sub>2</sub>-Test)

Die mit dem EMPHO<sup>®</sup> II ermittelten Einzelwerte wurden zu Histogrammen zusammengetragen. Histogramme, die unter gleichen Bedingungen ermittelt wurden, konnten anschließend zusammengefaßt (sog. gepoolte Histogramme) und den unter anderen Versuchsbedingungen ermittelten Histogrammen gegenübergestellt werden.

Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben unterschiedlicher Varianzen. Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde anhand der Regressionsgeraden, getrennt für an- und absteigende paCO<sub>2</sub>-Werte, ermittelt und mit den entsprechenden Regressionsgeraden der Oxygenierungsverlaufskurven verglichen. Die Korrelations-Regressionsanalyse wurde mittels ANOVA (= analysis of variance) in MS<sup>®</sup> Excel<sup>™</sup> vorgenommen. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  definiert. Die ermittelten Steigungen der Regressionsgeraden wurden miteinander verglichen: Bei positivem Quotienten der Steigungen der entsprechenden CO<sub>2</sub>- und SO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden folgt die SO<sub>2</sub>-Kurve dem ansteigenden bzw. abfallenden CO<sub>2</sub>-Verlauf. Im Idealfall beträgt der Quotient genau 1 bei parallelem Verlauf beider Kurven. Zeigte sich rechnerisch ein negativer Quotient, somit ein entgegengesetzter Kurvenverlauf, wird die zerebrovaskuläre Reaktivität als invers bezeichnet.

### 3 Ergebnisse am Kaninchen

#### 3.1 Physiologische Ausgangsparameter

In Bezug auf Alter und Körpergewicht bestanden zwischen den drei Gruppen Kontrolle, Früh-SAB und Spät-SAB keine signifikanten Unterschiede. Die venöse Hämoglobinkonzentration, der  $\text{paCO}_2$ , der pH-Wert sowie die rektale Körpertemperatur waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich, so daß ein Vergleich der drei Meßgruppen möglich war. In der Früh-SAB-Gruppe fiel der durchschnittliche venöse Hämatokritwert etwas niedriger, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu den anderen Gruppen aus. Da sich die durchschnittlichen Hämatokritwerte zwischen  $36,9 \pm 2,9$  und  $33,7 \pm 3,4$  im physiologischen Bereich befanden, wurde dieser Unterschied vernachlässigt. Alle anderen Parameter unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander.

	<b>Kontrolle</b> <b>n=10</b>	<b>Früh-SAB</b> <b>n=10</b>	<b>Spät-SAB</b> <b>n=10</b>
<b>Hb-Konzentration (g/dl)</b>	11,8 $\pm$ 1,1	11,2 $\pm$ 0,8	11,5 $\pm$ 1,3
<b>Hämatokritwert (Vol%)</b>	36,9 $\pm$ 2,9	33,7 $\pm$ 3,4	35,2 $\pm$ 3,8
<b>paCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	43,0 $\pm$ 3,1	41,5 $\pm$ 2,3	40,9 $\pm$ 2,4
<b>pH-Wert</b>	7,38 $\pm$ 0,07	7,35 $\pm$ 0,07	7,34 $\pm$ 0,09
<b>paO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	225,1 $\pm$ 23,5	209,0 $\pm$ 36,3	228,8 $\pm$ 24,5
<b>MABP (mmHg)</b>	80,8 $\pm$ 5,3	77,2 $\pm$ 5,7	81,4 $\pm$ 4,4
<b>rektale Temperatur (C°)</b>	38,0 $\pm$ 0,7	37,9 $\pm$ 0,6	38,1 $\pm$ 1,0

**Tabelle 4:** Das Verhalten der Atemgaspartialdrucke, des pH-Wertes, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes im arteriellen Blut sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (MABP) und der Rektaltemperatur der Kaninchen in der Kontrollgruppe, der Früh-SAB-Gruppe und der Spät-SAB-Gruppe, nsign ( $p > 0,05$ ).

### 3.2 Verhalten der intrakapillären Sauerstoffoxygenierung und des Gewebssauerstoffpartialdrucks in der Kontrollgruppe, der Früh-SAB-Gruppe und der Spät-SAB-Gruppe unter Normokapnie

In der **Kontroll-Gruppe** betrug der Mittelwert der  $ptiO_2$   $37,1 \pm 9,8$  mmHg, der Mittelwert der intrakapillären  $SO_2$   $68,0 \pm 4,4\%$ . Der Median der  $SO_2$ -Werte lag bei durchschnittlich  $69,0 \pm 4,9\%$ , der VK- $SO_2$  bei  $15,4 \pm 5,8$ . Es wurden keine kritischen  $SO_2$ -Werte  $<25\%$  gemessen.

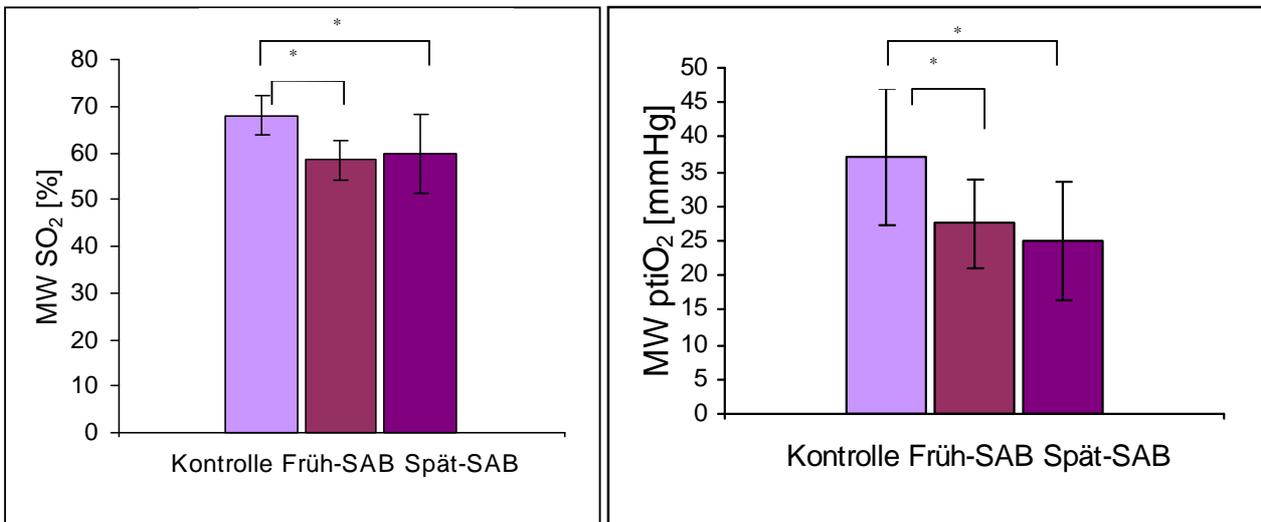
In der **Früh-SAB-Gruppe** war der Mittelwert der  $ptiO_2$ -Messungen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ( $37,1 \pm 9,8$  mmHg vs.  $27,6 \pm 8,2$  mmHg) (siehe Tab. 5). Der durchschnittliche Mittelwert der intrakapillären  $SO_2$  lag in der Früh-SAB-Gruppe bei  $58,5 \pm 4,2\%$ , der Median bei  $58,8 \pm 4,2\%$ . Auch die intrakapillären  $SO_2$ -Werte hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant abgenommen (siehe Tab. 5). Es wurde ein durchschnittlicher VK- $SO_2\%$  von  $19,2 \pm 7,1$  ermittelt. Kritisch niedrige  $SO_2$ -Werte wurden kaum gesehen.

In der **Spät-SAB-Gruppe** war der Gewebssauerstoffpartialdruck noch niedriger: Er betrug  $25,0 \pm 6,4$  mmHg. Dies entsprach einem signifikanten Abfall im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch nicht im Vergleich zur Früh-SAB-Gruppe. Der Mittelwert der intrakapillären  $SO_2$  betrug in der Spät-SAB Gruppe  $59,7 \pm 9,2\%$ , der Median  $58,9 \pm 10,6\%$ . Der Mittelwert war im Vergleich zur Kontrolle signifikant, zur Früh-SAB-Gruppe aber nicht signifikant verschieden. Der Variationskoeffizient lag bei  $17,1 \pm 9,5$ . Der Anteil kritisch niedriger  $SO_2$ -Werte war im Vergleich zur Früh-SAB-Gruppe signifikant höher, wurde jedoch insgesamt selten gesehen.

Die nachfolgende Tabelle Nr. 5 zeigt die Übersicht über die unter Normokapnie ermittelten  $SO_2$ - und  $ptiO_2$ -Werte in den drei Gruppen; Abbildung Nr. 2 liefert die entsprechende graphische Darstellung:

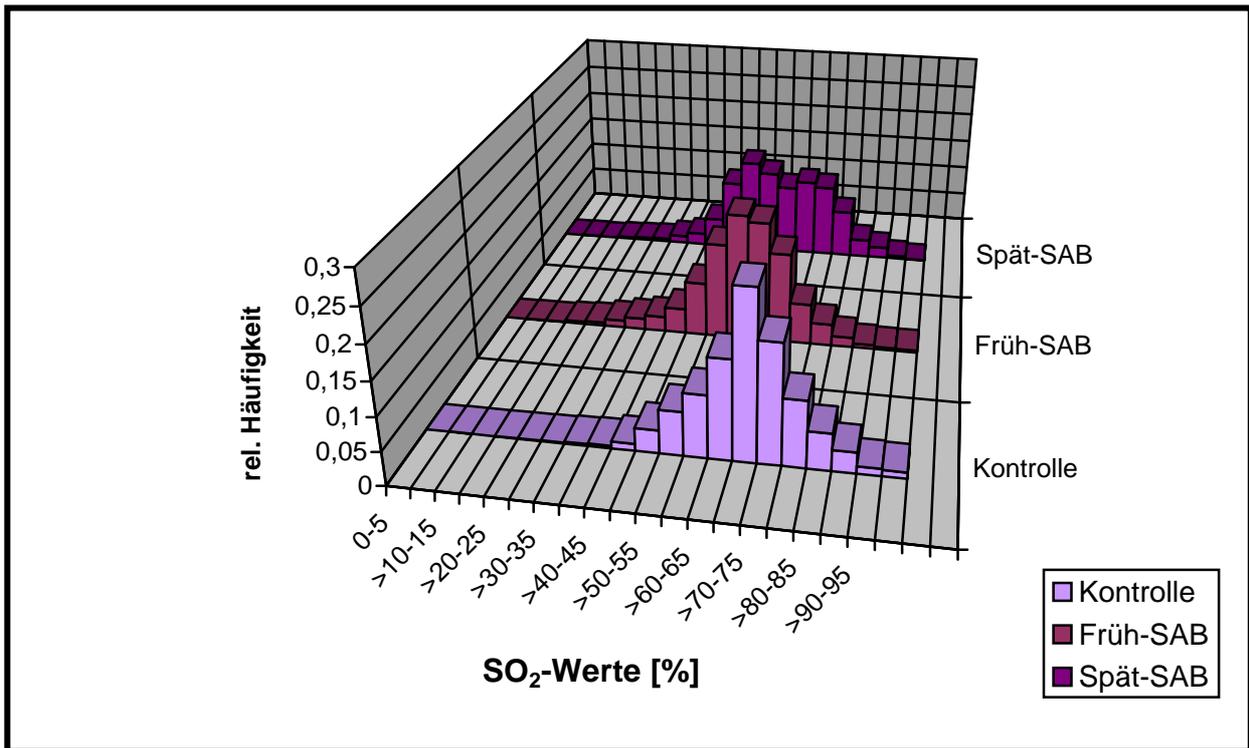
		<b>Kontrolle</b> n=10	<b>Früh-SAB</b> n=10	<b>Spät-SAB</b> n=10
<b>SO<sub>2</sub></b> [%]	<b>Median</b>	68,98 ± 4,88	58,84 ± 4,17	58,9±10,6
	<b>Mittelwert</b>	68,01± 4,35	58,47 ± 4,15*	59,7±9,2*
	<b>Variationskoeffizient</b>	15,4±5,8	19,2±7,1	17,1±9,5
	<b>Anteil krit. Werte &lt;25%</b>	0	0,01± 0,03	0,30 ± 0,70*§
<b>ptiO<sub>2</sub></b> [mmHg]	<b>Mittelwert</b>	37,1±9,8	27,6±8,2*	25,0±6,4*

**Tabelle 5:** Vergleich der Kontrolle, Früh-SAB, Spät-SAB bezüglich der auf dem okzipitalen Kortex ermittelten Meßwerte SO<sub>2</sub> und ptiO<sub>2</sub>. \*: signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (p<0,05); §: signifikanter Unterschied zur Früh-SAB-Gruppe (p<0,05)



**Abbildung 2:** Die intrakapilläre SO<sub>2</sub>-Sättigung (links) und der Gewebssauerstoffpartialdruck ptiO<sub>2</sub> (rechts) in der Kontrollgruppe, der Früh-SAB-Gruppe und Spät-SAB-Gruppe nach experimenteller SAB beim Kaninchen. Die Balken markieren die entsprechenden Standardabweichungen. \* sign (p<0,05).

Das kumulative Histogramm der intrakapillären  $\text{SO}_2$ -Werte zeigt in jeder Gruppe einen eingipfligen Verlauf. Die kumulativen Histogramme der  $\text{SO}_2$ -Werte der Früh-SAB-Gruppe und der Spät-SAB-Gruppe zeigten eine deutliche Linksverschiebung im Verhältnis zur Kontrollgruppe (siehe Abb. 3).



**Abbildung 3:** Kumulative Histogramme der intrakapillären  $\text{SO}_2$ -Werte der Kontroll-, Früh- und Spät-SAB-Gruppe mit Linksverschiebung der SAB-Histogramme zu niedrigeren  $\text{SO}_2$ -Werten.

### 3.3 Angiographischer zerebraler Vasospasmus und Verhältnis zu den Meßparametern

Die Darstellung des hinteren Kreislaufes gelang bei allen 10 Tieren in der Spät-SAB Gruppe sowohl 2 Tage vor als auch 7 Tage nach Induktion der SAB. Vor Induktion wurde ein durchschnittlicher angiographischer Gefäßdurchmesser der Arteria basilaris von  $0,71 \pm 0,08$  mm (0,58 - 0,85 mm) ermittelt. Bei allen Tieren der Spät-SAB-Gruppe wurde 7 Tage nach experimenteller SAB ein angiographischer Vasospasmus in der Arteria basilaris nachgewiesen. Dieser lag bei durchschnittlich  $27 \pm 9\%$  (14% - 41%) bei einem durchschnittlichen Gefäßdurchmesser von  $0,52 \pm 0,08$  mm (0,46mm - 0,73mm).

No	Messungen prä-SAB (Tag -2)						Messungen post-SAB (Tag 7)							
	D1	D2	D3	D4	D5	MW prä	D1	D2	D3	D4	D5	MW post		
1	0,72	0,67	0,63	0,70	0,64	0,67	0,42	0,43	0,42	0,55	0,46	0,46		
2	0,68	0,54	0,50	0,53	0,64	0,58	0,45	0,51	0,39	0,50	0,57	0,48		
3	0,86	0,81	0,88	0,86	0,84	0,85	0,46	0,54	0,42	0,48	0,58	0,50		
4	0,70	0,70	0,78	0,67	0,77	0,72	0,57	0,61	0,60	0,58	0,60	0,59		
5	0,64	0,76	0,70	0,63	0,70	0,69	0,50	0,53	0,44	0,44	0,50	0,48		
6	0,72	0,65	0,74	0,70	0,78	0,72	0,46	0,45	0,48	0,50	0,44	0,47		
7	0,70	0,65	0,67	0,71	0,67	0,68	0,49	0,50	0,45	0,50	0,43	0,47		
8	0,73	0,68	0,69	0,67	0,70	0,69	0,51	0,49	0,50	0,52	0,54	0,51		
9	0,83	0,77	0,92	0,91	0,83	0,85	0,83	0,66	0,72	0,62	0,83	0,73		
10	0,61	0,60	0,70	0,76	0,70	0,68	0,43	0,56	0,45	0,54	0,50	0,50		
<b>MW</b>	<b>gesamt prä-SAB</b>						<b>0,71</b>	<b>gesamt post-SAB</b>						<b>0,52</b>
<b>SD</b>	<b>gesamt prä-SAB</b>						<b>0,08</b>	<b>gesamt post-SAB</b>						<b>0,08</b>

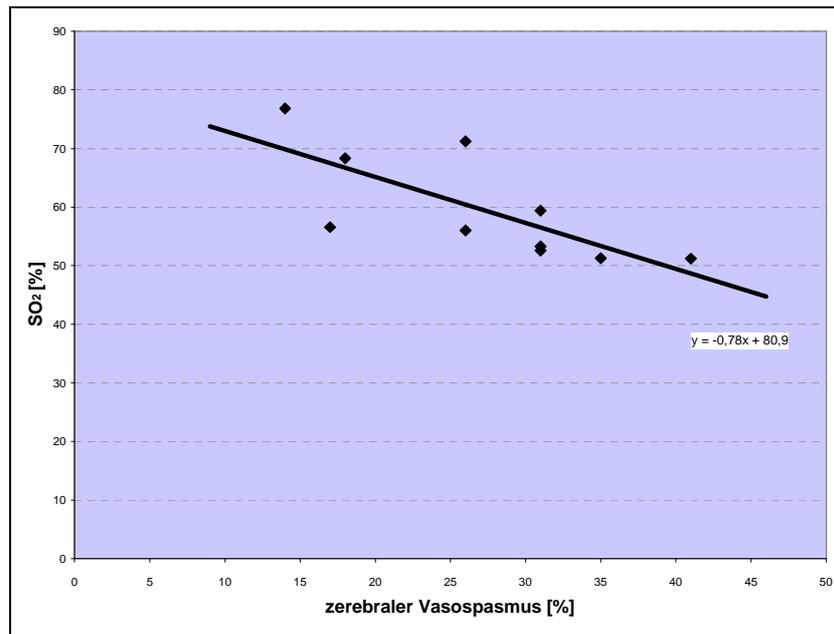
**Tabelle 6:** Messungen an den in Abb. 1 markierten Stellen 1-5 im zerebralen Angiogramm 2 Tage vor Induktion (prä-SAB) und 7 Tage nach Induktion (post-SAB) der SAB (Tag 0) in der Spät-SAB-Gruppe. Berechnung des Mittelwertes ( $MW_{\text{prä}}$  bzw.  $MW_{\text{post}}$ ) für jedes Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe ( $n=10$ ), Berechnung des Gesamtmittelwertes ( $MW_{\text{ges.}}$ ) und der Standardabweichung (SD) für die jeweilige Gruppe. Alle Angaben in mm.

No.	MW <sub>prä SAB</sub> [mm]	MW <sub>post SAB</sub> [mm]	VSP= (1-(MW <sub>post</sub> /MW <sub>prä</sub> )) x 100%
1	0,67	0,46	31%
2	0,58	0,48	17%
3	0,85	0,50	41%
4	0,72	0,59	18%
5	0,69	0,48	31%
6	0,72	0,47	35%
7	0,68	0,47	31%
8	0,69	0,51	26%
9	0,85	0,73	14%
10	0,68	0,50	26%
MW gesamt	<b>0,71</b>	<b>0,52</b>	<b>27%</b>
SD	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>	<b>9%</b>

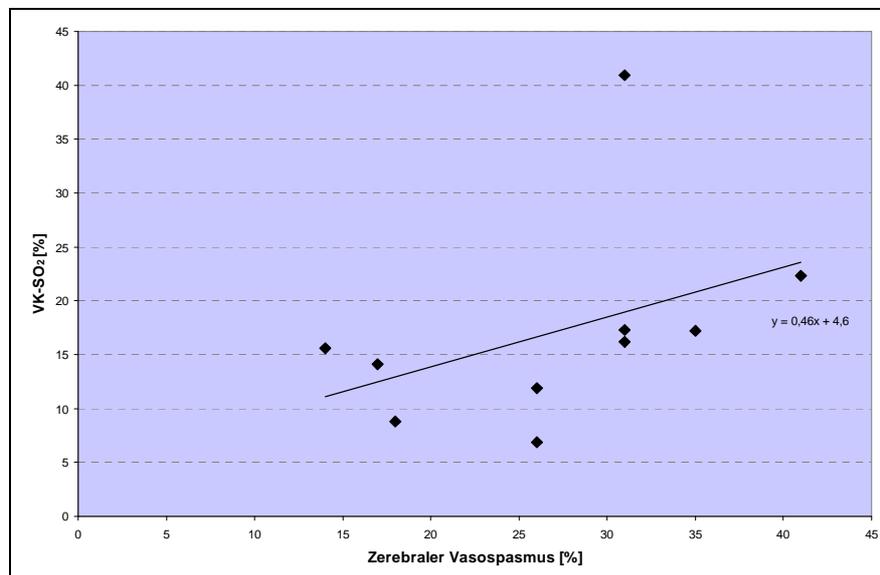
**Tabelle 7:** Berechnung des Vasospasmusgrades (VSP) in % für jedes Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe (n=10) sowie Mittelwert des Vasospasmusgrades für die gesamte Spät-SAB-Gruppe.

Die bei 10 Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe ermittelten intrakapillären SO<sub>2</sub>-Werte standen in signifikanter negativer Korrelation zur Ausprägung des zerebralen Vasospasmus der Arteria basilaris. Der multiple Korrelationskoeffizient betrug R=0,73, die lineare Regressionsgerade wurde mit  $y=-0,78x+80,9$  angegeben.

Die Heterogenität der Kapillardurchblutung nahm mit dem Grad des ZVS zu, sichtbar in einer Zunahme des Variationskoeffizienten (VK)-SO<sub>2</sub> bei zunehmendem Vasospasmus.

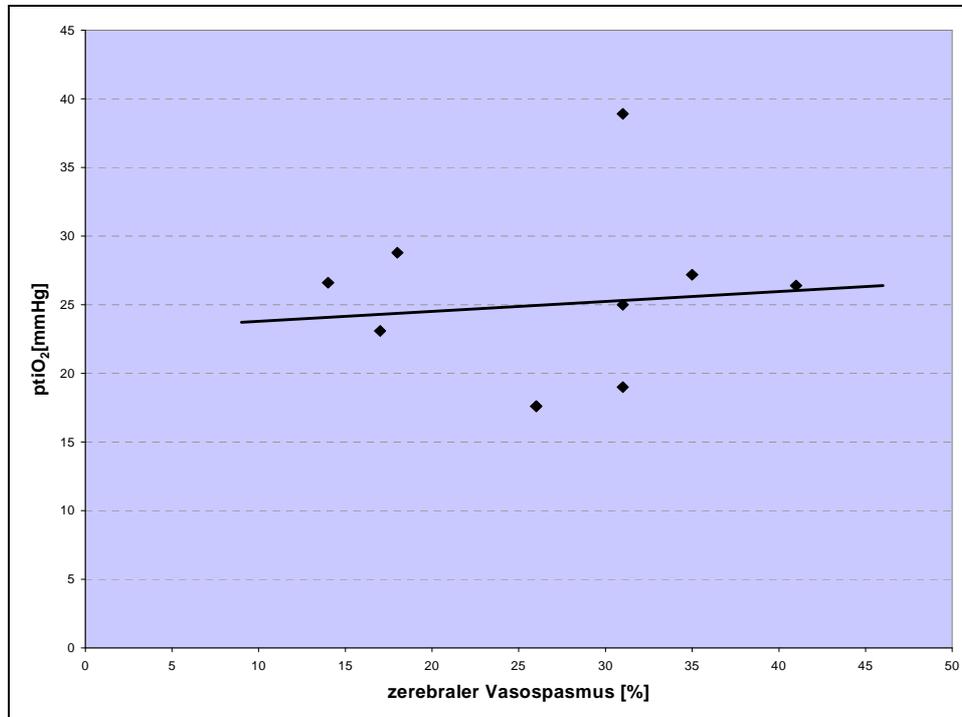


**Abbildung 4:** Scatterplotdiagramm mit Darstellung der linearen Regressionsgeraden für die intrakapillären  $SO_2$  ( $y=-0,78x+80,9$ ; Korrelationskoeffizient  $R=0,73$ ) im Verhältnis zur Ausprägung des zerebralen Vasospasmus 7 Tage nach experimentell erzeugter SAB bei  $n=10$  Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe.



**Abbildung 5:** Scatterplotdiagramm mit Darstellung der linearen Regressionsgeraden für das Verhältnis des Variationskoeffizienten (VK)- $SO_2$  ( $y=0,46x+4,6$ , Korrelationskoeffizient  $R=0,42$ ) zur Ausprägung des zerebralen Vasospasmus 7 Tage nach experimentell erzeugter SAB bei  $n=10$  Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe.

Die ermittelten Gewebssauerstoffpartialdrücke ( $\text{ptiO}_2$ ) standen in keiner signifikanten Korrelation zum zerebralen Vasospasmus. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $R=0,1$ , die Gleichung der linearen Regressionsgeraden lautete  $y=0,07x+23,1$ .



**Abbildung 6:** Scatterplotdiagramm mit Darstellung der linearen Regressionsgeraden für das Verhältnis des Gewebssauerstoffpartialdrucks  $\text{ptiO}_2$  ( $y=0,07x+23,1$ ,  $R=0,1$ ) zur Ausprägung des zerebralen Vasospasmus 7 Tage nach experimentell erzeugter SAB bei  $n=10$  Kaninchen der Spät-SAB-Gruppe.

### 3.4 Zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität (ZVR)

#### 3.4.1 Physiologische Ausgangsparameter

Die physiologischen Ausgangsparameter stellten sich durchschnittlich wie folgt dar:

<b>Parameter</b>	<b>Kontroll- Gruppe n=10</b>	<b>Früh-SAB- Gruppe n=10</b>	<b>Spät-SAB- Gruppe n=10</b>
<b>paO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	229±34	269±42	269±42
<b>pH-Wert</b>	7,38±0,08	7,39±0,07	7,39±0,07
<b>MABP (mmHg)</b>	76,7±7,5	77,7±9,0	77,7±9,0
<b>rektale Temperatur (C°)</b>	37,7±0,4	38±0,6	38,0±0,6

**Tabelle 8:** Physiologische Ausgangsparameter in der Kontroll-, Früh- und Spät-SAB-Gruppe, nsign (p>0,05).

### 3.4.2 Kontrollgruppe

Vor Beginn der Messungen starben n=2 Kaninchen. Die Ergebnisse der CO<sub>2</sub>-Tests für die Kontrollgruppe (n=8) zeigt die folgende Tabelle:

Tier	CO <sub>2</sub> aufsteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> absteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>
1	0,06	0,02	0,01	-0,09	-0,04	-0,02
2	0,04	0,12	0,01	-0,07	-0,08	-0,05
3	0,03	0,06	0,07	-0,12	-0,11	-0,09
4	0,05	0,07	0,05	-0,08	-0,05	-0,07
5	0,06	0,12	0,06	-0,06	-0,08	-0,05
6	0,03	0,07	0,02	-0,05	-0,09	-0,09
7	0,12	0,05	0,01	-0,08	-0,08	-0,02
8	0,03	0,02	0,03	-0,05	-0,06	-0,06
<b>MW</b>	<b>0,05</b>	<b>0,06</b>	<b>0,03</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,06</b>

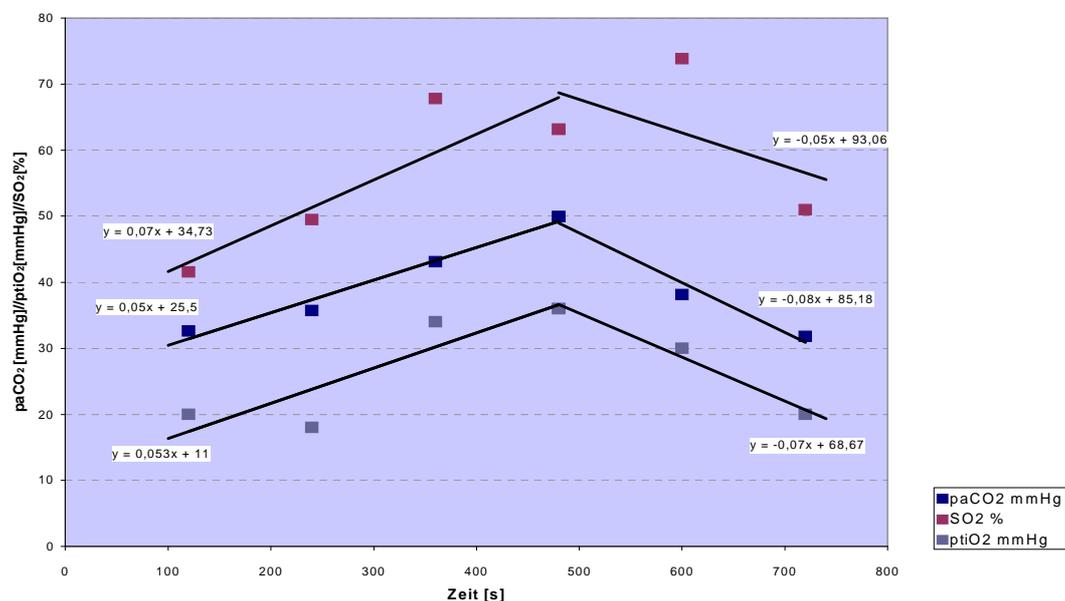
**Tabelle 9:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden der CO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>- und ptiO<sub>2</sub>-Werte für alle Tiere der Kontrollgruppe (n=8). In gelb die Steigungen für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte, in blau für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte. Der Mittelwert der Steigungen der Regressionsgeraden der jeweiligen Parameter ist in der letzten Zeile aufgeführt.

<b>Kontroll-Gruppe:</b>	<b>CO<sub>2</sub>-Anstieg</b>	<b>CO<sub>2</sub>-Abfall</b>
<b>intakte CVR</b>	100 %	100 %
<b>inverse CVR</b>	0 %	0 %
<b>MW der Quotienten der Steigungen der Regressionsgeraden SO<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub></b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>

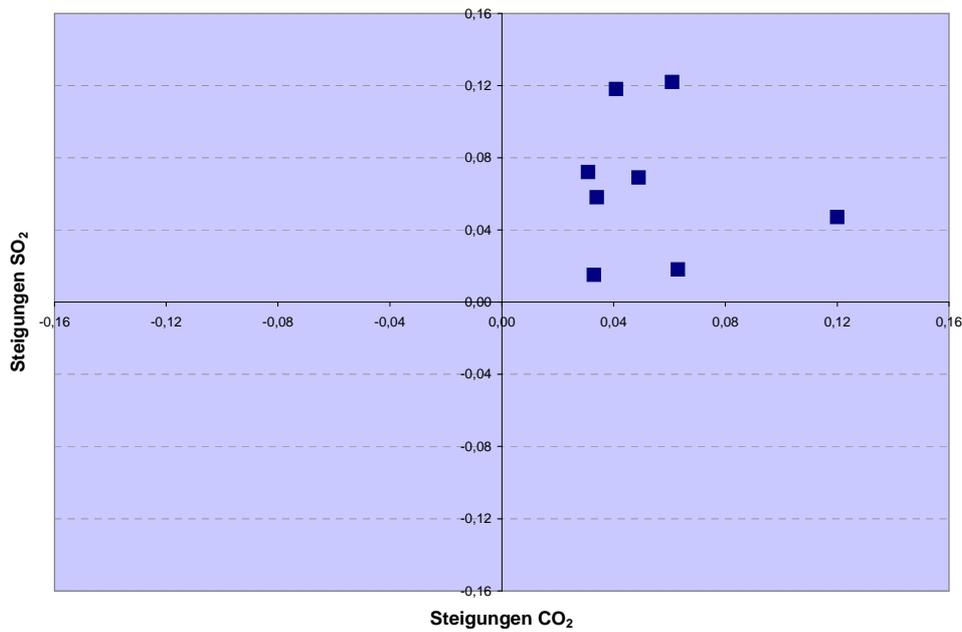
**Tabelle 10:** Übersicht über den prozentualen Anteil intakter bzw. inverser Reaktivitätsmuster in der Kontrollgruppe.

Im durchgeführten CO<sub>2</sub>-Test stiegen bei allen Tieren (n=8) die intrakapillären SO<sub>2</sub>-Werte unter Hyperkapnie an und fielen unter Hypokapnie ab. Exemplarisch wird eine Meßserie in Abb. 7 dargestellt. Eine positive Korrelation der CO<sub>2</sub>- und SO<sub>2</sub>-Werte wird durch die eingezeichneten linearen Regressionsgeraden veranschaulicht, die auf der Korrelations-Regressionsanalyse mittels ANOVA beruhen. Die Steigungen dieser Geraden in Bezug auf die Steigungen der Oxygenierung sind in einem weiteren Schaubild (Abb. 8 und 9) aufgetragen. Bei ansteigendem CO<sub>2</sub>-Wert und hierzu gleichsinnigem SO<sub>2</sub>-Verlauf, somit erhaltener zerebrovaskulärer Reaktivität, erscheinen alle Steigungen im rechten oberen Quadranten (Abb. 8), für die abfallenden CO<sub>2</sub>-Werte im linken unteren Quadranten (Abb. 9). Bei inverser Reaktivität, d.h., sinkender statt steigender SO<sub>2</sub>-Werte bei ansteigenden CO<sub>2</sub>-Werten, projizieren sich die Punkte in den rechten unteren Quadranten, bei steigenden statt sinkenden SO<sub>2</sub>-Werten bei sinkenden CO<sub>2</sub>-Werten projizieren sich die Punkte in den linken oberen Quadranten.

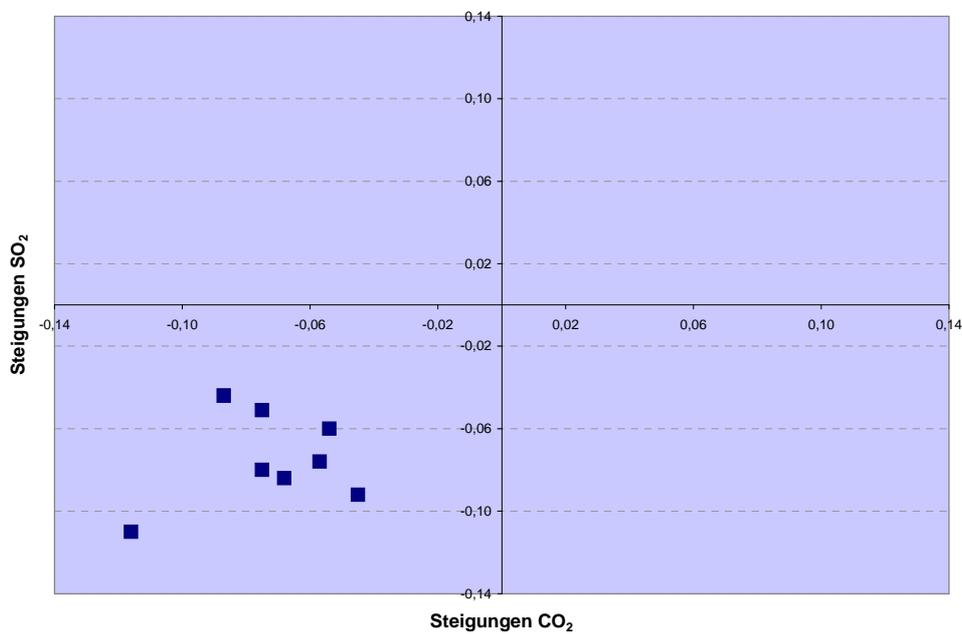
Die ptiO<sub>2</sub>-Werte steigen unter Hyperkapnie an und sinken unter Hypokapnie ab, die entsprechenden Regressionsgeraden laufen gleichsinnig mit den CO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden. Die nachfolgende Abbildung dient als exemplarische Darstellung.



**Abbildung 7:** Exemplarische Darstellung einer erhaltenen CO<sub>2</sub>-Reaktivität für aufsteigende und absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Kontrollgruppe. Darstellung der entsprechenden Regressionsgeraden.



**Abbildung 8:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Kontrollgruppe (n=8). Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im rechten oberen Quadranten abgebildet.



**Abbildung 9:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Kontrollgruppe (n=8). Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im linken unteren Quadranten abgebildet.

### 3.4.3 Früh-SAB Gruppe

Analog zur Kontroll-Gruppe sind die Ergebnisse des CO<sub>2</sub>-Tests der Früh-SAB-Gruppe in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Ein Tier wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da kein linearer Zusammenhang zwischen den Meßwerten sowohl für ansteigende als auch abfallende CO<sub>2</sub>-Werte bestand ( $F < F_{\text{krit}}$  im F-Test).

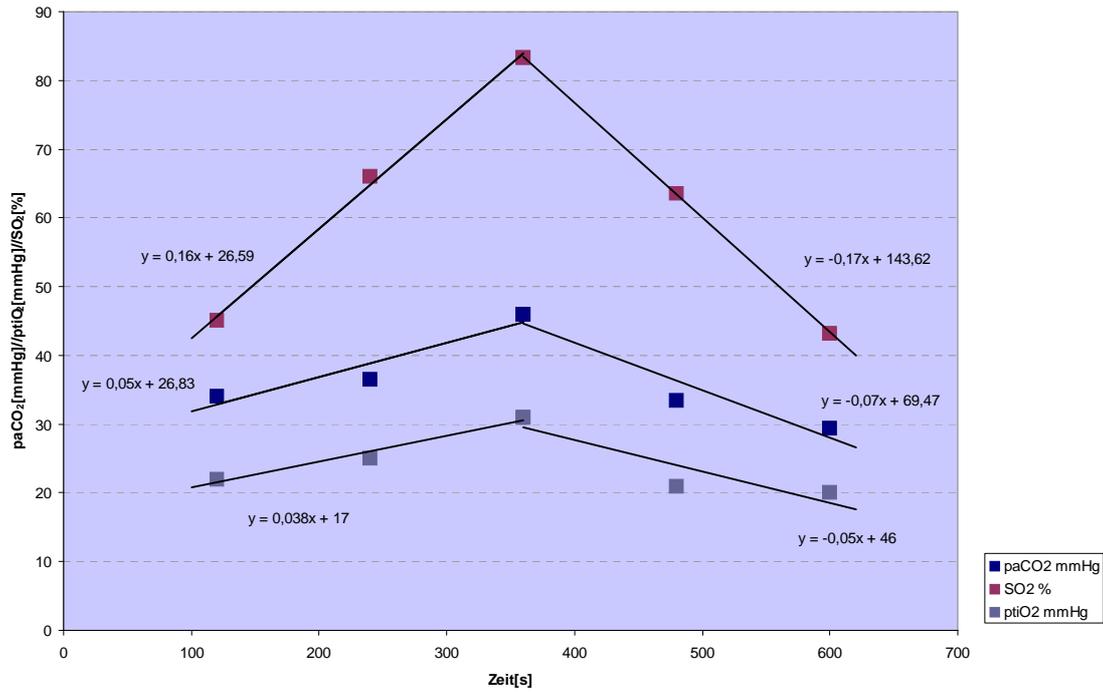
Tier	CO <sub>2</sub> aufsteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> absteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>
1	0,04	-0,02	-0,01	-0,04	0,01	0,002
2	0,05	0,05	-0,004	-0,04	-0,05	0,01
3	0,05	0,05	0,02	-0,06	-0,05	-0,02
4	F<Fkrit			F<Fkrit		
5	0,02	-0,04	0,005	-0,04	0,09	0,01
6	0,03	0,1	-0,02	-0,06	-0,06	-0,01
7	0,03	0	-0,03	-0,05	0,02	0,004
8	0,05	-0,04	0,02	-0,12	0,13	-0,15
9	0,05	0,16	0,04	-0,06	-0,16	-0,05
10	0,04	-0,01	0	-0,06	0,02	-0,05
MW	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,01</b>	<b>-0,03</b>

**Tabelle 11:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden der CO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>- und ptiO<sub>2</sub>-Werte für alle Tiere der Früh-SAB-Gruppe (n=10). In gelb die Steigungen für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte, in blau für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte.

Früh-SAB-Gruppe:	CO <sub>2</sub> -Anstieg	CO <sub>2</sub> -Abfall
intakte CVR	44 %	44 %
inverse CVR	56 %	56 %
MW der Quotienten der Steigungen der Regressionsgeraden SO <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub>	<b>0,75</b>	<b>0,17</b>

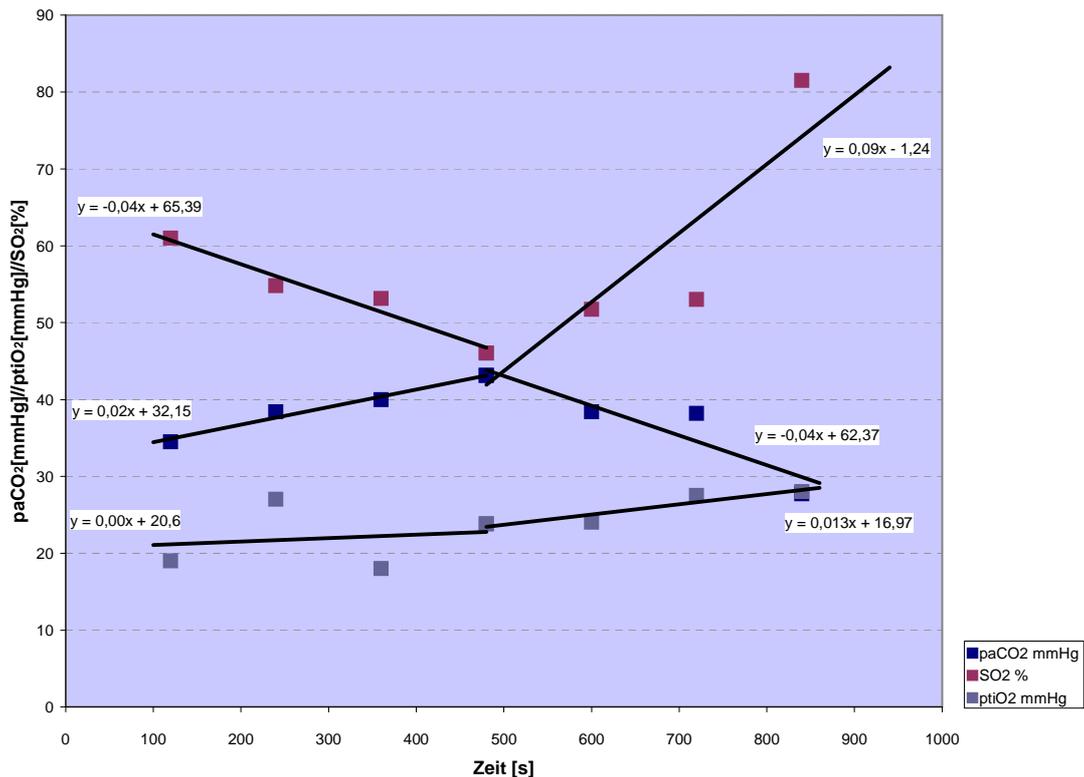
**Tabelle 12:** Übersicht über den prozentualen Anteil intakter bzw. inverser Reaktivitätsmuster in der Früh-SAB-Gruppe.

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigten sich in der Früh-SAB-Gruppe im durchgeführten CO<sub>2</sub>-Test unterschiedliche Reaktivitätsmuster. Bei ansteigenden CO<sub>2</sub>-Werten liegt in 44 % eine intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität vor, d.h., mit steigenden CO<sub>2</sub>-Werten kommt es zu einem Anstieg der SO<sub>2</sub>-Werte. Exemplarisch folgt die Darstellung einer entsprechenden Meßserie in Abbildung Nr. 10.



**Abbildung 10:** Beispiel einer erhaltenen CO<sub>2</sub>-Reaktivität für aufsteigende und absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Früh-SAB-Gruppe. Darstellung der entsprechenden Regressionsgeraden.

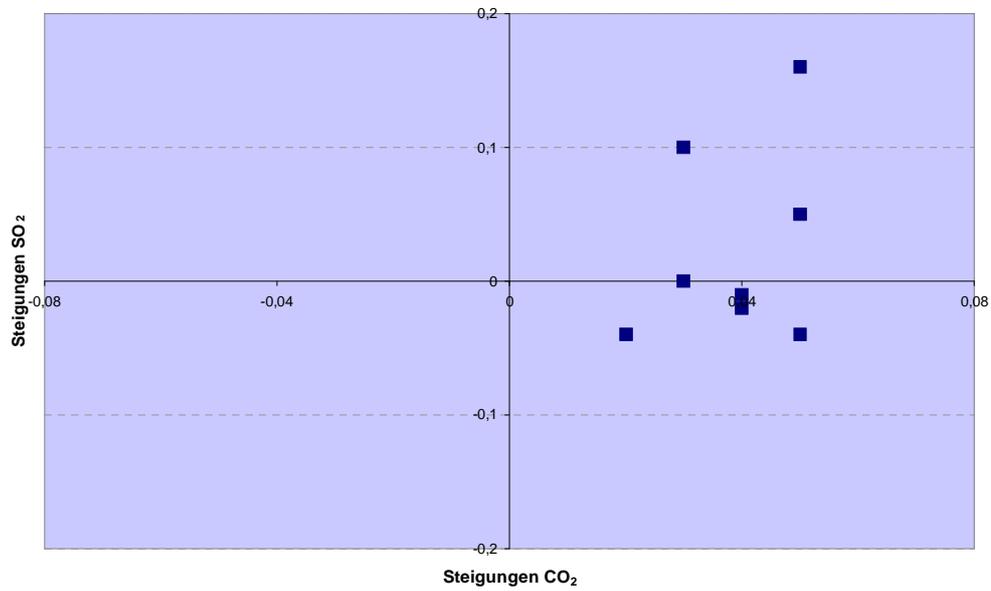
In 56 % kommt es bei ansteigenden CO<sub>2</sub>-Werten zu einem Abfall der SO<sub>2</sub>-Werte, so daß eine inverse zerebrovaskuläre Reaktivität vorliegt. Die nachfolgende Abbildung Nr. 11 zeigt eine entsprechende Meßserie.



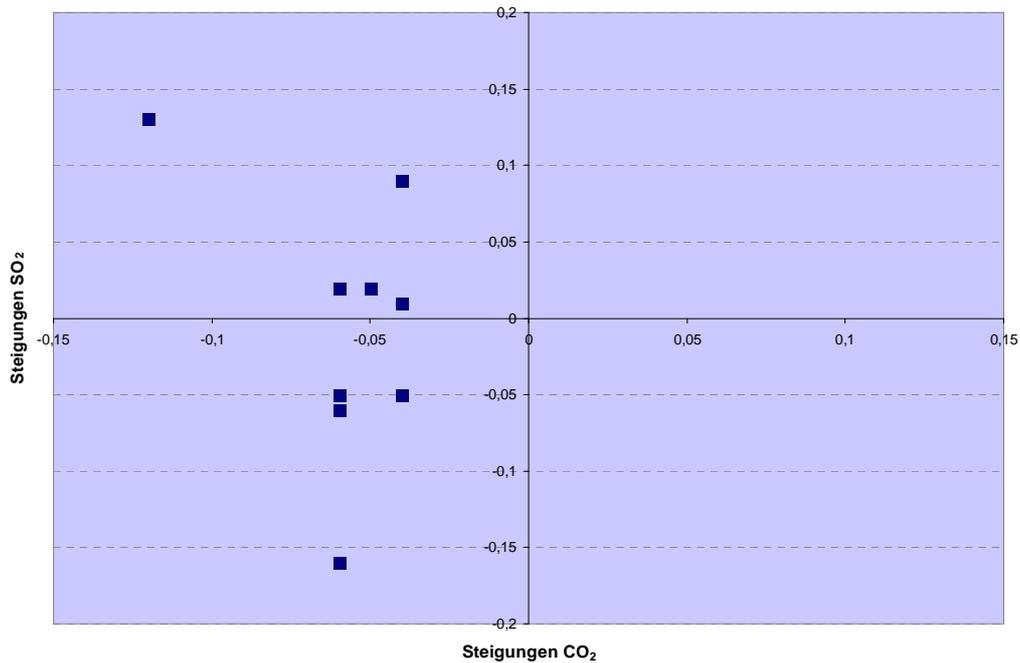
**Abbildung 11:** Beispiel einer inversen CO<sub>2</sub>-Reaktivität sowohl für aufsteigende als auch absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Früh-SAB-Gruppe. Darstellung der entsprechenden Regressionsgeraden.

Für die absteigenden CO<sub>2</sub>-Werte bestand in 44 % eine intakte, in 56 % eine inverse zerebrovaskuläre Reaktivität. In der Früh-SAB-Gruppe war das Vorliegen eines inversen Reaktivitätsmusters für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte immer gleichzeitig mit dem Vorliegen eines inversen Reaktivitätsmusters auch für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte verbunden (siehe Abbildung Nr. 11).

Analog zu der Auswertung bei den Kontrolltieren erfolgt auch hier eine separate Darstellung der Steigungen der linearen Regressionsgeraden für die CO<sub>2</sub>- und SO<sub>2</sub>-Werte. Intakte Reaktivitätsmuster sind analog zur Kontrollgruppe im rechten oberen Quadranten für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte (Abb. 12) sowie im linken unteren Quadranten für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte (Abb. 13) abgebildet. Inverse Reaktivitätsmuster sind im rechten unteren Quadranten in Abb. 12 für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte sowie im linken oberen Quadranten entsprechend für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in Abb. 13 dargestellt.



**Abbildung 12:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Früh-SAB-Gruppe. Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im rechten oberen Quadranten abgebildet (n=4). Bei n=5 Tieren liegen diese im rechten unteren Quadranten als Ausdruck eines inversen Reaktivitätsmusters.



**Abbildung 13:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Früh-SAB-Gruppe. Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im linken unteren Quadranten abgebildet (n=4). Bei n=5 Tieren liegen diese im linken oberen Quadranten als Ausdruck eines inversen Reaktivitätsmusters.

Die ptiO<sub>2</sub>-Werte in der Früh-SAB-Gruppe während des CO<sub>2</sub>-Tests sind im Gegensatz zur Kontrollgruppe sehr heterogen. In ca. 44% konnte ein gleichsinniger Verlauf der ptiO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden zu den CO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte dokumentiert werden, ebenso in ca. 44% ein gegensinniger Verlauf. Bei einem Tier wird die Steigung der ptiO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden mit „0“ errechnet. Für die absteigenden CO<sub>2</sub>-Werte liegt in ca. 55% ein gleichsinniger Verlauf der ptiO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden zu den CO<sub>2</sub>-Regressionsgeraden, in ca. 44% ein gegensinniger Verlauf vor.

### 3.4.3 Spät-SAB-Gruppe

Auch in der Spät-SAB-Gruppe wurde ein Tier von der Auswertung ausgeschlossen, da kein linearer Zusammenhang sowohl für die aufsteigenden als auch absteigenden CO<sub>2</sub>-Werte bestand (jeweils  $F < F_{\text{krit}}$  im F-Test). Die Ergebnisse des CO<sub>2</sub>-Tests zeigt die nachfolgende Tabelle:

Tier	CO <sub>2</sub> aufsteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> absteigend	SO <sub>2</sub>	ptiO <sub>2</sub>
1	0,04	0,05	0,04	-0,03	-0,04	-0,03
2	0,04	0,02	0,02	-0,07	-0,04	-0,02
3	0,03	-0,08	0,01	-0,07	0,14	-0,02
4	0,05	0,03	-0,01	-0,09	-0,05	-0,02
5	0,05	0,001	0,02	-0,1	-0,07	-0,01
6	0,01	0,07	-0,02	-0,05	0,04	-0,02
7	0,03	0,04	0,04	-0,04	-0,03	0,02
8	0,04	0,03	0,03	-0,09	-0,07	-0,05
9	F<Fkrit			F<Fkrit		
10	0,02	-0,07	0,02	-0,05	0,1	-0,03
MW	0,03	0,01	0,02	-0,07	-0,02	-0,02

**Tabelle 13:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden der CO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>- und ptiO<sub>2</sub>-Werte für alle Tiere der Spät-SAB-Gruppe (n=10). In gelb die Steigungen für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte, in blau für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte.

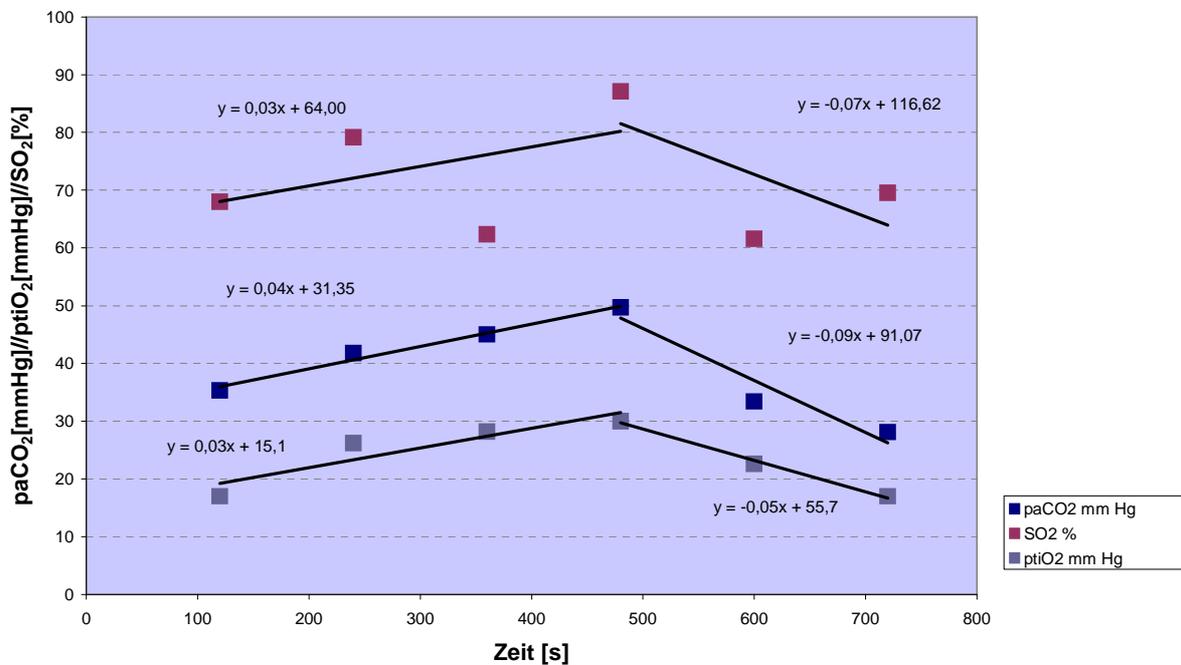
Spät-SAB-Gruppe:	CO <sub>2</sub> -Anstieg	CO <sub>2</sub> -Abfall
<b>intakte CVR</b>	78 %	67 (%)
<b>inverse CVR</b>	22 %	33 (%)
<b>MW der Quotienten der Steigungen der Regressionsgeraden SO<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub></b>	0,33	0,29

**Tabelle 14:** Übersicht über den prozentualen Anteil intakter bzw. inverser Reaktivitätsmuster in der Spät-SAB-Gruppe.

In dieser Gruppe wurden drei unterschiedliche Reaktivitätsmuster gesehen:

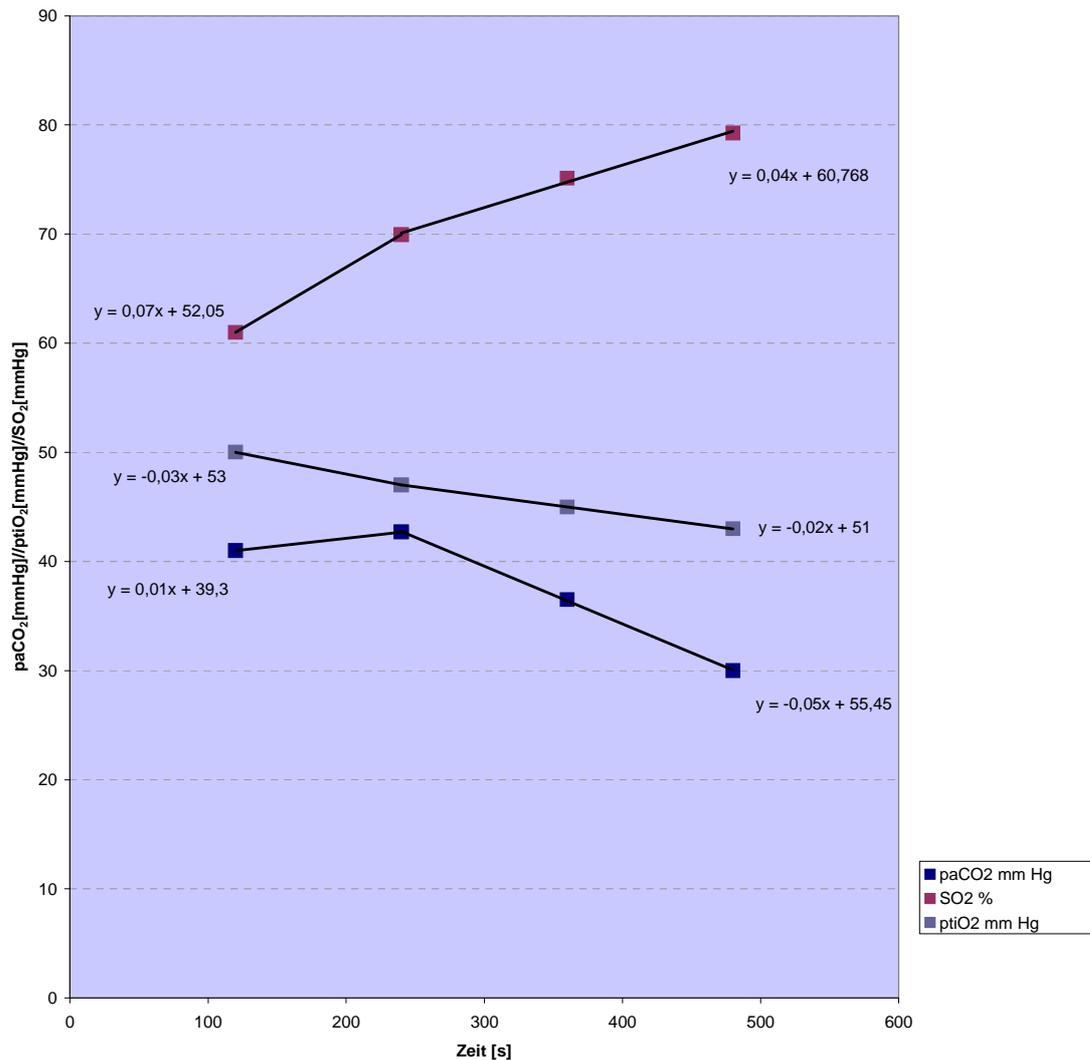
- 1) intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität für auf- und absteigende CO<sub>2</sub>-Werte (67 %).
- 2) intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität für aufsteigende, inverse CO<sub>2</sub>-Reaktivität für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte (11 %).
- 3) inverse CO<sub>2</sub>-Reaktivität für auf- und absteigende CO<sub>2</sub>-Werte (22 %).

In der nachfolgenden Abbildung wird exemplarisch für die oben erstgenannte, größte Untergruppe innerhalb der Spät-SAB-Gruppe, welche eine intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität sowohl für aufsteigende als auch absteigende CO<sub>2</sub>-Werte aufweist, eine Meßserie dargestellt:



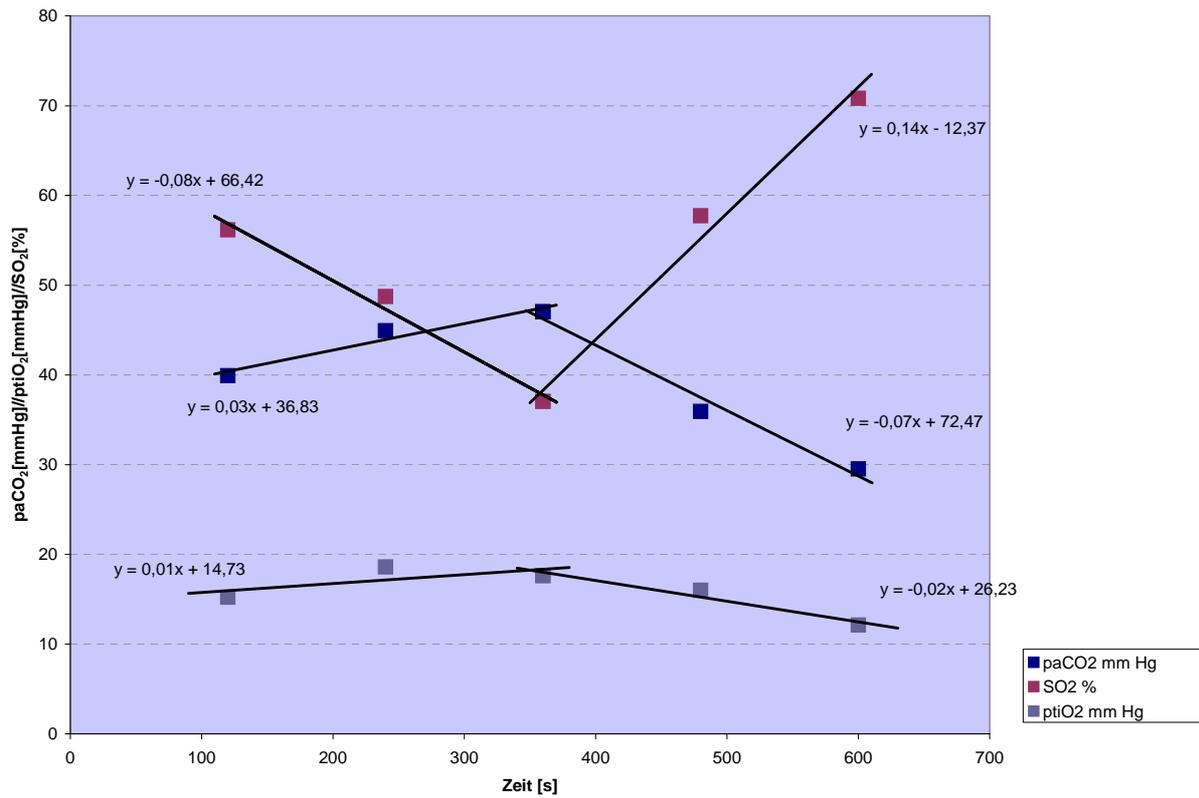
**Abbildung 14:** Intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität für auf- und absteigende CO<sub>2</sub>-Werte am Beispiel eines Kaninchens der Spät-SAB-Gruppe.

In einer weiteren Untergruppe wurden intakte Reaktivitätsmuster für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte, jedoch inverse Reaktivitätsmuster für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte im CO<sub>2</sub>-Test gesehen. Die nachfolgende Abbildung stellt eine entsprechende Meßserie dar:



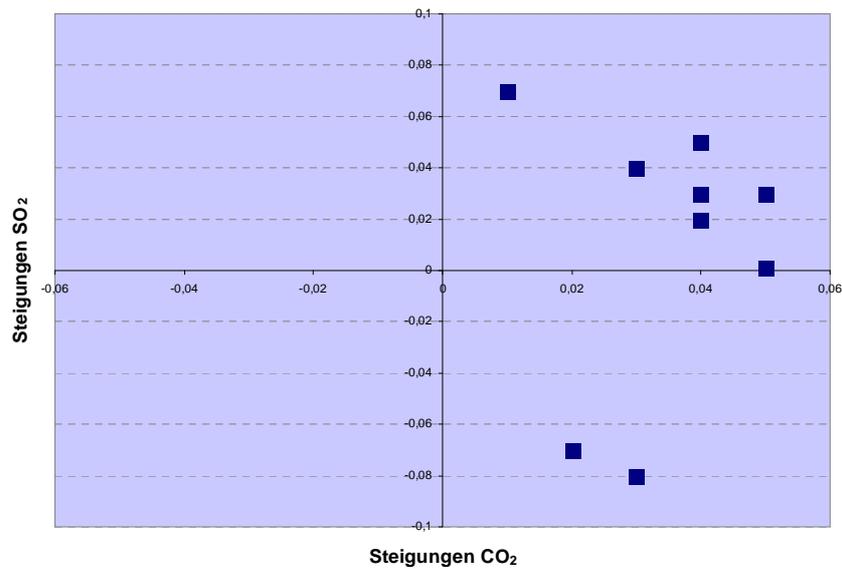
**Abbildung 15:** Intakte CO<sub>2</sub>-Reaktivität für aufsteigende, inverse CO<sub>2</sub>-Reaktivität für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte am Beispiel eines Kaninchens der Spät-SAB-Gruppe.

In der dritten Untergruppe sind sowohl die Reaktivitätsmuster für aufsteigende als auch für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte im CO<sub>2</sub>-Test als invers zu bewerten. Analog zu den beiden anderen Untergruppen innerhalb der Spät-SAB-Gruppe erfolgt auch hier nachstehend die Darstellung einer exemplarischen Meßserie dieser Untergruppe:

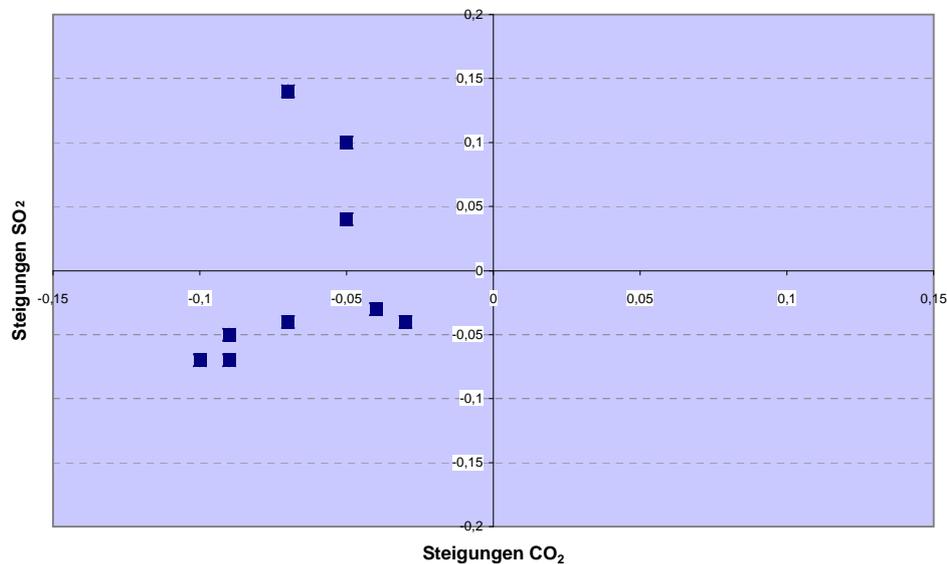


**Abbildung 16:** Inverse CO<sub>2</sub>-Reaktivität sowohl für auf- als auch absteigende CO<sub>2</sub>-Werte am Beispiel eines Kaninchens der Spät-SAB-Gruppe.

Die Steigungen der jeweiligen Regressionsgeraden wurden, wie bereits in der Kontrollgruppe und in der Früh-SAB-Gruppe, separat in einem Schaubild getrennt für aufsteigende sowie absteigende CO<sub>2</sub>-Werte gegeneinander aufgetragen. Intakte Reaktivitätsmuster finden sich für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte in Abbildung Nr. 17 im rechten oberen Quadranten, inverse Reaktivitätsmuster im rechten unteren Quadranten. Entsprechend sind intakte Reaktivitätsmuster für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte im linken unteren Quadranten, inverse Reaktivitätsmuster im linken oberen Quadranten in Abbildung Nr. 18 dargestellt.



**Abbildung 17:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für aufsteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Spät-SAB-Gruppe. Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im rechten oberen Quadranten abgebildet (n=7). Bei n=2 Tieren liegen diese im rechten unteren Quadranten als Ausdruck eines inversen Reaktivitätsmusters.



**Abbildung 18:** Darstellung der Steigungen der Regressionsgeraden für absteigende CO<sub>2</sub>-Werte in der Spät-SAB-Gruppe. Bei intakten Reaktivitätsmustern sind diese im linken unteren Quadranten abgebildet (n=6). Bei n=3 Tieren liegen diese im linken oberen Quadranten als Ausdruck eines inversen Reaktivitätsmusters.

In der Spät-SAB-Gruppe verlaufen die  $\text{ptiO}_2$ -Regressionsgeraden für aufsteigende  $\text{CO}_2$ -Werte in ca. 78% gleichsinnig zu den  $\text{CO}_2$ -Regressionsgeraden, nur in ca. 22% ist ein entgegengesetzter Verlauf zu sehen. Für absteigende  $\text{CO}_2$ -Werte wurde in 89% ein gleichsinniger Verlauf, in 11% ein entgegengesetzter Verlauf dokumentiert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Frühe Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB

In der Früh-SAB-Gruppe konnte am 3. Tag nach der experimentell induzierten SAB ein signifikanter Abfall der gemessenen  $SO_2$ -Werte im Vergleich zu der als Referenzgruppe dienenden Kontrollgruppe gesehen werden, dargestellt in einer Linksverschiebung im kumulativen Histogramm.

Die Linksverschiebung der  $SO_2$ -Werte kann als Abnahme des CBV und indirekt als Rückgang der kapillären Perfusion und somit des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) interpretiert werden. Der verminderte Durchfluß hämoglobinbeladener Erythrozyten und damit oxygenierten Hämoglobins führt zu einer Abnahme der durch den EMPHO II meßbaren  $SO_2$ -Werte. Andere mögliche Ursachen einer Linksverschiebung stellen Änderungen des arteriellen Sauerstoffgehaltes sowie eine neuronale Aktivitätsänderung im Sinne einer Aktivitätssteigerung mit einem konsekutiven Anstieg des  $O_2$ -Verbrauches durch das bereits in Kapitel 1.2.6 beschriebene Prinzip eines metabolischen „coupling“ dar. Dieses besagt, daß eine Perfusion der Hirnregionen in Abhängigkeit von ihren metabolischen Vorgängen erfolgt, wobei alle Kapillaren des Hirngewebes zu jedem Zeitpunkt durchströmt werden (92). Ein „capillary recruitment“ unter erhöhter neuronaler Aktivität und gesteigerten Stoffwechsel, d.h., eine Perfusion von Kapillaren, die vorher nicht durchströmt wurden, wird auch von anderen Autoren verworfen (10, 11, 55, 92). Lediglich die Perfusionsgeschwindigkeit und die Zusammensetzung des Perfusats, d.h., das Verhältnis von Erythrozyten zum Plasma, ändern sich in Abhängigkeit von der Aktivität der Zellen im Versorgungsbereich einer Mikrostrombahn. Da der arterielle  $pO_2$  in unseren Versuchsreihen konstant gehalten wurde und auch eine Zunahme der neuronalen Aktivität während der Messungen nicht anzunehmen ist, liegt die Ursache der mit dem EMPHO II gemessenen Linksverschiebung der  $SO_2$ -Werte am ehesten tatsächlich in einer verminderten Perfusion der Kapillaren.

Ein Abfall des rCBF in den ersten Tagen nach einer SAB ist allgemein bekannt (51, 57, 66, 67, 74, 107). In der akuten Phase nach einer SAB wird als Ursache der sprunghafte Anstieg des ICP

angenommen (56). In unserem Modell wurde die SAB durch einmalige Injektion autologen Blutes in die Zisterna magna erzeugt. Somit ist ein solch sprunghafter und massiver Anstieg des ICP wie bei Beobachtungen am Menschen im Rahmen der akuten Situation einer aneurysmatischen Nachblutung (56) nicht anzunehmen. Unsere Messungen zielten nicht auf Veränderungen im akuten, sondern im subakuten Stadium nach einer SAB ab. Mit dem EMPHO II kann ein signifikanter Abfall des rCBF in dieser Phase gemessen werden. Somit ist anzunehmen, daß die für einen Abfall des rCBF verantwortlichen pathophysiologischen Veränderungen im subakuten Verlauf einer SAB ausreichend durch das von uns gewählte Modell repräsentiert werden. Der Auslöser hierfür ist nicht bekannt, ein neurogener Mechanismus wird diskutiert (27, 28), da nicht nur ein regionaler, sondern ein globaler Rückgang des CBF nach einer SAB beobachtet wurde (74).

Der mit dem Licox gemessene Gewebssauerstoffpartialdruck  $ptiO_2$  zeigt in der Früh-SAB-Gruppe einen signifikanten Abfall im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die gemessenen Werte lagen jedoch deutlich über der Anoxie- bzw. letalen Schwelle von 10-12 mmHg (56, 140). Eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes wurde durch regelmäßige Messungen des  $paO_2$  sichergestellt. Trotz des erniedrigten rCBF ist daher ein im Vergleich zur Kontrollgruppe unveränderter Gewebssauerstoffpartialdruck durch eine kompensatorisch erhöhte Sauerstoffausschöpfung möglich. Ein Abfall des  $ptiO_2$ , wie hier gesehen, entspricht einem Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus, da der prozentuale Rückgang des  $ptiO_2$  von 26% in Relation zum Rückgang des rCBF, respektive den  $SO_2$ -Werten, von 14% im Vergleich zur Kontrollgruppe höher ist. Dieser Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (19, 69, 75, 77, 142). Fein postulierte einen direkten Effekt des subarachnoidalen Blutes auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus durch einen hirnstammvermittelten Mechanismus, welcher nicht näher bekannt ist (43). Carpenter et al. (19) zeigten in ihrer Studie eine Reduktion des zerebralen Sauerstoffmetabolismus unabhängig vom Vorliegen eines Hydrozephalus, eines intrazerebralen Hämatoms, angiographischen Vasospasmus oder einer chirurgischen Intervention, so daß eine primäre – durch einen bislang ungeklärten Mechanismus bedingte – Reduktion des zerebralen Sauerstoffmetabolismus nach einer SAB angenommen wird.

## 4.2 Zerebraler Vasospasmus und späte Veränderungen der Hirndurchblutung nach SAB

In der Spät-SAB-Gruppe konnte bei allen Tieren ein zerebraler Vasospasmus gesehen werden. Aus unserer Erfahrung müssen Aussagen zum ZVS beim Kaninchen aufgrund des geringen Gefäßdurchmessers prinzipiell mit Zurückhaltung betrachtet werden. Der von uns ermittelte durchschnittliche Gefäßdurchmesser der Arteria basilaris lag vor der experimentell erzeugten SAB bei 0,7 mm. In der Literatur wird er mit durchschnittlich 1 mm angegeben (133, 143, 144). Unser durchschnittlich gemessener Vasospasmus lag bei rund 30%. In der Literatur werden in Abhängigkeit davon, ob es sich um eine ein- oder zweimalige Blutinjektion handelte, Werte zwischen 30 und 90% beschrieben (133, 143, 144). Somit ließ sich mit dem von uns verwendeten „single-hemorrhage rabbit model“ ein mit der relevanten Literatur vergleichbarer angiographischer Vasospasmus der Arteria basilaris erzeugen.

Bekannt ist, daß aus einer Verengung der extraparenchymatösen Gefäße von mindestens 50% des ursprünglichen Durchmessers ein signifikanter Abfall des zerebralen Blutflusses resultiert. Dieser Wert wurde in unserem Experiment nicht erreicht. Dennoch zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Abfall der  $SO_2$ -Werte und damit, wie oben erläutert, ein Abfall des regionalen zerebralen Blutflusses. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (75, 77). Ein Abfall des rCBF in den ersten Wochen nach SAB ist bekannt (21, 57, 66, 67, 74, 106, 115). So beschreiben z.B. auch Meyer et al. (107) einen kontinuierlichen Rückgang des CBF in den ersten drei Wochen nach einer SAB.

Untersucht wurde die Korrelation zwischen der Ausprägung des Vasospasmus und den  $SO_2$ -Werten. Mit zunehmender Ausprägung des Vasospasmus konnte eine zunehmende Abnahme der  $SO_2$ -Werte gesehen werden. Die negative Korrelation zwischen dem ZVS und den  $SO_2$ -Werten war mit einem Korrelationskoeffizienten von über 0,7 statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse konnten in Studien von Grubb et al., Ferguson et al., Obrist et al. und Okhuma et al. (44, 57, 112, 115) ermittelt werden. Je ausgeprägter der angiographische nachgewiesene zerebrale Vasospasmus war, desto höher war der Rückgang des zerebralen Blutflusses.

Veränderungen des CBV nach einer SAB werden in der Literatur kontrovers diskutiert. So beschrieben Grubb et al. (57) in ihrer Arbeit unter Verwendung von Tracer Methoden einen

Anstieg des CBV bei Patienten mit SAB und zerebralem Vasospasmus. Ähnliche Ergebnisse wurden von Hino et al. (69) in PET-Studien gezeigt. Gegenteilige Ergebnisse erhielten Yundt et al. (150) in ihren PET-Studien. Hier konnte ein Abfall des CBV, des CBF und des zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei vorliegendem schwerem angiographisch dokumentiertem zerebralem Vasospasmus gesehen werden. In ihrer Diskussion erwähnen sie die vorhergenannten Arbeiten und postulieren das fehlende Vorliegen eines ausgeprägten angiographischen Vasospasmus in diesen Studien als Grund für eine kompensatorisch mögliche CBV-Erhöhung bei erhaltener Reserve der Widerstandsgefäße zur Vasodilatation.

Betrachtet man das Ergebnis unserer Korrelationsanalysen zwischen zerebralem Vasospasmus und den  $SO_2$ -Werten, so ist der in unserem Experiment erzielte angiographische Vasospasmus als ausreichend schwer einzuordnen, da sich unsere Beobachtungen in die von Yundt et al. beschriebenen Ergebnisse einfügen.

Zusammenfassend konnte die Abhängigkeit des rCBF von der Ausprägung des zerebralen Vasospasmus im Sinne einer negativen Korrelation in unseren Messungen gezeigt werden.

Ein weiterer, statistisch nicht-signifikanter Abfall des Gewebssauerstoffpartialdruckes  $ptiO_2$  konnte in der Spät-SAB-Gruppe im Vergleich zur Früh-SAB-Gruppe und damit auch zur Kontrollgruppe gesehen werden. Damit zeigt sich auch in dieser Gruppe bei ausreichendem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und einem statistisch nicht-signifikanten Anstieg der  $SO_2$ -Werte und somit indirekt des rCBF im Vergleich zur Früh-SAB-Gruppe ein verminderter Sauerstoffmetabolismus. Die  $ptiO_2$ -Werte liegen jedoch deutlich über der Anoxieschwelle. Als Ursache des weiteren Abfalls der  $ptiO_2$ -Werte ist der in dieser Gruppe gesehene zerebrale Vasospasmus zu berücksichtigen. Eine kompensatorische Erhöhung der zerebralen Sauerstoffausschöpfung wäre hier eigentlich zu erwarten, um den Gewebssauerstoffpartialdruck weiter konstant zu halten. Dieses findet aber trotz ausreichendem  $O_2$ -Angebot im arteriellen Blut nicht statt, im Gegenteil kommt es zu einem weiteren Abfall der  $ptiO_2$ -Werte. In Studien von Jakobsen et al. (75, 76, 77) konnte gezeigt werden, daß trotz Zunahme des zerebralen Vasospasmus keine erhöhte  $O_2$ -Ausschöpfung, gemessen als arterio-venöse  $O_2$ -Differenz, gesehen werden konnte, so daß die Autoren eine andere Ursache für den Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus und auch des CBF als den zerebralen Vasospasmus ansahen, die nicht näher geklärt ist. Die  $ptiO_2$ -Werte zeigen in unseren Messungen keine statistisch

signifikante Korrelation zur Ausprägung des zerebralen Vasospasmus, so daß sich unsere Ergebnisse an diese Studien angelehnt interpretieren. Eine hinreichende Erklärung für dieses Phänomen läßt sich nach Ausschluß der bereits oben genannten Möglichkeiten für einen erniedrigten  $ptiO_2$  mit unseren Methoden nicht ermitteln. Ein neurogener Mechanismus, wie von Delgado et al. (27, 28) postuliert, ist ein denkbarer Ansatz.

### 4.3 Zerebrovaskuläre $CO_2$ -Reaktivität (ZVR)

Die zerebrovaskuläre  $CO_2$ -Reaktivität (ZVR) beschreibt die Änderungen des CBF in Abhängigkeit des arteriellen  $CO_2$ -Partialdrucks. Verschiedene Meßmethoden dienen zur Erfassung der ZVR. Eine Änderung des  $paCO_2$  um 1 mmHg bewirkt eine Änderung des globalen CBF um ca. 4% mit regionalen Unterschieden (92). Während Hypokapnie wird eine geringere Änderung des gCBF (ca. 2% je mmHg  $paCO_2$ -Änderung), während Hyperkapnie eine größere Änderung von ca. 6% je mmHg  $paCO_2$ -Änderung gesehen. (116, 138). Diese Änderung gilt sowohl für intra- als auch für extraparenchymale Gefäße (92, 93, 94).

Der von uns durchgeführte  $CO_2$ -Test diente zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Änderungen des  $paCO_2$  und den mit dem EMPHO II gemessenen  $SO_2$ -Werten.

In der Kontroll-Gruppe konnte sowohl für aufsteigende als auch absteigende  $CO_2$ -Werte eine intakte zerebrovaskuläre Reaktivität gesehen werden, d.h., bei Hyperkapnie kam es zu einem Anstieg, bei Hypokapnie zu einem Abfall des rCBF. Im Gegensatz hierzu zeigten die Kaninchen sowohl der Früh-SAB-Gruppe als auch der Spät-SAB-Gruppe zum Teil intakte, zum Teil inverse Reaktivitätsmuster. So konnte in der Früh-SAB-Gruppe in 44% der Fälle ein intaktes Reaktivitätsmuster für aufsteigende und absteigende  $CO_2$ -Werte, in 56% ein inverses Muster für auf- und absteigende  $CO_2$ -Werte nachgewiesen werden. In der Spät-SAB-Gruppe wurde ein intaktes Reaktivitätsmuster in 78% für aufsteigende, in 67% für absteigende  $CO_2$ -Werte sowie in 22% ein inverses Reaktionsmuster für aufsteigende sowie in 33% für absteigende  $CO_2$ -Werte gesehen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden SAB-Gruppen.

Diese Befunde deuten auf ein äußerst heterogenes ZVR-Muster mit interindividuellen Unterschieden hin.

Der regionale Blutfluß änderte sich in der Kontrollgruppe im Durchschnitt um 1,8% je mmHg unter Hyperkapnie und um 1,7% je mmHg unter Hypokapnie, während in der Früh-SAB- sowie in der Spät-SAB-Gruppe sowohl unter Hypo- als auch unter Hyperkapnie nur eine minimale Änderung von 0,1% je mmHg unter Hypokapnie in der Früh-SAB- sowie von 0,02% je mmHg in der Spät-SAB-Gruppe sowie von 0,1% je mmHg unter Hyperkapnie in der Früh-SAB und 0,06% je mmHg in der Spät-SAB-Gruppe errechnet wurde. Somit nimmt im Zeitverlauf nach SAB die Änderung des rCBF in Abhängigkeit von CO<sub>2</sub>-Änderungen stetig ab. Grund dafür ist die Zunahme inverser Reaktivitätsmuster in den beiden SAB-Gruppen, sichtbar in einer Änderung des Quotienten der Regressionsgeraden der Oxygenierungskurven zu den CO<sub>2</sub>-Kurven. Im Idealfall ist ein Quotient von annähernd 1 zu erwarten. Dieser wird in der Kontrollgruppe erreicht. In den beiden SAB-Gruppen kommt es zu einer Abnahme des Quotienten, ausgeprägter in der Spät-SAB-Gruppe. Eine inverse CO<sub>2</sub>-Reaktivität bei steigenden CO<sub>2</sub>-Werten führt bei Hyperkapnie statt zu einem zu erwartenden Anstieg zu einem Abfall des rCBF. Dieses Phänomen wird in der Literatur als sogenanntes „Steal-Phänomen“ bezeichnet (97). Es findet eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten von Regionen mit einer intakten zerebralen CO<sub>2</sub>-Reaktivität statt, das Blut aus der gemessenen Region wird „gestohlen“. Dieses Reaktionsmuster ist als Hinweis für eine Ischämie im gemessenen Hirnareal zu werten, wie sie in vasospastisch affizierten Arealen auftreten kann.

Eine gestörte CO<sub>2</sub>-Reaktivität nach einer SAB wurde von anderen Autoren beschrieben (65, 142). Dabei besteht üblicherweise eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Störung und dem klinischen Schweregrad der SAB (74) und dem Vorhandensein eines zerebralen Vasospasmus (142). Die Entstehung eines „delayed ischemic deficit“ (DID) trat häufiger bei Patienten mit einer postoperativ nachgewiesenen Störung der CO<sub>2</sub>-Reaktivität auf (105). In einer anderen Studie, 10 Monate nach einer SAB, zeigte sich bei den betroffenen Patienten wieder eine normale CO<sub>2</sub>-Reaktivität, unabhängig von ihrem initialen klinisch neurologischen Zustand oder dem ehemaligen Auftreten eines zerebralen Vasospasmus (129).

Zusammenfassend ist es mit dem EMPHO II möglich, verschiedene Reaktionsmuster nach Änderungen des arteriellen CO<sub>2</sub>-Wertes zu erfassen.

#### 4.4 Schlußfolgerungen

Mit dem EMPHO II konnte durch Messung der  $SO_2$ -Werte ein Rückgang der kapillären  $O_2$ -Sättigung als indirekter Parameter für den regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) sowohl in der frühen Phase nach einer SAB als auch in der Phase eines zerebralen Vasospasmus der Arteria basilaris am Kaninchen dokumentiert werden. Diese Befunde fügen sich in die mit anderen Methoden wie z.B. PET, SPECT, NIRS oder Tracer-Methoden erhaltenen und der Literatur bekannten Ergebnisse ein. Ebenfalls konnte eine zerebrale regionale Ischämie bei Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Licox-Messungen gesehen werden, die in der späten Phase einen weiteren, zu den Ausgangswerten der Kontrollgruppe signifikanten Rückgang des Gewebssauerstoffpartialdrucks zeigte.

Die Messungen zur Beurteilung des Zusammenhanges zwischen dem arteriellen Vasospasmus und dem regionalen Blutfluß sowie dem regionalen zerebralen Blutvolumen sind zurückhaltend zu interpretieren, da insgesamt ein nur geringer angiographisch dokumentierter zerebraler Vasospasmus von ca. 30% erzeugt werden konnte, dessen genaue Bewertung sich aufgrund des geringen Gefäßdurchmessers als schwierig darstellte. Im Rahmen unserer Messungen kam es zu einem Rückgang des regionalen zerebralen Blutflusses und, in den Messungen mit dem Licox, zu fast unveränderten Werten des Gewebesauerstoffpartialdruckes unter zunehmender Ausprägung des zerebralen angiographischen Vasospasmus der Arteria basilaris. Die Ergebnisse werden als erhaltene Fähigkeit zur zerebralen Autoregulation gewertet. Eine ausgeprägte negative Korrelation des rCBF und der Ausprägung des zerebralen Vasospasmus konnte dokumentiert werden. Die  $ptiO_2$ -Werte zeigten sich statistisch unabhängig von der Ausprägung des zerebralen Vasospasmus, da die  $O_2$ -Ausschöpfung möglicherweise sehr heterogen ist und auch die sehr lokale Messung mit der Licox-Sonde nicht immer repräsentativ sein kann.

Die zerebrale  $CO_2$ -Reaktivität nach einer SAB ist häufig gestört. Dieses konnte in unseren Messungen mit dem EMPHO II sowohl in der frühen als auch in der späten Phase nach einer SAB am Kaninchen bestätigt werden. Zerebrale Perfusionsmuster wie z.B. ein „Steal Phänomen“ können indirekt mit dem EMPHO II aufgezeigt werden. Das Vorliegen einer regionalen Ischämie wurde durch parallele Gewebssauerstoffpartialdruck-Messungen bestätigt.

Somit können zusammenfassend in unserem experimentellen Modell am Kaninchen nach einer SAB mit dem EMPHO II Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses, des regionalen zerebralen Blutvolumens und der CO<sub>2</sub>-Reaktivität beurteilt werden. Als Fehlerquelle für die Untersuchungsmethode der Mikrolichtleiterspektrophotometrie muß das subarachnoidale Blut per se angeführt werden. Die Messungen wurden daher auf nur wenig subarachnoidal blutendem Kortex in sicherem Abstand zu gefäßtragenden Hirnfurchen durchgeführt, so daß diese Fehlerquelle so gering wie möglich gehalten wurde. Ob diese Methode sich zu Messungen am Menschen im Rahmen einer SAB als geeignet erweist, ist bereits Gegenstand einer weiteren Untersuchung.

Die DSA wurde in unserem Experiment in der Spät-SAB-Gruppe durchgeführt, so daß damit nur hier die Korrelation zwischen dem angiographischen Vasospasmus und den mit dem EMPHO II und dem Licox gemessenen Parametern ermittelt werden konnte. In Zukunft sollte eine DSA auch in den anderen Gruppen, respektive der Kontrollgruppe und Früh-SAB-Gruppe, zum Vergleich der Gruppen bezüglich der genannten Fragestellung erfolgen.

## 4.5 Zusammenfassung

### Material und Methodik:

Mit dem EMPHO II wurden remissionsspektrophotometrisch an jeweils 10 Kaninchen in einer Kontrollgruppe, einer Früh-SAB-Gruppe (nach 3 Tagen) und einer Spät-SAB-Gruppe (nach 7 Tagen), in welchen eine experimentelle SAB durch einmalige Injektion autologen Blutes in die Zisterna magna induziert wurde, Messungen der  $SO_2$ -Werte als indirekte Parameter für den regionalen zerebralen Blutfluß bzw. für das Blutvolumen sowie  $CO_2$ -Reaktivitätsmessungen durchgeführt. Parallel erfolgte eine Messung des Gewebssauerstoffpartialdrucks ( $ptiO_2$ ) mit dem Licox. Eine zerebrale Angiographie in der Spät-SAB-Gruppe 2 Tage vor und 7 Tage nach Induktion der SAB erfolgte zur Dokumentation eines zerebralen Vasospasmus.

### Ergebnisse:

Sowohl in der Früh-SAB-Gruppe als auch in der Spät-SAB-Gruppe kam es zu einem signifikanten Abfall der  $SO_2$ - als auch der  $ptiO_2$ -Meßwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe, somit zu einer regionalen Minderperfusion sowie zu einem Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus. Angiographisch konnte ein zerebraler Vasospasmus von ca. 30% in der Spät-SAB-Gruppe dokumentiert werden. Mit zunehmendem Vasospasmus kam es zu einem zunehmenden Rückgang der  $SO_2$ -Werte bei nahezu gleichbleibenden  $ptiO_2$ -Werten. Eine hohe negative Korrelation zwischen  $SO_2$ -Werten und dem zerebralen Vasospasmus wurden gesehen. Die signifikante Reduktion der  $ptiO_2$ -Werte sowohl in der frühen, subakuten Phase nach SAB als auch bei vorliegendem zerebralen Vasospasmus ist durch einen nicht bekannten Mechanismus verursacht.

Die  $CO_2$ -Reaktivitätsmessungen ergaben physiologische Reaktionsmuster in der Kontrollgruppe. Sowohl in der Früh- als auch in der Spät-SAB-Gruppe konnten inverse Reaktionsmuster, die z.T. als Steal-Phänomen interpretiert wurden, gesehen werden. Diese Muster sind bei gleichzeitigem Nachweis eines Rückgangs der  $ptiO_2$ -Werte als Hinweis für eine zerebrale regionale Ischämie zu werten.

### Schlußfolgerung:

Mit dem EMPHO II kann ein Rückgang der kapillären  $O_2$ -Sättigung des zerebralen Kortex im Versorgungsgebiet der A. basilaris nach einer experimentell induzierten SAB gesehen werden. Ein Rückgang des zerebralen Sauerstoffmetabolismus nach SAB konnte in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Licox-Messungen gesehen werden. Die  $CO_2$ -Reaktivität kann ebenfalls mit

dem EMPHO II beurteilt werden. Es lagen unterschiedliche Reaktivitätsmuster nach einer SAB vor.

Als die Beurteilung der Meßwerte möglicherweise beeinflussende Fehlerquelle ist das subarachnoidale Blut zu nennen. Der Einfluß hierdurch wurde durch die Auswahl der Meßflächen unseres Erachtens möglichst gering gehalten.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984; 60:37-41
2. Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology* 1987; 37:1586-1591
3. Alabadi JA, Torregrosa G, Salom JB, Miranda FJ, Barbera MD, Mayordomo F, Alborch E. Changes in the adrenergic mechanisms of cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in goats. *Neurosurgery* 1994; 34:1027-1033
4. Albrecht HP. Systematische Untersuchungen der lokalen intrakapillären Hämoglobinoxigenierung und Hämoglobinkonzentration und des kutanen Sauerstoffpartialdrucks an der menschlichen Haut. Inaugural-Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 1989
5. Arbit E, DiResta GR, Bedford RF, Shah NK, Galicich JH. Intraoperative measurement of cerebral and tumor blood flow with laser-Doppler flowmetry. *Neurosurgery* 1989; 24:166-170
6. Archer DP, Shaw DA, Leblanc RL, Tranmer BI. Haemodynamic considerations in the management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Can J Anaesth* 1991; 38:454-470
7. Auer LM, Schneider GH, Auer T. Computerized tomography and prognosis in early aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1986; 65:217-221
8. Baker KF, Zervas NT, Pile-Spellman J, Vacanti FX, Miller D. Angiographic evidence of basilar artery constriction in the rabbit: a new model of vasospasm. *Surg Neurol* 1987; 27:107-112
9. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke* 1995; 26:1086-1092
10. Bereczki D, Wei L, Otsuka T, Hans FJ, Acuff V, Patlak C, Fenstermacher J. Hypercapnia slightly raises blood volume and sizeably elevates flow velocity in brain microvessels. *Am J Physiol* 1993; 264:H1360-1369

11. Bereczki D, Wei L, Otsuka T, Acuff V, Pettigrew K, Patlak C, Fenstermacher J. Hypoxia increases velocity of blood flow through parenchymal microvascular systems in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1993; 13:475-486
12. Bleck TP. Medical management of subarachnoid hemorrhage. *New Horiz* 1997; 5:387-396
13. Boneti T. *Sepulchretum Sive Anatomia Practica*. Geneva: Sumptibus Leonardi Chouet, 1679
14. Brandt L, Ljunggren B, Anderson KE, Hindfelt B, Teasdale G. Vasoconstrictive effects of human post-hemorrhagic cerebrospinal fluid on cat pial arterioles in situ. *J Neurosurg* 1981; 54:351-356
15. Brinker T, Walter GF, Samii M. Zur Bedeutung der Virchow Robin Räume für den zerebralen Vasospasmus. In: Böker, DK. *Symposium Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie des Zerebralen Vasospasmus*. Zülpich: Biermann Verlag, 1996:56-60
16. Brinker T, Seifert V, Dietz H. Cerebral blood flow and intracranial pressure during experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115:47-52
17. Büchner K, Meixensberger J, Dings J, Roosen K. Near-infrared spectroscopy - not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61:69-73
18. Cardoso ER, Peterson EW, Hendelman W. Sub-pial infiltration of blood products following experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 76:140-144
19. Carpenter DA, Grubb RL Jr, Tempel LW, Powers WJ. Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11:837-844
20. Carter LP. Surface monitoring of cerebral cortical blood flow. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3:246-261
21. Carter LP, Graham T, Zabramski JM, Dickman CA, Lopez LJ, Tallman DH, Spetzler RF. Postoperative monitoring of cerebral blood flow in patients harboring intracranial aneurysms. *Neurol Res* 1990; 12:214-218
22. Clark LC. Intravascular polarographic and potentiometric electrodes for the study of circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6:348-354
23. Cooke W. *The seats and causes of diseases, investigated by anatomy. Containing a great variety of dissections and accompanied with remarks by John Baptist Morgagni*. Boston: Wells and Lilly, 1824:28-40
24. Cushing H. The control of bleeding in operations for brain tumors: With the description of silver „clips“ for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature. *Ann Surg* 1911; 54:1-19
25. Dandy WE. *Intracranial arterial aneurysms*. New York: Hafner, 1944 (reprinted 1969)

26. Dandy WE. Intracranial aneurysm of the carotid artery cured by operation. *Ann Surg* 1936; 107:654-659
27. Delgado TJ, Arbab MA, Diemer NH, Svendgaard NA. Subarachnoid hemorrhage in the rat: cerebral blood flow and glucose metabolism during the late phase of cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6:590-599
28. Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA. Subarachnoidal hemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 1985; 16:595-601
29. Dernbach PD, Little JR, Jones SC, Ebrahim ZY. Altered cerebral autoregulation and CO<sub>2</sub>-reactivity after aneurysmal hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22:822-826
30. Dings J, Meixensberger J, Roosen K. Brain tissue pO<sub>2</sub>-monitoring: Catheter stability and complications. *Neurol Res* 1998; 19:241-245
31. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Hamelbeck B, Roosen K. Brain tissue pO<sub>2</sub> in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD-CO<sub>2</sub> reactivity after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138:425-434
32. Diringer MN, Kirsch JR, Traystman RJ. Reduced cerebral blood flow but intact reactivity to hypercarbia and hypoxia following subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:59 - 63
33. Diringer MN, Kirsch JR, Hanley DF, Traystman RJ. Altered cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity following subarachnoid hemorrhage in cats. *J Neurosurg* 1993; 78:915-921
34. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm - a clinical review. *Br J Neurosurg* 1995; 9:403-412
35. Drake CG et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68:985-986
36. Duke BJ, Kindt GW, Breeze RE. Outcome after urgent surgery for grade IV subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1998; 50:169-172
37. Dümmler W. Bestimmung von Hämoglobin-Oxygenierung und relativer Hämoglobin-Konzentration in biologischen Systemen durch Auswertung von Remissionsspektren mit Hilfe der Kubelka-Munk Theorie. Dissertation Nat Fak Erlangen, 1988
38. Ebel H, Rust DS, Leschinger A, Ehresmann N, Kranz A, Hoffmann O, Böker DK. Vasomotion, regional cerebral blood flow and intracranial pressure after induced subarachnoid haemorrhage in rats. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57:150- 155
39. Ecker A, Riemenschneider P. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1951; 8:660-667

40. Endo S, Branson PJ, Alksne JF. Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. *Stroke* 1988; 19:1420-1425
41. Endo S, Suzuki J. Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Participation of adrenergic nerves in cerebral vessel wall. *Stroke* 1979; 10:703-711
42. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998; 50:876-883
43. Fein JM. Cerebral energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1975; 6:1-8
44. Ferguson GG, Harper AM, Fitch W, Rowan JO, Jennett B. Cerebral blood flow measurements after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Eur Neurol* 1972; 8:15-22
45. Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:161-170
46. Findlay JM, Macdonald RL, Weir BK. Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3:336 - 361
47. Fisher CM. Clinical syndromes in cerebral thrombosis, hypertensive hemorrhage, and ruptured saccular aneurysm. *Clin Neurosurg* 1975; 22:117-147
48. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6:1-9
49. Fletcher TM, Taveras JM, Pool JL. Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch Neurol* 1959; 1:38-47
50. Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dümmler W. The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Phys Med Biol* 34:1883-1900, 1989
51. Frykholm P, Andersson JL, Langstrom B, Persson L, Enblad P. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. *Acta Neurol Scand* 2004;109:25-32.
52. Fukuda O, Endo S, Kuwayama N, Harada J, Takaku A. The characteristics of laser-Doppler flowmetry for the measurement of regional blood flow. *Neurosurgery* 1995; 36:358-364
53. Geraud G, Tremoulet M, Guell A, Bes A. The prognostic value of noninvasive CBF measurement in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1984; 15:301-305
54. Gilsbach JM, Harders AG. Morbidity and mortality after early aneurysm surgery - a prospective study with nimodipine prevention. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 96:1-7

55. Göbel U, Klein B, Schröck H, Kuschinsky W. Lack of capillary recruitment in the brains of awake rats during hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:491-499
56. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22:654-661
57. Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH. Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *J Neurosurg* 1977; 46:446-453
58. Gull W. Cases of aneurysm of the cerebral vessels. *Guy's Hosp Rep* 1859; 5:281-304
59. Haberl RL, Villringer A, Dirnagl U. Applicability of laser-Doppler flowmetry for cerebral blood flow monitoring in neurological intensive care. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59:64-68
60. Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86:467-74
61. Haller C, Kuschinsky W. Moderate hypoxia: reactivity of pial arteries and local effect of theophylline. *J Appl Physiol* 1987; 63:2208-2215
62. Harders AG, Gilsbach JM. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1987; 66:718-728
63. Hart MN. Morphometry of brain parenchymal vessels following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1980; 11:653-655
64. Harrison DK, Evans SD, Abbot NC, Beck JS, McCollum PT. Spectrophotometric measurements of haemoglobin saturation and concentration in skin during the tuberculin reaction in normal human subjects. *Clin Phys Physiol Meas* 1992; 13:349-363
65. Hassler W, Chioffi F. CO<sub>2</sub> reactivity of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 98:167-175
66. Heilbrun MP, Olesen J. Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid hemorrhage. *Eur Neurol* 1972; 8:1-7
67. Heilbrun MP, Olesen J, Lassen NA. Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37:36-44
68. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988; 19:1250-1256

- 69.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; 20:1504-1510
- 70.Höper J, Gaab MR. Effect of arterial pCO<sub>2</sub> and local HbO<sub>2</sub> and relative Hb-concentration in the human brain - a study with the Erlanger microlightguide spectrophotometer (EMPHO). *Physiol Meas* 1994; 15:107 - 113
- 71.Höper J, Gaab MR, Batz M, Feyerherd F. Lokale Sauerstoffversorgung des zerebralen Kortex während Thiopental- und Propofolanästhesie. *Anaesthesist* 1994; 43: 534-538
- 72.Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1986; 28:14-20
- 73.Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm and neurological grade. *J Neurosurg* 2001; 94:241-251
- 74.Ishii R. Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1979; 50:587-594
- 75.Jakobsen M, Overgaard J, Marcussen E, Enevoldsen E. rCBF, AVDO<sub>2</sub>, and Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Is Vasospasm the Actual Cause of Reduced Cerebral Uptake of Oxygen? *J Cereb Blood Flow Metabol* 1987; S 660
- 76.Jakobsen M, Skjodt T, Enevoldson E. Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: effect of subarachnoid blood. *Acta Neurol Scand* 1991; 83:226-233
- 77.Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH. *Acta Neurol Scand* 1990; 82:174-182
- 78.Jarus-Dziedzic K, Czernicki Z, Kozniewska E. Acute decrease of cerebrocortical microflow and lack of carbon dioxide reactivity following subarachnoid haemorrhage in the rat. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 86:473-6
- 79.Johshita H, Kassell NF, Sasaki T, Ogawa H. Impaired capillary perfusion and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage: a morphometric study. *J Neurosurg* 1990; 73:410-417

80. Kajita Y, Dietrich HH, Dacey RG. Effects of oxyhemoglobin on local and propagated vasodilatory responses induced by adenosine, adenosine diphosphate, and adenosine triphosphate in rat cerebral arterioles. *J Neurosurg* 1996; 85:908-916
81. Kasler M, von Glaß W, Albrecht HP, Lang T. Nichtinvasive intraoperative Messung der intrakapillären Hämoglobinoxygenierung und relativen Hämoglobinkonzentration in Hautlappenplastiken. *HNO* 1990; 21:375-378
82. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73:18-36
83. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73:37-47
84. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16:562-572
85. Kessler M, Frank K, Höper J, Tauschek D, Zündorf J. Reflection spectrometry. *Adv Exp Med Biol* 1992; 317:203-12
86. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 1983; 33:424-36
87. Klein B, Kuschinsky W, Schrock H, Vetterlein F. Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains. *Am J Physiol* 1986; 251:H1333-1340
88. Kontos HA. Regulation of the cerebral circulation. *Annu Rev Physiol* 1981; 43:397-407
89. Krasznai L, Grote EH. Acute vasoparalysis after subarachnoid haemorrhage and cerebral trauma: general reflex phenomenon? *Neurol Res* 1994; 16:40-44
90. Kubelka P, Munk F. Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche. *Z Tech Phys* 1931; 11:76-77
91. Kuschinsky W, Wahl M, Bosse O, Thurau K. Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. A microapplication study. *Circ Res* 1972; 31:240-247
92. Kuschinsky W. Regulation of cerebral blood flow: an overview. In: Mraovitch S, Sercombe R, eds. *Neurophysiological Basis of Cerebral Blood Flow Control: An Introduction*. London-Paris-Rome-Sydney: John Libbey & Company Ltd., 1996:245-262
93. Kuschinsky W, Paulson OB. Capillary circulation in the brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4:261-286

- 94.Kuschinsky W, Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev* 1978; 58:656-89
- 95.Kwak R, Niizuma H, Ohi T, Suzuki J. Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms. Part I. Time of the appearance. *Surg Neurol* 1979; 11:257-262
- 96.Laumer R, Steinmeier R, Gönner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery* 1993; 33:1-9
- 97.Lassen NA, Palvolgiy R. Cerebral steal during hypercapnia and the inverse reaction during hypocapnia observed by the xenon technique in man. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968; 120:XIII:D
- 98.Lehmann RM, Kassell NF. Morphometric methods in the study of vasospasm. In: Wilkins RH, ed. *Cerebral Vasospasm*. New York: Raven Press, 1988:113-117.
- 99.Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27:625-629
- 100.Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22:971-982
- 101.Mendelow AD. Pathophysiology of delayed ischemic dysfunction after subarachnoid haemorrhage: experimental and clinical data. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988; 45:7-10
- 102.Mendelow AD, McCalden TA, Hattingh J, Coull A, Rosendorff C, Eidelman BH. Cerebrovascular reactivity and metabolism after subarachnoid hemorrhage in baboons. *Stroke* 1981; 12:58-65
- 103.Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. Studies of tissue PO<sub>2</sub> in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59:58-63
- 104.Meixensberger J, Hamelbeck B, Dings J, Ernemann U, Roosen K. Critical increase of blood flow velocities after subarachnoid haemorrhage: vasospasm versus hyperaemia. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57:70-75
- 105.Messeter K, Brandt L, Ljunggren B, Svendgaard NA, Algotsson L, Romner B, Ryding E. Prediction and prevention of delayed ischemic dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and early operation. *Neurosurgery* 1987; 20:548-553
- 106.Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Schramm J. Physiological steal around AVMs of the brain is not equivalent to cortical ischemia. *Neurol Res* 1998; 20 Suppl 1:S 13-17

107. Meyer CH, Lowe D, Meyer M, Richardson PL, Neil-Dwyer G. Progressive change in cerebral blood flow during the first three weeks after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1983; 12:58-76
108. Millikan CH. Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1975; 32:433-449
109. Moniz L. *L'angiographie cérébrale*. Paris: Masson & Lie, 1934
110. Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Okudera T, Uemura K. Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 1997; 203:257-62
111. Nornes H. Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1978; 41:39-48
112. Obrist WD, Thompson HK, Wang HS, Wilkinson WE. Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation. *Stroke* 1975; 6:245-256
113. Ohkuma H, Itoh K, Shibata S, Suzuki S. Morphological changes of intraparenchymal arterioles after experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. *Neurosurgery* 1997; 41:230-235
114. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000; 31:1621-1627
115. Ohkuma H, Suzuki S, Kudo K, Islam S, Kikkawa T. Cortical blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: three-dimensional N-isopropyl-p-[(123)I]iodoamphetamine single photon emission CT findings. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:444-450
116. Olesen J. Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. *Brain* 1971; 94:635-646
117. Onoue H, Kaito N, Akiyama M, Tomii M, Tokudome S, Abe T. Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995; 83: 510-515
118. Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple -H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990; 27:729-739
119. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 2005; 105:23-56

120. Powers WJ, Grubb RL, Baker RP, Mintun MA, Raichle ME. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron emission tomography. *J Neurosurg* 1985; 62:539-546
121. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000277
122. Robertson EG. Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain* 1949; 72:150-185
123. Roos YB, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:490-493
124. Sachs L. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 10. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2002
125. Sahs AL. Observations on the pathology of saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1966; 24:922-932
126. Saito I, Shigeno T, Aritake K, Tanishima T, Sano K. Vasospasm assessed by angiography and computerised tomography. *J Neurosurg* 1979; 51:466-475
127. Saito I, Ueda Y, Sano K. Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1977; 47:412-429
128. Schaller C, Schramm J, Haun D, Meyer B. Patterns of cortical oxygen saturation changes during CO<sub>2</sub> reactivity testing in the vicinity of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 2003; 34:938-944
129. Schmieder K, Jarus-Dziedzic K, Wronski J, Harders A. CO<sub>2</sub> reactivity in patients after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139:1038-1041
130. Shinozuka T, Nemoto EM, Winter PM. Mechanisms of cerebrovascular O<sub>2</sub> sensitivity from hyperoxia to moderate hypoxia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:187-195
131. Simeone FA, Trepper P. Cerebral vasospasm with infarction. *Stroke* 1972; 3:449-455
132. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-184
133. Spallone A, Pastore FS. Cerebral vasospasm in a double-injection model in rabbit. *Surg Neurol* 1989; 32:408-417
134. Spetzger U, Rohde V, Gilsbach JM. Clips und Coils in der Aneurysmabehandlung. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147:172-177

135. Stehbens WE. History of aneurysms. *Med Hist* 1958; 2:274-280
136. Steiner HH, Kremer P, Kunze S. Die akute Subarachnoidalblutung nach Aneurysmaruptur: Ergebnisse der Frühoperation. *Zentralbl Neurochir* 1994; 55:16-23
137. Tönnis W. Erfolgreiche Behandlung eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior cerebri. *Zentralbl Neurochir* 1936; 1:39-42
138. Tominaga S, Strandgaard S, Uemera K, Ito K, Kutsuzawa T. Cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity in normotensive and hypertensive man. *Stroke* 1976; 7:507-510
139. Ullman JS, Bederson JB. Hypertensive, hypervolemic, hemodilutional therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Is it efficacious? Yes. *Crit Care Clin* 1996; 12:697-707
140. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998; 26:1576-1581
141. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 1982; 23:153-156
142. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Regional CBF, intraventricular pressure, and cerebral metabolism in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1985; 62:48-58
143. Vorkapic P. Der zerebrale posthämorrhagische Vasospasmus. Eine sequentielle in vivo und in vitro Studie an der Arteria basilaris des Kaninchens. *Zentralbl Neurochir* 1990; 51:1-17
144. Vorkapic P, Bevan JA, Bevan RD. Longitudinal time course of reversible and irreversible components of chronic cerebrovasospasm of the rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 1991; 74:951-955
145. Weir B. Aneurysms affecting the nervous system. Baltimore-London-Los Angeles: Williams & Wilkins, 1987
146. Weir B, Grace M, Hansen J. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 1978; 48:173-178
147. Wiernsperger N, Schulz U, Gyax P. Physiological and morphometric analysis of the microcirculation of the cerebral cortex under acute vasospasm. *Stroke* 1981; 12:624-627
148. Wilkins RH. Cerebral Vasospasm. New York: Raven Press, 1988
149. Yamamoto S, Nishizawa S, Tsukada H, Kakiuchi T, Yokoyama T, Ryu H, Uemura K. Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats: chronic vasospasm shifts the upper and lower limits of the autoregulatory range toward higher blood pressures. *Brain Res* 1998; 782:194-201

150. Yundt KD, Grubb RL, Diring MN, Powers WJ. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:419-424

## **6 Danksagung**

Mein Dank gilt an allererster Stelle Prof. Dr. J. Schramm, der mir als Direktor der Klinik für Neurochirurgie die Möglichkeit gegeben hat, in einer seiner Arbeitsgruppen mitzuwirken zu dürfen, aus der diese vorliegende Arbeit entstanden ist.

Herrn PD Dr. Carlo Schaller danke ich für seine Geduld, seine Unterstützung und vor allem für seine große Hilfsbereitschaft während der Jahre, in denen diese Arbeit entstanden ist - ohne ihn wäre diese Arbeit sonst niemals zustande gekommen.

Meinem Ehemann Christian danke ich für die Nachsicht, die er mit mir in der langen Zeit, die ich mit dieser Arbeit verbracht habe, hatte – ich hoffe, daß er diese auch in Zukunft immer mit mir haben wird.

## 7 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Oster geb. Ayas
Vorname	Sonja
geb.am	23.02.1976
Geburtsort	Saarbrücken

### Schulbildung:

1982-1986	Grundschule Bielefeld-Brake
1986-1995	Kopernikus Gymnasium Wissen/Sieg
06/1995	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulausbildung:

10/1995-	
06/2002	Studium der Humanmedizin, Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
06/2002	3. Staatsexamen

### Berufliche Ausbildung:

07/2002-03/2005	Facharztausbildung, Innere Medizin, SKM Koblenz
seit 04/2005	Facharztausbildung, Innere Medizin, Städt. Klinikum Lüneburg