

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus

**Effekt einer stufenweisen Hyperkapnie auf den cerebralen Blutfluss bei intubierten,
kontrolliert beatmeten Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Judith Holzmeier

aus Würzburg

Würzburg, März 2022

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Westermaier

Korreferent: Prof. Dr. med. Daniel Zeller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2023

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	1
1.1.1 Ätiologie	1
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.1.3 Klinisches Bild	2
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Stadieneinteilung	3
1.1.6 Therapie	4
1.1.7 Prognose	4
1.2 Verzögerte Vasospasmen und verzögerte cerebrale Ischämien	5
1.2.1 Hintergrund	5
1.2.2 Pathogenese und Risikofaktoren	6
1.2.3 Diagnostik	9
1.2.4 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen	10
1.3 Kohlenstoffdioxid und der Einfluss auf die Hirnperfusion	11
1.3.1 Regulation des pH-Wertes im Liquor	11
1.3.2 Regulation der Hirnperfusion unter physiologischen Bedingungen	12
1.3.3 Cerebrovaskuläre Reaktivität nach erlittener Subarachnoidalblutung	14
1.4 Studienziel	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Genehmigung und Registrierung der Studie	16
2.2 Studienpopulation	16
2.2.1 Einschlusskriterien	16
2.2.2 Ausschlusskriterien	18
2.2.3 Abbruchkriterien	18
2.3 Begleitmonitoring und -therapie	18
2.4 Monitoring verzögerter Vasospasmen und sekundärer cerebraler Ischämien	19
2.5 Studienaufbau	20

2.5.1 Behandlungsplan und Beatmungsregime	20
2.5.2 Blutgasanalyse und Erfassung hämodynamischer Parameter	21
2.5.3 Zielwerte	22
2.5.3.1 Messung des cerebralen Blutflusses mit der intraparenchymalen Thermodilutionstechnik.....	23
2.5.3.2 Messung der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung mit der Nah-Infrarot- Spektroskopie	24
2.5.3.3 Messung der mittleren Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirngefäßen mit der transkraniellen Dopplersonographie	26
2.5.4 Nachbeobachtung.....	26
2.6 Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Patientendaten	29
3.2 Beatmungsparameter und arterielle Blutgase	31
3.3 Herzkreislaufparameter	31
3.4 Cerebraler Blutfluss	32
3.5 Cerebrale Gewebesauerstoffsättigung.....	33
3.6 Mittlere Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirngefäßen.....	35
3.7 PaCO ₂ -Reaktivität des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom PaCO ₂ -Intervall.....	37
3.8 PaCO ₂ -Reaktivität des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Dauer nach erlittener Subarachnoidalblutung.....	39
3.9 Intrakranieller Druck	40
3.10 Klinisches und radiologisches Outcome	42
4. Diskussion	43
4.1 Studienpopulation	43
4.2 Cerebraler Blutfluss	45
4.3 Cerebrale Gewebesauerstoffsättigung.....	51
4.4 Mittlere Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirngefäßen.....	53
4.5 PaCO ₂ -Reaktivität des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung.....	56

4.6 Überlegungen zu möglichen Verbesserungen des Studiensettings	59
4.6.1 Über den Liquor-pH-Wert vermittelte Adaption des cerebralen Blutflusses an prolongierte PaCO ₂ -Veränderungen.....	59
4.6.2 Möglichkeiten zur Optimierung des Studiensettings	62
4.7 Klinisches und radiologisches Outcome	64
4.8 Beobachtete und potenzielle Nebenwirkungen	67
5. Zusammenfassung	70
6. Literaturverzeichnis	71
Appendix	
I. Abkürzungsverzeichnis	
II. Abbildungsverzeichnis	
III. Tabellenverzeichnis	
IV. Danksagung	

1. EINLEITUNG

1.1 ANEURYSMATISCHE SUBARACHNOIDALBLUTUNG

1.1.1 ÄTIOLOGIE

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine Einblutung in den zwischen der Arachnoidea und der Pia mater gelegenen Subarachnoidalraum. In über 80 % der Fälle liegt eine Aneurysmaruptur zu Grunde.^[1-3] Intrakranielle Aneurysmen sind in den meisten Fällen im vorderen Abschnitt des Circulus arteriosus Willisii lokalisiert; am häufigsten an der Arteria communicans anterior (AcomA). Die Aneurysmen befinden sich aufgrund einer dort erhöhten hämodynamischen Beanspruchung vor allem an den Aufgabelungen der Arterien.^[1, 2, 4] Meist haben die in der Regel sackförmigen Aneurysmen nur einen Durchmesser von wenigen Millimetern, können jedoch auch eine Größe im Zentimeterbereich erreichen.^[5] Liegen keine spezifischen Risikofaktoren vor beträgt die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen in der Gesamtbevölkerung etwa 2-4 %.^[5-7] Frauen sind häufiger von intrakraniellen Aneurysmen betroffen als Männer, mit einer Ratio zwischen 2,4-3 : 1.^[4, 6, 8] Ein erhöhtes Rupturrisiko haben symptomatische Aneurysmen, daneben Aneurysmen von einer Größe über 1 cm, solche die im hinteren Abschnitt des Circulus arteriosus Willisii lokalisiert sind und solche, die in Kontrollen eine Größenzunahme zeigen.^[5, 9]

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN

In einer großangelegten Studie der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) aus dem Jahr 2003 wurde eine Inzidenz der SAB von 8-11,2/100.000 pro Jahr beschrieben, mit einem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von knapp 2 : 1. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei etwa 57 Jahren.^[10] Für das Auftreten einer SAB existieren mehrere Risikofaktoren. Menschen mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung intrakranieller Aneurysmen und damit für

eine SAB. Bezogen auf die Gesamtheit aller SAB-Patienten liegt jedoch in weniger als 1 % der Fälle eine solche vor. Ähnliches gilt für eine positive Familienanamnese. Genetische Faktoren tragen also nur zu einem relativ geringen Anteil der Blutungen bei. Der großen Mehrheit der SAB-Fälle liegen letztlich beeinflussbare Risikofaktoren zu Grunde: Diese bestehen vor allem aus einem Nikotinabusus sowie einer arteriellen Hypertonie.^[11-14]

1.1.3 KLINISCHES BILD

Das Blutungsereignis manifestiert sich durch einen perakut einsetzenden Kopf- und Nackenschmerz, welcher häufig von einer noch nie dagewesenen Intensität ist. Durch die Aneurysmaruptur an sich kommt es zu einer abrupten Steigerung des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP), welche den cerebralen Perfusionsdruck (CPP) (CPP = Mittlerer Arterieller Blutdruck – ICP) im Extremfall auf ein Minimum reduzieren und dadurch eine transiente globale Ischämie zur Folge haben kann. Dies kann zu einem abrupten Vigilanzverlust bis hin zum Koma und akutem Versterben führen. Des Weiteren bedingt die blutungsbedingte meningeale Reizung eine Nackensteifigkeit. Weitere mögliche Symptome sind Erbrechen, Verwirrtheit, fokale-neurologische Defizite und epileptische Anfälle.^[3, 15, 16] Im Rahmen des Akutereignisses oder im Verlauf der SAB können diverse Komplikationen auftreten, die das Outcome der Patienten verschlechtern können. Von großer Bedeutung ist hierbei der verzögerte Vasospasmus, welcher in einem eigenen Abschnitt behandelt wird (siehe Gliederungspunkt 1.2). Weitere wichtige Komplikationen sind Rezidivblutungen, ein akuter oder chronischer Hydrocephalus sowie intracerebrale Blutungen (ICB) und intraventrikuläre Blutungen (IVB).^[17-23] Darüber hinaus kann die SAB auch systemische Auswirkungen haben. Dazu zählen beispielsweise Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hyponatriämie, das systemische inflammatorische Response Syndrom (SIRS) und kardiale Störungen wie myokardinfarkttypische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), einhergehend mit einer Erhöhung der Herzenzyme oder Herzrhythmusstörungen.^[24-29]

1.1.4 DIAGNOSTIK

Wenn Anamnese und klinische Befunde auf eine SAB hinweisen, wird eine native kranielle Computertomographie (cCT) durchgeführt. Die Sensitivität ist dabei in der Akutphase mit 95 % am höchsten, nimmt jedoch im Verlauf ab. Auch mit Hilfe einer kraniellen Magnetresonanztomographie kann eine SAB in der Akutphase nachgewiesen werden. Bei fehlendem Nachweis einer Blutung in der bildgebenden Diagnostik, aber entsprechender klinischer Symptomatik, ist eine Lumbalpunktion indiziert. Bei nachgewiesener SAB dient die intraarterielle selektive Katheter-Panangiographie der Zerebralgefäße als Goldstandard zur Aneurysmadetektion. Die Magnetresonanztomographie und vor allem die CT-Angiographie erlangen jedoch durch stetige technische Weiterentwicklung eine zunehmend höhere Sensitivität und Spezifität.^[3, 22, 30]

1.1.5 STADIENEINTEILUNG

Für die Graduierung der SAB liegen zahlreiche Skalen vor. Zur Einteilung können klinische und/oder radiologische Befunde herangezogen werden. Häufig angewandte Skalen sind die Hunt-Hess-Skala, die Klassifikation nach der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) und die Fisher-Skala. Die Hunt-Hess-Skala beschreibt eine Einstufung der SAB-Patienten in 5 Schweregrade anhand des klinisch-neurologischen Zustandes.^[31] Von der WFNS wurde eine fünfstufige Klassifikation erstellt, die auf der Glasgow-Koma-Skala (Glasgow Coma Scale, GCS) und dem Vorhandensein fokaler neurologischer Defizite beruht.^[32] Die Hunt-Hess- und die WFNS-Skala haben prognostischen Aussagewert: je höher der Hunt-Hess- bzw. der WFNS-Grad, desto schlechter das Outcome und desto höher die Letalität.^[33-35] Die Fisher-Skala basiert auf radiologischen Merkmalen. Sie teilt die SAB-Patienten anhand der Blutmenge und -verteilung im Subarachnoidalraum in der cCT in 4 Grade ein und steht in enger Korrelation mit dem Vasospasmusrisiko. Der Fisher-Grad 3, welcher durch

Blutauflagerungen in den basalen Zisternen von mindestens 1 mm Dicke definiert ist, hat dabei mit 96 % die höchste Vasospasmus-Wahrscheinlichkeit (siehe Tabelle 2).^[36]

1.1.6 THERAPIE

Im Vordergrund der SAB-Therapie stehen Prävention und Behandlung der verschiedenen Komplikationen. Die frühe Aneurysmaausschaltung zur Risikoreduktion einer Rezidivblutung ist ein essenzieller Bestandteil der SAB-Behandlung. Diese kann interventionell durch endovaskuläre Verfahren oder durch mikrochirurgisches Clipping erfolgen.^[30, 37] Bis zur Aneurysmaausschaltung sollten hypertensive Blutdruckwerte vermieden werden, um das Risiko einer Rezidivblutung zu verringern. Auch hypotone Blutdruckwerte werden behandelt, um den CPP aufrecht erhalten zu können und um Ischämien zu vermeiden.^[38, 39] Im Falle eines akuten Hydrocephalus wird eine externe Liquorableitung angelegt.^[30] Therapiemöglichkeiten einer begleitenden ICB bestehen aus einer konservativen ICP-Senkung, einer Kraniektomie sowie einer operativen Hämatomausräumung.^[17, 18] Allgemeine Therapiemaßnahmen umfassen im intensivmedizinischen Verlauf die Behandlung von Fieber, von Hypo- und Hyperglykämien und eine Thromboseprophylaxe.^[38, 39]

1.1.7 PROGNOSE

Die Gesamtmortalität der Erkrankung dürfte unter Einschluss der Dunkelziffer bei knapp 50 % liegen.^[3, 10, 40] Etwa 12 % der Patienten, die eine SAB erleiden, versterben noch bevor sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen können. An dieser Zahl hat sich auch über die letzten Jahrzehnte hinweg wenig geändert.^[41, 42] Mehr als ein Drittel der überlebenden Patienten erfährt aufgrund der SAB eine teils drastische Minderung der Lebensqualität.^[28] Weniger als 60 % der Überlebenden erreichen wieder den neurologischen Zustand wie es vor dem Blutungsereignis war.^[43] Letztlich resultiert aus

der aneurysmatischen SAB ein erheblicher Verlust an Lebens- und Arbeitsjahren und damit auch eine beachtliche volkswirtschaftliche Belastung.^[44, 45]

1.2 VERZÖGERTE VASOSPASMEN UND VERZÖGERTE CEREBRALE ISCHÄMIEN

1.2.1 HINTERGRUND

Verzögerte Vasospasmen zählen zu den bedeutendsten Komplikationen nach einer SAB und gehen mit einer hohen Morbidität und Letalität einher.^[43] Daran hat sich auch trotz der intensiven Forschung der letzten Jahrzehnte nichts Wesentliches geändert. Bei etwa 40-70 % der Betroffenen kann diese lokale oder diffuse Engstellung der Hirnarterien angiographisch nachgewiesen werden. Es können sowohl die großen hirnversorgenden Arterien als auch kleinere Gefäße davon betroffen sein.^[46] Verzögerte Vasospasmen müssen von den sehr frühen Vasospasmen abgegrenzt werden, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der SAB auftreten, deutlich seltener vorkommen, nicht unbedingt in verzögerte Vasospasmen übergehen müssen und über die auch weitaus weniger bekannt ist.^[47, 48] Verzögerte Vasospasmen beginnen in etwa ab dem 4. Tag nach dem Blutungsereignis, erreichen eine maximale Ausprägung um den 7. Tag und dauern in der Regel bis etwa 2 Wochen nach dem Blutungsereignis an.^[46, 49-51] Durch die Verengung der Gefäße kann es zu einer Perfusionsminderung im nachgeschalteten Hirnareal kommen. Dies kann zu einer verzögerten cerebralen Ischämie (delayed cerebral ischemia, DCI) führen, welche sich als verzögertes ischämisches neurologisches Defizit (delayed ischemic neurological deficit, DIND) äußern kann. Diese verzögert eintretende neurologische Verschlechterung zeigt sich bei wachen und neurologisch beurteilbaren Patienten meist in Form fokal neurologischer Defizite oder in einer Abnahme der Vigilanz.^[52]

Es existieren verschiedene Konzepte für die Definition eines verzögerten Vasospasmus. Es muss zunächst zwischen apparativ nachweisbaren Vasospasmen und klinischen Kriterien unterschieden werden. Nicht jeder apparativ nachgewiesene Vasospasmus geht auch mit einer klinischen Verschlechterung einher. Von einem klinischen oder auch

symptomatischen Vasospasmus spricht man, wenn zu den apparativen Befunden eine Aggravation des neurologischen Status hinzukommt.^[53] Vielfach wird der Begriff eines symptomatischen Vasospasmus mit dem Begriff einer DCI synonym verwendet.^[52] Dies lässt jedoch unberücksichtigt, dass die Genese der DCI nicht allein auf dem Vorhandensein von Vasospasmen zu beruhen scheint, sondern vermutlich multifaktoriell bedingt ist (siehe Abschnitt 1.2.2).^[52, 54] Zudem kann die klinische Evaluation und Feststellung einer neurologischen Verschlechterung bei komatösen oder analgosedierten, kontrolliert-beatmeten Patienten schwierig sein, sodass gerade bei diesen Patienten symptomatische Vasospasmen bzw. DCI unterdiagnostiziert bleiben könnten, wenn eine rein klinische Definition herangezogen werden würde.^[53, 55] Frontera et al. schlugen daher als Definition einer DCI das Vorhandensein symptomatischer Vasospasmen und/oder das Auftreten neuer cerebraler Infarkte in der Bildgebung auf dem Boden eines verzögerten Vasospasmus vor.^[53] Eine DCI wird im klinischen Setting dann angenommen, wenn andere Faktoren, die eine sekundäre Verschlechterung bedingen können – wie epileptische Anfälle, Infektionen, metabolische Störungen oder Medikamentennebenwirkungen - ausgeschlossen sind.^[52, 53]

1.2.2 PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN

Dass beim Abbau des subarachnoidal gelegenen Blutes vasoaktive Mediatoren mit spasmogenem Potential, allen voran Oxyhämoglobin, freigesetzt werden und dass diese eine tragende Rolle in der Entstehung der verzögerten Vasospasmen spielen, kann angenommen werden. Weitere pathophysiologische Komponenten in der Vasospasmusentstehung bzw. -aufrechterhaltung sollen zudem Endothelin-1, Arachidonsäuremetabolite (unter anderem Thromboxane und Prostaglandine), freie Radikale sowie eine Calcium-abhängige bzw. -unabhängige Kontraktion der glatten Muskelzellen der Gefäßwände sein. Eine große Bedeutung wird zudem einer Störung des Stickstoffmonoxidhaushaltes (Stickstoffmonoxid, NO) beigemessen. Eine verminderte Verfügbarkeit des potenten Vasodilatators NO aufgrund einer reduzierten

Produktion einerseits und eines erhöhten Verbrauchs durch die Bindung an das freigesetzte Oxyhämoglobin andererseits sowie die Entstehung freier Radikale im Rahmen einer fehlgeleiteten NO-Produktion sollen zur Vasospasmusentstehung beitragen. Des Weiteren werden eine Beteiligung inflammatorischer Prozesse und struktureller Veränderungen, dazu zählen beispielsweise eine Intimahyperplasie oder eine endotheliale Apoptose, sowie eine Störung neuronaler Regulationsmechanismen angenommen. Die einzelnen Faktoren können dabei nicht als streng voneinander getrennte Akteure betrachtet werden. Vielmehr stehen sie zum Teil in einer Wechselbeziehung und können sich gegenseitig bedingen. So übt Oxyhämoglobin sein spasmogenes Potential wohl nicht direkt aus, sondern vermittelt dies über eine Förderung freier Radikale, über die Inaktivierung von NO, über die Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten und Endothelin-1 aus der arteriellen Gefäßwand sowie über eine Schädigung perivaskulär gelegener Nervenzellen.^[46, 56-58] Eine Übersicht über die vermutlich beteiligten Komponenten gibt Abbildung 1.

Auch bezüglich möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von verzögerten Vasospasmen wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht und verschiedene Theorien aufgestellt. Derzeit gilt aber nur ein großes Blutvolumen im Subarachnoidalraum als gesicherter Risikofaktor.^[36] Frauen sollen ein um 27 % höheres Risiko für die Entwicklung verzögerter Vasospasmen haben als Männer, daneben soll das Vasospasmusrisiko invers proportional zum Lebensalter der SAB-Patienten sein.^[59] Weitere Faktoren mit potenziellem Vorhersagewert sind ein schlechter neurologischer Status bei Krankenhausaufnahme, eine Rezidiv-SAB, eine arterielle Hypertonie sowie ein Nikotin- oder Kokainabusus.^[57, 59] Darüber hinaus sollen eine Leukozytose, eine Hyponatriämie, eine Hypokaliämie, eine Abnahme der Thrombozytenzahl im Verlauf, erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum und im Liquor, eine Anämie, eine hämodynamische Insuffizienz bei Hypovolämie oder hypotonen Blutdruckwerten, Fieber, das Vorliegen eines SIRS und der Haptoglobin-Phänotyp Hp 2-2 auf ein erhöhtes Vasospasmusrisiko hindeuten.^[27, 59-64]

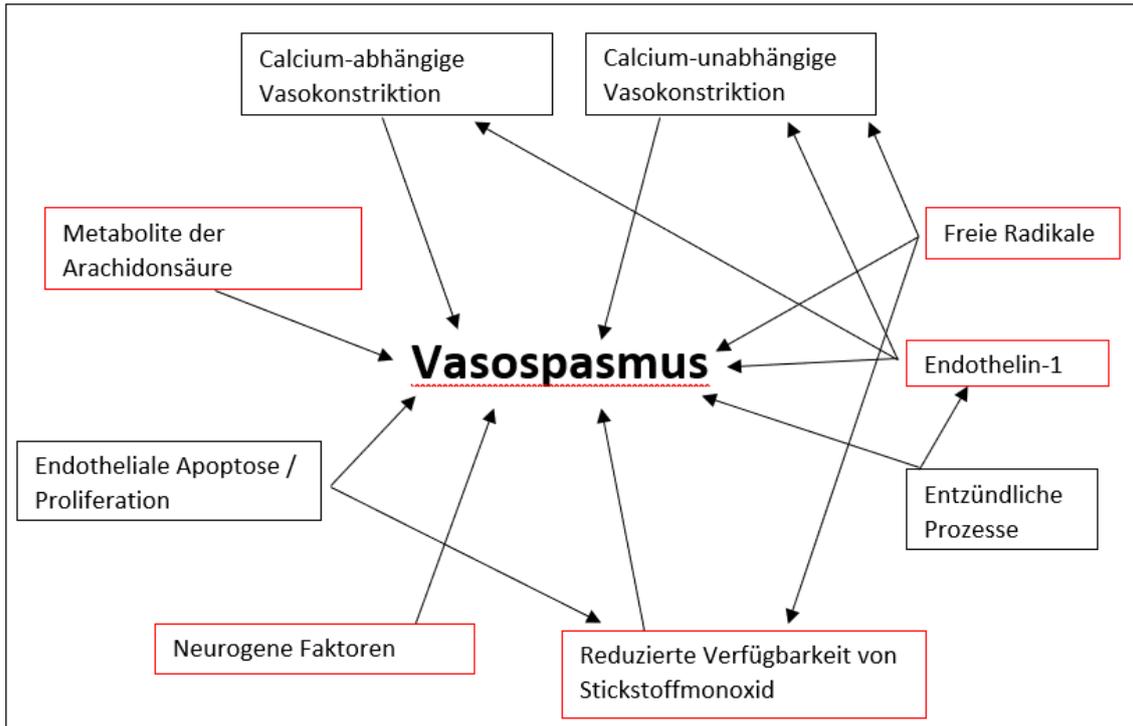


Abbildung 1: Übersicht über pathophysiologische Komponenten der Entstehung und Aufrechterhaltung verzögerter Vasospasmen

Die Pathogenese, die dem verzögerten Vasospasmus zu Grunde liegt, ist noch nicht in ausreichendem Maße verstanden. Ein multifaktorielles Geschehen ist jedoch wahrscheinlich. Die einzelnen Faktoren, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung des verzögerten Vasospasmus beteiligt sein sollen, sind dabei teilweise auch miteinander verknüpft. Oxyhämoglobin wird beim Abbau des im Subarachnoidalraum gelegenen Blutes freigesetzt und soll einen entscheidenden Beitrag in der Genese der verzögerten Vasospasmen haben [56, 57]. Die Mechanismen, über die das Oxyhämoglobin sein spasmogenes Potential ausschöpfen soll, sind in dieser Grafik rot umrandet.

(Abbildung in Anlehnung an: Koliass et al., J Neurosci Res, 2009 [56], mit Genehmigung des Herausgebers John Wiley & Sons, Inc.)

Über eine Perfusionsminderung im nachgeschalteten Hirnareal kann der verzögerte Vasospasmus in einer DCI münden, jedoch führt nicht jeder angiographisch nachgewiesene Vasospasmus auch zu einer DCI und vice versa.^[53, 54] Sekundäre cerebrale Ischämien scheinen demnach nicht allein auf dem Vorhandensein von verzögerten Vasospasmen zu beruhen, sondern einer multifaktoriellen Pathogenese zu unterliegen. Eine Interaktion aus verzögerten Vasospasmen, Störungen der cerebralen Mikrozirkulation wie Thrombosen und Spasmen der Mikrogefäße, einer Neuroinflammation und einer kortikalen Streuischämie (cortical spreading ischemia) als Folge einer gestörten hämodynamischen Reaktion auf eine kortikale Streudepolarisation (cortical spreading depolarisation) hin, scheinen hierbei eine Rolle zu spielen.^[16, 54, 65-67] Die frühe Hirnschädigung, d.h. die akuten Folgen der SAB innerhalb der ersten

72 Stunden, zu deren komplexen pathophysiologischen Grundlagen unter anderem eine Erhöhung des ICP sowie mechanische und inflammatorische Prozesse zählen, nimmt möglicherweise auch Einfluss auf das Auftreten und das Ausmaß verzögerter Vasospasmen und sekundärer cerebraler Ischämien.^[16, 54, 65, 66]

1.2.3 DIAGNOSTIK

Herkömmliche Methoden in der apparativen Vasospasmus-Diagnostik sind die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Hirngefäße, die transkranielle Dopplersonographie (TCD) und verschiedene cCT-basierte Verfahren, wie die CT-Angiographie und die CT-Perfusion.^[30, 68] In den vergangenen Jahren wurden einige neue Verfahren in der Vasospasmus- und DCI-Diagnostik vorgestellt. Dazu zählt die Microdialyse, bei der mit Hilfe eines in das Hirnparenchym eingebrachten Katheters verschiedene Stoffkonzentrationen gemessen werden. Anhand gewisser metabolischer Veränderungen sollen verzögerte Vasospasmen und bevorstehende DCI identifiziert werden. Relevant seien hierbei vor allem Glutamat, Laktat und die Laktat/Pyruvat-Ratio.^[69-71] Ein weiterer Ansatz ist die jugularvenöse Katheteroximetrie. Bei dieser Methode wird die Sauerstoffsättigung in arteriellem und jugularvenösem Blut gemessen. Ein Anstieg der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz soll dem Auftreten eines verzögerten Vasospasmus vorausgehen.^[72] Ein anderes Beispiel ist der Einsatz einer kontinuierlichen EEG-Ableitung. Durch bestimmte Veränderungen im EEG, insbesondere bei neuem Auftreten epileptiformer Entladungen/rhythmischer Muster oder einer Verschlechterung der Grundrhythmusaktivität, sollen DCI vorhergesagt werden können.^[73] Eine andere neuartige Methode in der Vasospasmusdiagnostik ist die Erfassung kortikaler Ischämien über eine Messung der Sauerstoffsättigung im Hirnkortex mit Hilfe von nahem Infrarotlicht.^[74, 75] Ein weiterer Ansatz ist die intraparenchymale Thermodilutionstechnik zur Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF). Ein Abfall des rCBF soll dabei den symptomatischen Vasospasmen vorausgehen und somit eine Vorhersage dieser ermöglichen.^[76]

1.2.4 PROPHYLAKTISCHE UND THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN

Da die Pathogenese des verzögerten Vasospasmus bislang nicht hinreichend geklärt ist, steht auch keine kausale Therapie zur Verfügung. Momentan besteht die Prävention in der Gabe der Calciumantagonisten (Ca^{2+} -Antagonisten) Nimodipin und Magnesium. Die Daten, welche oralem Nimodipin eine signifikante Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung des Outcomes zuschreiben, sind jedoch mittlerweile über 30 Jahre alt.^[77, 78] Dass in einer Meta-Analyse kein positiver Effekt von Magnesium auf die Rate an radiographischen Vasospasmen und DCI sowie auf das Outcome von SAB-Patienten beobachtet werden konnte, könnte daran liegen, dass 11 der 13 herangezogenen Studien die Wirksamkeit von Magnesium untersuchten, während zusätzlich Nimodipin als Standardtherapie gegeben wurde, obwohl beide Medikamente Ca^{2+} -Antagonisten sind.^[79, 80] In den beiden Studien, die Magnesium unabhängig von Nimodipin einsetzten, konnte dagegen ein positiver Einfluss von Magnesium auf die Rate an verzögerten Vasospasmen und DCI sowie auf das Outcome erzielt werden.^[81, 82] Von der früher empfohlenen Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie, Hämodilution) wird mittlerweile wieder Abstand genommen, nachdem in verschiedenen Studien aufgezeigt werden konnte, dass von den 3 Komponenten nur die Hypertension einen positiven Effekt zu haben scheint, während die Hypervolämie und die Hämodilution sogar die Rate an Komplikationen zu erhöhen scheinen.^[83-85] Daneben existieren verschiedene endovaskuläre Behandlungsoptionen. Durch die Ballondilatation spastisch verengter Hirngefäße kann eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses (CBF) gelingen.^[86, 87] In Kombination mit einer Ballondilatation oder auch eigenständig kann die intraarterielle Applikation von Vasodilatoren angewandt werden. Zu nennen sind hier Papaverin, Milrinon, Nicardipin, Verapamil und Fasudil.^[87-89] Allerdings gibt es auch für diese endovaskulären Verfahren keine harten Daten, die für einen positiven Effekt auf das neurologische Outcome sprechen.^[39, 90] In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zu potenziell neuen Therapeutika veröffentlicht. Ein viel untersuchtes Medikament ist der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Clazosentan. In den CONSCIOUS-Studien wurde eine deutliche Reduktion der angiographisch nachgewiesenen verzögerten Vasospasmen durch Clazosentan beschrieben. Ein positiver Einfluss auf DIND und DCI

bestand nur in geringem Umfang. Eine Verbesserung des Outcomes konnte aber insbesondere nicht bewirkt werden.^[91-93] Auch für andere Therapieansätze liegen bislang keine überzeugenden Daten vor. Untersucht wurden unter anderem Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Cilostazol), Statine, Tirilazad Mesylat, Fibrinolytika, fraktioniertes und unfraktioniertes Heparin, Glibenclamid, eine therapeutische Lumbaldrainage und eine milde Hypothermie.^[94-106] Letzten Endes bleiben die Ergebnisse der präventiven und therapeutischen Maßnahmen von verzögerten Vasospasmen und DCI trotz umfassender Forschung unbefriedigend.

1.3 KOHLENSTOFFDIOXID UND DER EINFLUSS AUF DIE HIRNPERFUSION

1.3.1 REGULATION DES PH-WERTES IM LIQUOR

Im zentralen Nervensystem (ZNS) ist eine effektive pH-Regulation von großer Bedeutung, da der Liquor-pH-Wert maßgeblich an der über den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) vermittelten Tonusregulation der cerebralen Gefäße beteiligt ist.^[107-111] Viele Mechanismen der pH-Regulation des Liquors ähneln denjenigen im Blut.^[112] So spielt in beiden Fällen der Bikarbonatpuffer eine wichtige Rolle.^[112, 113] Während jedoch im Blut auch noch der Proteinpuffer, überwiegend getragen vom Hämoglobin, und der Phosphatpuffer von Bedeutung sind, ist deren Konzentration im Liquor so minimal, dass ihr Anteil an der Liquor-pH-Regulation vernachlässigbar gering ist.^[113-115] Das wichtigste Puffersystem im Liquor ist demnach der Bikarbonatpuffer. Über die respiratorische Regulation können der PaCO_2 und somit der Gehalt an Kohlenstoffdioxid (CO_2) im Liquor konstant gehalten werden.^[112, 116] Um den CO_2 -Gehalt im Gewebe auf konstantem Niveau halten zu können, ist darüber hinaus auch eine intakte Durchblutung nötig. So verhindert die mangelhafte Perfusion ischämischer Hirnbereiche einen ausreichenden Abtransport von CO_2 . Aus einem offenen Puffersystem kann unter solchen Umständen ein geschlossenes System werden, der CO_2 -Gehalt im Liquor kann ansteigen und der pH-Wert abfallen.^[116] Katalysiert wird der Reaktionsablauf des Bikarbonatpuffers im Liquor ebenso wie im Blut über die

Carboanhydrase.^[112, 113] 11 der 13 identifizierten katalytisch-aktiven Carboanhydrase-Isoformen werden im Gehirn exprimiert. Für die pH-Regulation des Liquors und der interstitiellen Flüssigkeit im Gehirn sind Carboanhydrase-Isoformen verantwortlich, welche membrangebunden an Gliazellen und Neuronen lokalisiert sind und deren katalytisch-aktive Domäne in den Extrazellulärraum ragt. Für die intrazelluläre pH-Regulation des ZNS existieren intrazellulär lokalisierte Carboanhydrase-Isoformen. Dies betrifft unter anderem Gliazellen, Nervenzellen und Epithelzellen des Plexus choroideus.^[113] Darüber hinaus soll bei Liquor-pH-Werten im alkalischen Bereich über anaerobe Glycolyse Laktat gebildet werden, welches Bikarbonat abfangen und somit dem Reaktionsgleichgewicht entziehen kann.^[117] Eine weitere Besonderheit des Säure-Basen-Haushalts im ZNS stellt die Tatsache dar, dass die elektrische Hirnaktivität Einfluss auf den Liquor-pH-Wert nimmt. Dies geschieht innerhalb von Millisekunden und kann sowohl zu einer Alkalisierung als auch zu einer Ansäuerung des Liquors führen. Vermittelt über Ionen-Kanäle, Rezeptoren und Gap Junctions sollen diese pH-Wert-Änderungen wiederum Einfluss auf die neuronale Aktivität nehmen, insbesondere hinsichtlich der Exzitabilität. Vorteil dieses aktivitäts-bedingten Einflusses auf den pH-Wert ist, dass die pH-Wert-Änderungen nur in der nahen Umgebung der elektrischen Aktivität stattfinden und kein so großes Gebiet betreffen, wie es beispielsweise bei respiratorischen pH-Wert-Änderungen der Fall wäre.^[112, 113]

1.3.2 REGULATION DER HIRNPERFUSION UNTER PHYSIOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

Die Durchblutung des Gehirns wird durch ein Zusammenspiel aus Blutgasen, mittlerem arteriellen Blutdruck (mean arterial blood pressure, MAP), neuronalem Metabolismus, endothelialen Faktoren und autonomem Nervensystem reguliert.^[108, 109, 118] Unter physiologischen Bedingungen ist der PaCO₂ der wichtigste Parameter zur Steigerung des CBF. Eine Erhöhung des PaCO₂ bewirkt eine Vasodilatation, eine Abnahme des PaCO₂ eine Konstriktion der cerebralen arteriellen Gefäße.^[119-121] Der vasomotorische Einfluss des PaCO₂ spielt sich dabei insbesondere an den kleinen, peripheren Hirngefäßen ab, während die großen, zuführenden Hirngefäße nur geringfügig auf eine PaCO₂-Änderung

reagieren.^[120, 121] CO₂, welches als unpolares Gas die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren kann, entfaltet seine Wirkung auf die cerebralen Arterien wohl vor allem über eine entsprechende pH-Wert-Änderung des Liquors.^[107-111, 122] Ausschlaggebend soll dabei insbesondere der pH-Wert der interstitiellen Flüssigkeit in der näheren Umgebung der Gefäße sein.^[107-111] Der zugrundeliegende molekulare Mechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt. Zur Diskussion stehen unter anderem eine Protonen-vermittelte Aktivierung von Kalium-Kanälen, die zur Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen führen soll, sowie eine Protonen-induzierte Ausschüttung vasodilatatorischer Substanzen wie Prostaglandin, Adenosin oder insbesondere auch NO.^[108, 118] NO, welches von der NO-Synthetase hergestellt wird, bewirkt eine Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und löst dadurch eine vermehrte Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) aus. Dieses bewirkt daraufhin über verschiedene Mechanismen eine Vasodilatation.^[123] Allerdings kann CO₂ zu einem geringen Anteil auch unabhängig vom Liquor-pH-Wert auf den cerebralen Gefäßtonus einwirken. Dies könnte durch eine direkte Wirkung des im Liquor befindlichen CO₂ auf das Membranpotential der glatten Muskelzellen ausgelöst werden. Diskutiert wird auch eine CO₂-vermittelte Freisetzung vasoaktiver Substanzen, allen voran NO, aus Endothelzellen, Astrozyten und Neuronen, die auch unabhängig vom Liquor-pH-Wert stattfindet.^[107]

Durch die Freisetzung endothelialer Faktoren wird ein wichtiger Beitrag zur cerebralen Tonusmodifikation geleistet. Die bedeutendsten endothelialen Vasodilatoren sind NO, Prostacyclin und der Endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF), welche unter anderem durch physikalische Stimuli wie Scherkräfte oder durch parakrine Mediatoren freigesetzt werden. Daneben kann das Endothel auch vasokonstriktive Substanzen ausschütten, allen voran Endothelin-1.^[107, 124, 125] Dieser Endothel-vermittelte Einfluss auf den Gefäßtonus spielt auch eine Rolle im Rahmen der PaCO₂-vermittelten cerebralen Tonusregulation sowie der cerebralen Autoregulation.^[107, 126] Die cerebrale Autoregulation stellt einen weiteren wichtigen Mechanismus zur Regulation der Hirndurchblutung dar. Man versteht darunter die Konstanthaltung des CBF trotz der Schwankungen des arteriellen Blutdruckes und damit des CPP. Die cerebrale

Autoregulation ist bei einem MAP im Bereich von etwa 60-150 mmHg wirksam.^[108, 127] Ein wichtiger Bestandteil der cerebralen Autoregulation ist der bereits im Jahr 1902 von Bayliss entdeckte Effekt, dass die Zunahme des transmuralen Druckes, welche durch einen Blutdruckanstieg entsteht, zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle führt und somit der Blutdruckanstieg kompensiert werden kann.^[128] Insgesamt scheint die cerebrale Autoregulation jedoch ein Zusammenspiel aus endothelialen und myogenen Faktoren, metabolischen Mediatoren wie CO₂ und neuronalen Mechanismen zu sein. So wird angenommen, dass die sympathische Innervierung der Blutgefäße dem Schutz des Gehirns vor einer zu starken Zunahme des MAP dient. Bei steigendem arteriellem Blutdruck kommt es zu einer Sympathikus-vermittelten Vasokonstriktion der großen Hirngefäße, während sich die Widerstandsgefäße erweitern und somit der CBF konstant gehalten werden kann.^[108, 109, 126]

Letztlich zeigt sich aber auch, dass die einzelnen Faktoren der cerebralen Durchblutungsregulation nicht als streng voneinander getrennte Mechanismen wahrgenommen werden können. Stattdessen findet eine Interaktion der Prozesse statt, die sich nicht nur gegenseitig beeinflussen können, sondern teilweise auch gemeinsame Signalkaskaden auf zellulärer Ebene auslösen und die im Zusammenspiel die cerebrale Durchblutung regulieren.^[108]

1.3.3 CEREBROVASKULÄRE REAKTIVITÄT NACH ERLITTENER SUBARACHNOIDALBLUTUNG

Unter der cerebrovaskulären Reaktivität versteht man die Lumenerweiterung cerebraler Gefäße und damit die Zunahme des CBF auf einen vasodilatatorischen Stimulus hin.^[129, 130] Dazu zählen insbesondere die vasomotorischen Einflüsse des PaCO₂, der cerebralen Autoregulation und endothelialer Faktoren. Vielfach wurde in Studien an Tier^[131-140] und Mensch^[130, 141-147] untersucht, wie sich die PaCO₂-Reaktivität nach einer SAB verhält. Vieles deutet darauf hin, dass die PaCO₂-Reaktivität nach erlittener SAB zwar eingeschränkt, aber nicht aufgehoben ist. Zudem existieren Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten PaCO₂-Reaktivität und dem Auftreten verzögerter Vasospasmen und DCI.^[130, 144-147] Die cerebrale Autoregulation ist nach dem

PaCO₂ die bedeutendste Komponente der cerebralen Durchblutungsregulation. Es existieren zahlreiche Belege dafür, dass die cerebrale Autoregulation bei SAB Patienten gestört ist. In manchen Studien konnte dargelegt werden, dass die cerebrale Autoregulation deutlich vulnerabler auf eine SAB reagiert als die PaCO₂-Reaktivität.^[136-138, 144] Der Umstand einer gestörten cerebralen Autoregulation bei erhaltener PaCO₂-Reaktivität wird als dissoziierte Vasoparalyse bezeichnet.^[131, 144] Die cerebrovaskuläre Reaktivität gegenüber endothelialen Faktoren scheint im Rahmen einer SAB ebenfalls eingeschränkt zu sein.^[58, 134, 148-153] Sowohl bezüglich der Störung der cerebralen Autoregulation als auch bezüglich der endothelialen Dysfunktion nach SAB konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten und dem Schweregrad von verzögerten Vasospasmen und DCI aufgezeigt werden.^[58, 134, 138, 144, 145, 148, 149, 154-157] Die Bedeutung der PaCO₂-Reaktivität nach einer SAB wird im Angesicht der gestörten cerebralen Autoregulation und der endothelialen Dysfunktion umso größer.

1.4 STUDIENZIEL

In dieser Studie soll evaluiert werden, ob und in welchem Umfang die PaCO₂-Reaktivität bei kritisch kranken SAB-Patienten in der Phase eines erhöhten Risikos verzögerter Vasospasmen erhalten ist und ob eine Hyperkapnie während der Phase der kritischen Hirnperfusion zu einer Steigerung des CBF führt. Dazu wurde bei intubierten, kontrolliert beatmeten SAB-Patienten der PaCO₂ stufenweise auf 60 mmHg erhöht. Primärer Endpunkt der Studie waren die CBF-Werte - gemessen mit der intraparenchymalen Thermodilutionstechnik - unter Veränderung des PaCO₂. Ob dieser Regelmechanismus bei SAB-Patienten auch therapeutisch zu einer Verbesserung des Outcomes eingesetzt werden könnte, wird in einer Folge-Studie näher beleuchtet werden und im Rahmen dieser Studie nur begleitend betrachtet.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 GENEHMIGUNG UND REGISTRIERUNG DER STUDIE

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg begutachtet und genehmigt (Wue112/12) sowie unter ClinicalTrials.gov registriert (Trial-ID: NCT01799525, „Hypercapnia to Prevent Secondary Ischemia in SAH“).

2.2 STUDIENPOPULATION

12 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Berechnung der Fallzahlen zum Erhalt signifikanter Werte erfolgte auf der Basis experimentell gewonnener Daten von Diringer et al. und Schmieder et al.^[132, 158] 9 Studienpatienten waren Frauen (75 %) und 3 waren Männer (25 %), mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren.

2.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine aneurysmatische SAB, die vor weniger als 96 Stunden aufgetreten war, sowie eine mikrochirurgische oder endovaskuläre Versorgung des rupturierten Aneurysmas innerhalb der ersten 72 Stunden. Außerdem konnten nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) versorgt waren. Bedingung für den Einschluss in die Studie war ferner ein Grad 3 bis 5 nach der Hunt-Hess-Skala sowie ein Grad 3 oder 4 nach der Fisher-Skala. Die Klassifikation nach Hunt-Hess sowie die Fisher-Skala sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Darüber hinaus mussten die Patienten aufgrund ihres schlechten klinischen Zustands voraussichtlich für die folgenden Tage analgosediert, intubiert und kontrolliert beatmet sein. Da die Studienpatienten aufgrund eines eingeschränkten Bewusstseins nicht einwilligungs- und aufklärungsfähig waren, wurde

beim zuständigen Amtsgericht eine Eilbetreuung beantragt. Für den Einschluss in die Studie waren die Aufklärung und die Einwilligung des eingesetzten Betreuers notwendig.

Tabelle 1: Hunt-Hess-Skala

Hunt-Hess Grad	Klinisches Bild	Bewusstsein
1	asymptomatisch oder leichte Kopf- und Nackenschmerzen, keine neurologischen Ausfälle	wach
2	mäßige bis starke Kopf- und Nackenschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenstörungen	wach
3	Verwirrtheit und/oder milde neurologische Ausfälle	somnolent
4	Schwere neurologische Ausfälle, Störungen von Kreislauf, Atmung, Temperaturregulation	soporös
5	Strecksynergismen, Dezerebrationszeichen	komatös

Die Hunt-Hess-Skala hat eine hohe prognostische Aussagekraft bezüglich des neurologischen Outcomes nach erlittener aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Alle Studienpatienten konnten einem Hunt-Hess Grad 3 bis 5 zugeordnet werden und wiesen somit ein hohes Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome auf.[31, 33, 34] (Tabelle in Anlehnung an: Hunt und Hess, J Neurosurg, 1968 [31])

Tabelle 2: Fisher-Skala

Fisher Grad	Blutverteilung	Vasospasmus-Risiko
1	Kein Blut sichtbar	18 %
2	Lokaler Blutfilm oder -clot	43 %
3	Zisternale Tamponade	96 %
4	Intracerebrales oder intraventriculäres Hämatom	40 %

Die Fisher-Skala gibt die Blutmenge und -verteilung in der kraniellen Computertomographie nach einer Subarachnoidalblutung wieder. Die Vasospasmuswahrscheinlichkeit wird in der Fisher-Graduierung überwiegend von der Menge an subarachnoidalem Blut bestimmt und ist bei einem Fisher-Grad 3 am höchsten. Bei allen Studienpatienten lag eine zisternale Tamponade vor, sodass bei allen die Einordnung als Fisher-Grad 3 erfolgte, unabhängig davon, ob eine zusätzliche intracerebrale oder intraventriculäre Blutung vorlag.[36] (Tabelle in Anlehnung an: Fisher et al., Neurosurgery, 1980 [36])

2.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausgeschlossen von der Studie wurden alle Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Schwangerschaft oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Überdies verhinderten ein ICP größer als 20 mmHg an Tag 4 nach SAB sowie ein arterieller pH-Wert kleiner als 7,25 die Aufnahme in die Studie.

2.2.3 ABBRUCHKRITERIEN

Ein Anstieg des ICP auf über 25 mmHg für mehr als 2 Minuten sowie ein Abfall des arteriellen pH-Wertes unter 7,25 während der Interventionen führten zu einem Abbruch der Studienintervention. Ferner war ein Abbruch der Studienintervention vorgesehen, wenn die Patienten bei konstanter Analgosedierung unter der kontrollierten Hypoventilation spontan atmeten.

2.3 BEGLEITMONITORING UND -THERAPIE

Die Interventionen im Rahmen der Studie erfolgten auf der Basis einer Standardüberwachung und -therapie bei SAB-Patienten. Das Monitoring umfasste tägliche Messungen der mittleren Flussgeschwindigkeiten (mean flow velocity, MFV) in der TCD, kontinuierliche Messungen des CBF und des ICP sowie eine invasive Messung des Blutdruckes, des zentralnervösen Druckes und des Flüssigkeitsstatus. Standardmäßig wurde der Blutdruck vor Ausschaltung des Aneurysmas auf systolische Werte zwischen 100-140 mmHg eingestellt. Bei hypertensiven Blutdruckwerten wurde primär mit Urapidil behandelt, in zweiter Linie mit Clonidin. Zur Behandlung hypotoner Blutdruckwerte erfolgte primär eine Flüssigkeitssubstitution, welche bei Bedarf um Katecholamine ergänzt werden konnte. Nach erfolgter Aneurysmaausschaltung wurde ein MAP von mindestens 80 mmHg angestrebt. Bei Blutdruckwerten darunter wurde

primär eine Flüssigkeitssubstitution angewandt, in zweiter Linie kamen Katecholamine – vorrangig Noradrenalin, bei Bedarf auch Dobutamin - zum Einsatz. Daneben erfolgte eine Thromboseprophylaxe durch die Gabe von Heparin – bei noch unversorgtem Aneurysma sowie nach erfolgter mikrochirurgischer Ausschaltung des Aneurysmas als Low-Dose-Heparinisierung, nach erfolgter endovaskulärer Versorgung des Aneurysmas dagegen in therapeutischer Dosis. Im Falle eines stattgehabten epileptischen Ereignisses im Rahmen der SAB oder bei vorbestehender Epilepsie erfolgte die Gabe von Antikonvulsiva. Eine erhöhte Körpertemperatur wurde forciert behandelt durch die Gabe von Antipyretika, durch physikalische Maßnahmen und falls indiziert durch die gezielte Gabe von Antibiotika. Des Weiteren waren alle Studienpatienten aufgrund eines Verschlusshydrocephalus mit einer EVD (Liquor-Drainage-Set: Hanni®Set, Smiths Medical GmbH, Grasbrunn, Deutschland) ausgestattet, wodurch ein kontinuierliches Abfließen des Liquors ermöglicht wurde. Die Analgosedierung erfolgte mit Midazolam (Midazolam-hameln 2,0 mg/ml, Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln, Deutschland) und Fentanyl (Fentanylösung 5,0 mg/100ml, Apotheke des Universitätsklinikums Würzburg, Würzburg, Deutschland).

2.4 MONITORING VERZÖGERTER VASOSPASMEN UND SEKUNDÄRER CEREBRALER ISCHÄMIEN

Täglich erfolgte eine klinisch-neurologische Untersuchung der Patienten, um eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes feststellen zu können. Zur Detektion verzögerter Vasospasmen wurden täglich die MFV der basalen Hirngefäße in der TCD bestimmt. Dabei wurden auf beiden Seiten die Flussgeschwindigkeiten der Arteria cerebri media (MCA), der Arteria cerebri anterior (ACA) und der intrakraniell gelegenen Abschnitte der Arteria carotis interna (ICA) über die temporalen Schallfenster gemessen. Die Untersuchung der distalen Abschnitte des extrakraniellen Anteils der ICA erfolgte über die submandibulären Schallfenster beidseits. Die Messung der Flussgeschwindigkeit der Arteria basilaris (AB) erfolgte über ein subokzipitales Schallfenster (Foramen magnum). Eine MFV von über 140 cm/s im vorderen Abschnitt des Circulus

arteriosus Willisii und von über 90 cm/s in der AB wurde als Vasospasmus angesehen. Darüber hinaus erfolgte jeden 3. Tag eine cCT- und Perfusions-cCT-Bildgebung. Ergab sich anhand einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes, eines Anstiegs der MFV in der TCD oder eines Defizites in der Perfusions-cCT der Verdacht auf einen verzögerten Vasospasmen bzw. eine DCI wurde standardmäßig eine Steigerung des Blutdruckes im Sinne einer hyperdynamen Therapie induziert. Des Weiteren wurde eine DSA der Hirngefäße durchgeführt, mit der Möglichkeit den Vasospasmus noch im selben Eingriff zu behandeln, wenn sich der Verdacht bestätigen ließ. Bei lokal begrenzten Vasospasmen der proximalen Arterien kam eine transluminale Ballondilatation zum Einsatz, dagegen wurde bei diffusen peripheren Vasospasmen der Ca²⁺-Antagonist Nimodipin intraarteriell zur Spasmolyse verabreicht.

2.5 STUDIENAUFBAU

2.5.1 BEHANDLUNGSPLAN UND BEATMUNGSREGIME

Am 4. Tag nach dem SAB Ereignis wurde mit der Studienintervention begonnen und bis zum 14. Tag jeweils einmal täglich durchgeführt. Dazu wurde der PaCO₂ stufenweise verändert: Die Zielwerte lagen bei 30 mmHg, 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg. Das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Stufen betrug circa 15 Minuten. Am Anfang jeder Messung wurde zunächst eine arterielle Blutgasanalyse, eine Analyse des pH-Wertes im Liquor sowie eine Messung der MFV der basalen Hirngefäße (MCA, ACA, ICA intra- und extrakraniell, AB) in der TCD durchgeführt, ohne dass zuvor die Beatmungseinstellungen verändert wurden. Außerdem wurden die aktuellen Werte des CBF, der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung (brain tissue oxygen saturation, St_iO₂), des ICP, der kardialen Parameter (nähere Erläuterungen siehe Abschnitt 2.5.2) und der Beatmungsparameter notiert. Dadurch wurden die jeweiligen Baseline-Werte bei unverändertem PaCO₂ erfasst. Anschließend wurde eine volumenkontrollierte Beatmung als Beatmungsregime der kontrolliert beatmeten Patienten gewählt (SERVO-i[®], Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland). Zur Erreichung eines PaCO₂ von

30 mmHg wurde über eine Erhöhung der Atemfrequenz das Atemminutenvolumen (AMV) gesteigert. Andere Beatmungseinstellungen wurden nicht verändert. Bei einem PaCO₂ von 30 mmHg wurden wieder die aktuellen Werte des CBF, der StIO₂, des ICP, sowie der kardialen Parameter und der Beatmungsparameter dokumentiert. Ebenso wurden erneut eine Analyse des pH-Wertes im Liquor sowie eine Messung der MFV der basalen Hirngefäße in der TCD durchgeführt. Nach einem Intervall von 15 Minuten wurde durch eine Reduktion der Atemfrequenz das AMV herabreguliert. Auf diese Weise wurde weniger CO₂ über die Lunge eliminiert und der PaCO₂ stieg an. Bei einem PaCO₂ von 40 mmHg wurden erneut die bereits erwähnten Messungen durchgeführt und die verschiedenen Parameter protokolliert. Nach dem gleichen Prozedere wurde bei einem PaCO₂ von 50 mmHg und 60 mmHg vorgegangen. Nach Abschluss der Messung wurden die veränderten Beatmungseinstellungen wieder auf das Ausgangsniveau zurückgestellt. Der Zusammenhang zwischen Veränderungen des AMV und des PaCO₂ wird in Abbildung 2 dargestellt.

2.5.2 BLUTGASANALYSE UND ERFASSUNG HÄMODYNAMISCHER PARAMETER

Die Bestimmung des PaCO₂ erfolgte mit einer arteriellen Blutgasanalyse (RAPIDLab® 700, Siemens Health Care, Würzburg, Deutschland). Daneben wurden auf jeder PaCO₂-Stufe der pH-Wert, der Hämoglobingehalt, die Glucosekonzentration sowie die Konzentration an Natrium und Kalium im arteriellen Blut gemessen. Mit Hilfe des Blutgasanalysegerätes erfolgte zudem auf jeder PaCO₂-Stufe die Bestimmung des pH-Wertes im Liquor. Die kontinuierliche Aufzeichnung der Vitalparameter (EKG, Herzfrequenz (HF), MAP und periphere Sauerstoffsättigung) erfolgte mit einem IntelliVue 70 MP Patientenmonitor (Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Deutschland). Zur Erfassung kardialer Parameter wie dem Herzzeitvolumen (HZV) und dem kardialen Schlagvolumen (SV) wurde der Vigileo-Monitor (Edwards Lifesciences Germany GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) eingesetzt.

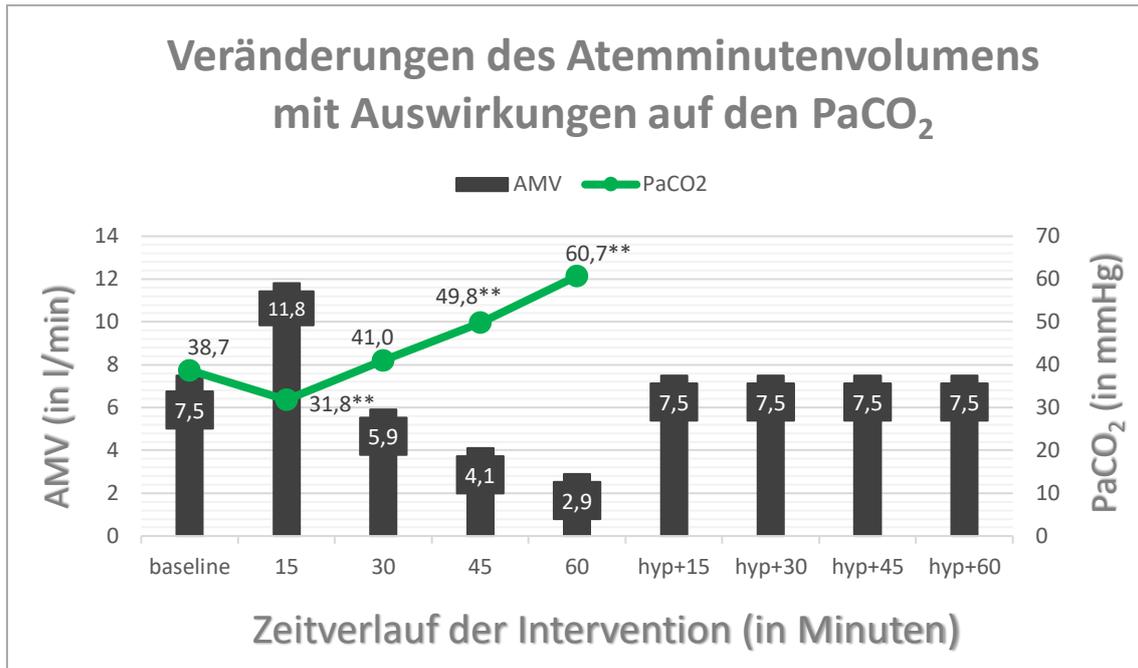


Abbildung 2: Veränderungen des Atemminutenvolumens mit Auswirkungen auf den PaCO₂

Durch eine Erhöhung des Atemminutenvolumens (AMV) wurde eine Hypokapnie, durch die stufenweise Reduktion des AMV eine stufenweise Hyperkapnie erzielt. Die Umstellung des AMV erfolgte in Intervallen von 15 Minuten. Zielwerte des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) waren 30 mmHg, 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg. Im Nachbeobachtungszeitraum (in der Abbildung dargestellt als hyp+15, entsprechend 15 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter etc.) wurde das AMV auf den Baseline-Wert zurückgestellt. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung, **p < 0.01, verglichen mit den Baseline-Werten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

2.5.3 ZIELWERTE

Primärer Endpunkt der Studie waren die CBF-Werte unter iatrogener Hypo- und Hyperkapnie. Sekundäre Endpunkte waren die St*i*O₂, die MFV der basalen Hirngefäße, das Auftreten von DCI und das klinische Outcome nach der Glasgow-Outcome-Skala (GOS). Zu Beginn jeder Intervention wurde der jeweilige Baseline-Wert notiert. Anschließend wurden auf jeder PaCO₂-Stufe die jeweiligen Endpunkte erhoben und mit dem entsprechenden Baseline-Wert verglichen.

2.5.3.1 MESSUNG DES CEREBRALEN BLUTFLUSSES MIT DER INTRAPARENCHYMALEN THERMODILUTIONSTECHNIK

Für die Messung des CBF wurde der Bowman Perfusion Monitor® (Hemedex Inc., Cambridge, Massachusetts, USA) sowie die dazugehörige Sonde QFlow 500™ Perfusion Probe (Hemedex Inc., Cambridge, Massachusetts, USA) verwendet. Die Platzierung der Sonde erfolgte rechts frontal, 1,5 cm vor der EVD, mit einer Eindringtiefe in das Parenchym von 3-4 cm. Die Messung basierte auf der intraparenchymalen Thermodilutionstechnik (Abbildung 3). Die Sonde beinhaltet 2 Messpunkte. Einer ist circa 8 mm von der Sondenspitze entfernt lokalisiert und ist für die Erfassung der basalen Temperatur des Hirngewebes verantwortlich. Der andere Messpunkt liegt an der Sondenspitze. Dieser wird aktiv erhitzt, sodass er eine Temperatur erreicht, die 2 °C über der basalen Hirntemperatur liegt. Dies führt zum Aufbau eines kugelförmigen Wärmefeldes mit einem Radius von 4 mm und in dessen Zentrum die Sondenspitze liegt. Das Blut, welches das Wärmefeld passiert, führt zum Wärmeverlust am Sondenspitzenmesspunkt. Um die Temperatur innerhalb des Wärmefeldes konstant bei 2 °C über der basalen Hirntemperatur zu halten muss dieser Wärmeverlust durch einen gewissen Energieaufwand ausgeglichen werden. Daraus folgt, je mehr Blut die Sondenspitze umströmt, desto größer ist der Wärmeverlust, desto größer ist der Energieaufwand an der Sondenspitze. Der Energieaufwand ist also direkt proportional zum CBF.^[159] Die Erhebung der Daten erfolgt kontinuierlich, ohne Latenz, in absoluten Werten mit der Einheit ml/100g/min und kann direkt am Patientenbett ausgeführt werden.^[160] Da der Durchmesser der Thermodilutionssonde nur etwa 1 mm misst kann von einer risikoarmen Anwendung ausgegangen werden.^[159, 161-163]

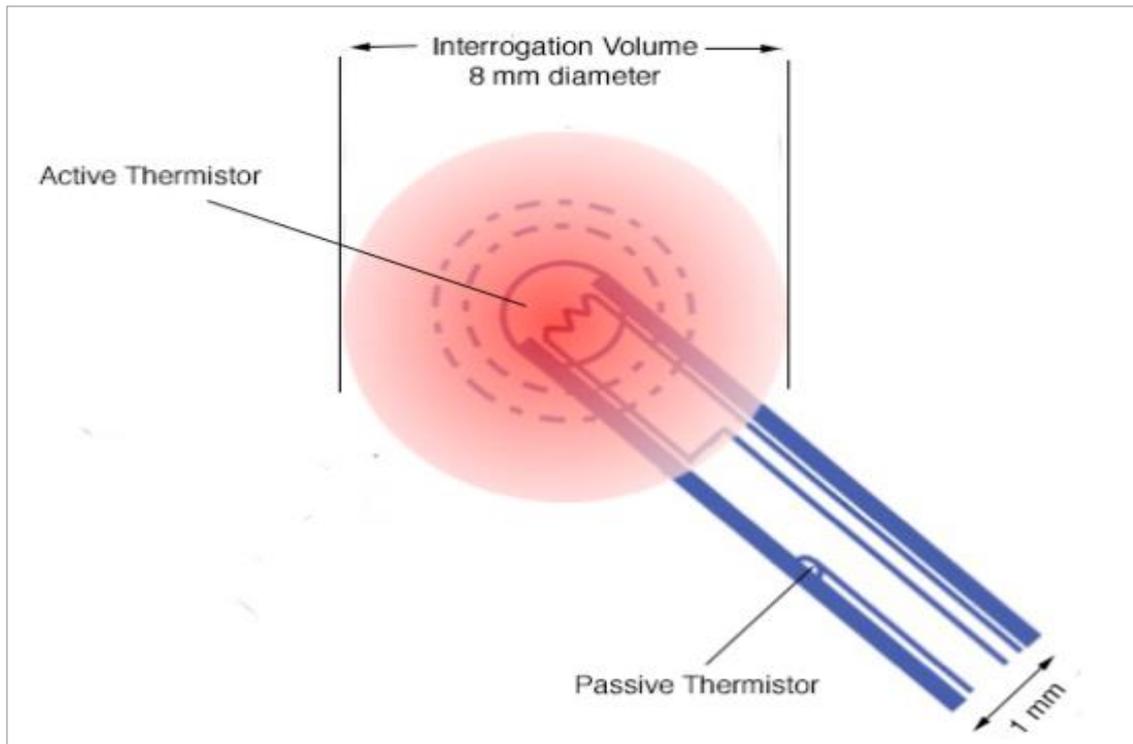


Abbildung 3: Darstellung und Funktionsweise der CBF-Sonde

An der Sondenspitze ist der aktive Messpunkt (Active Thermistor) lokalisiert, der ein kugelförmiges Wärmefeld mit einem Durchmesser von 8 mm erstellt. 8 mm entfernt davon liegt der passive Messpunkt (Passive Thermistor), der die basale Temperatur des Hirngewebes erfasst. Die eingesetzte Thermodilutionssonde (QFlow 500™ Perfusion Probe) hat einen Durchmesser von 1 mm.[159]

(Abbildung übernommen von: Hemedex, <https://hemedex.com/theory-of-operation/>, 2020 [159], mit Genehmigung von Hemedex Inc.)

2.5.3.2 MESSUNG DER CEREBRALEN GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG MIT DER NAH-INFRA-ROT-SPEKTROSKOPIE

Die Messung der StiO_2 erfolgte mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (near infrared spectroscopy, NIRS) (INVOS™ 5100C Cerebral / Somatic Oximeter, Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland und Adult SomaSensor, Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland). Jeweils ein Sensor wurde an der rechten und linken Stirn angebracht. Die Sensoren enthalten Dioden, welche Nah-Infrarotstrahlung mit einer Wellenlänge von 730 nm und 810 nm an das darunterliegende Gewebe abgeben. Licht in diesem Wellenlängenbereich wird von Hämoglobin absorbiert und ermöglicht die Messung von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 1 mm. Im Gegensatz zu anderen Oximetern wird dabei sowohl

arterielles als auch venöses Blut - in einem Verhältnis von 1 : 3 - berücksichtigt. Durch die Analyse des vom Hämoglobin absorbierten Lichtes werden die venöse Sauerstoffreserve und das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –verbrauch erfasst. Daraus ergibt sich die Sauerstoffsättigung des Gewebes. Die Messung erfolgt nichtinvasiv, kontinuierlich und in Echtzeit. Die Erhebung der Daten ist auf den Bereich unterhalb der Sonde beschränkt.^[164, 165]

Die Eindringtiefe ins Gewebe hängt dabei vom Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Detektor ab: Je größer der Abstand, desto tiefer kann das Nah-Infrarotlicht eindringen. Indem 2 Detektoren in unterschiedlichem Abstand von der Lichtquelle benutzt werden, kann zudem der Einfluss extracerebraler Strukturen auf das Messergebnis, d.h. die extrakranielle Kontamination, minimiert werden. Der Wert, welcher durch den näher gelegenen Detektor ermittelt wird und welcher vor allem extracerebrale Strukturen widerspiegelt, wird von dem Wert, welcher durch den weiter entfernt liegenden Detektor erhoben wird und welcher sowohl extracerebrale Strukturen als auch das Hirnparenchym erfasst, subtrahiert (Abbildung 4).^[166, 167]

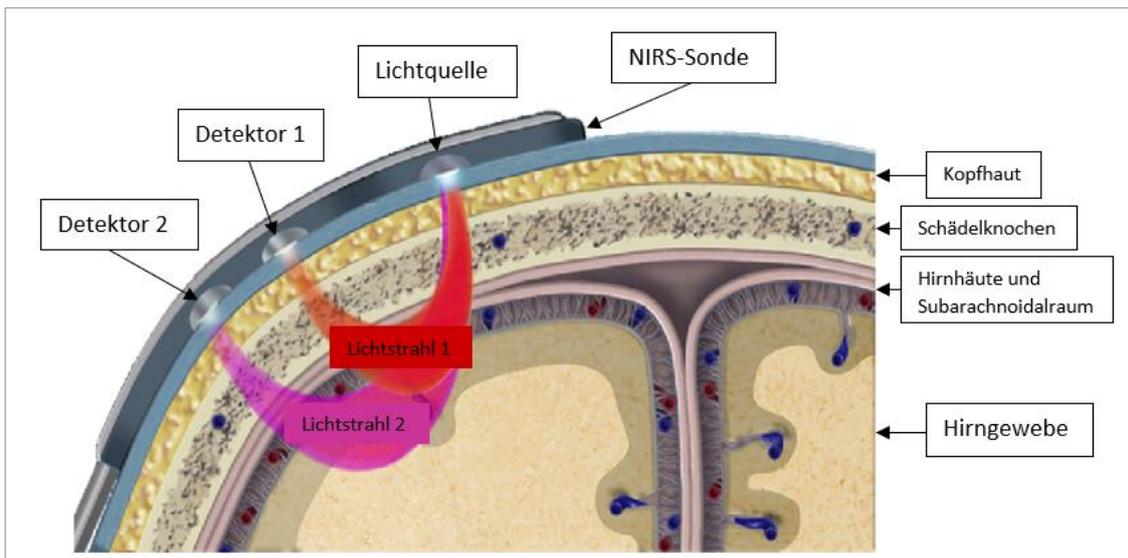


Abbildung 4: Darstellung der Reduktion der extrakraniellen Kontamination in der Nah-Infrarot-Spektroskopie

Dargestellt ist eine Sonde der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), welche 2 Detektoren beinhaltet, um die extrakranielle Kontamination zu reduzieren. Von einer Lichtquelle wird nahe Infrarotstrahlung abgegeben. Dieses wird von den beiden Detektoren, welche einen unterschiedlichen Abstand zur Lichtquelle haben und hier als Detektor 1 und Detektor 2 gekennzeichnet sind, erfasst. Lichtstrahl 1 wird von Detektor 1 erfasst und durchläuft vor allem extracerebrale Strukturen. Lichtstrahl 2 wird von Detektor 2 erfasst und durchläuft neben den extracerebralen Strukturen auch Hirngewebe. Der Wert 1, welcher von Detektor 1 erhoben wird, spiegelt somit vor allem extracerebrale Strukturen wider. Der Wert 2, welcher von Detektor 2 erhoben wird, gibt extracerebrale Strukturen und Hirngewebe wieder. Indem der Wert 1 von Wert 2 subtrahiert wird, wird der Einfluss der extracerebralen Strukturen auf das Messergebnis herausgerechnet. Übrig bleibt die Sauerstoffsättigung des Hirngewebes. [164, 166, 167]

(Grafik modifiziert nach: Edmonds H.L.,

<https://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/us/en/product/cerebral-somatic-oximetry/invos-5100c-surgical-critical-care-applications-brochure.pdf>, 2018 [164], mit Genehmigung der Medtronic GmbH)

2.5.3.3 MESSUNG DER MITTLEREN FLUSSGESCHWINDIGKEITEN IN DEN BASALEN HIRNGEFÄßEN MIT DER TRANSKRANIELLEN DOPPLERSONOGRAPHIE

Auf jeder PaCO₂-Stufe erfolgte die Bestimmung der MFV der basalen Hirngefäße mit der TCD (Companion Micro, Nicolet™ EME GmbH, Kleinostheim, Deutschland). In der TCD werden im Gegensatz zu anderen Ultraschalluntersuchungen Schallwellen mit einer Frequenz von 2 MHz eingesetzt.^[168] Diese werden von elektrisch stimulierten Piezokristallen erzeugt. Die emittierten Schallwellen treffen auf Erythrozyten, werden dabei reflektiert und gelangen zurück zum Doppler-Gerät. Dort treffen sie auf einen Piezokristall, der sich durch die Schallwellen verformt und damit ein elektrisches Signal erzeugt, das anschließend durch eine spektrale Analyse verarbeitet wird.^[169] Da Erythrozyten aber kein statisches Objekt sind, sondern sich stets in Bewegung befinden,

haben die reflektierten Schallwellen nicht die gleiche Frequenz wie die vom Doppler emittierten Schallwellen. Die Frequenz der zurückgeworfenen Schallwellen folgt dabei dem Doppler-Prinzip. Bewegen sich die Erythrozyten auf den Schallkopf zu, haben die reflektierten Schallwellen eine höhere Frequenz als die ausgestrahlten Schallwellen. Entfernen sich die roten Blutkörperchen dagegen vom Schallkopf, ist die Frequenz der zurückgeworfenen Schallwellen niedriger.^[169, 170] Mit Hilfe der Doppler-Gleichung kann die Geschwindigkeit der Erythrozyten und damit die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden. Die Variablen der Doppler-Gleichung sind die Differenz zwischen den Frequenzen der reflektierten und emittierten Schallwellen, der Winkel unter dem die Schallwellen auf die Erythrozyten treffen und die Geschwindigkeit, mit der sich die Schallwellen im Gewebe fortbewegen.^[170] Die Emission und Aufnahme der Schallwellen durch den Piezokristall erfolgt dabei pulsartig. In einer 1. Phase werden Schallwellen ausgestrahlt. In der 2. Phase werden die reflektierten Schallwellen empfangen. Die Dauer der 2. Phase bestimmt darüber, welche Gewebetiefe untersucht wird.^[169]

2.5.4 NACHBEOBACHTUNG

Im Anschluss an die stationäre Behandlung wurden die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten hinweg untersucht, was dem Standard bei aneurysmatischer SAB entspricht. Nach 6 Monaten erfolgte eine abschließende Untersuchung inklusive einer Beurteilung nach der GOS.

2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Mit Hilfe einer Excel-Datei (in der Version Microsoft 365, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) wurden die Daten dieser Studie zusammengetragen sowie Diagramme erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistik-Software GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Die erhobenen Daten wurden zunächst durch den D'Agostino-Pearson-Test auf

Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Daten wurden mit einer Varianzanalyse (One-way ANOVA for Repeated Measurements) getestet. Daten, die keiner Normalverteilung unterlagen, wurden durch den Dunnett-Test für Mehrfachvergleiche ausgewertet. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt in Mittelwert \pm Standardabweichung.

3. ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENDATEN

In die Studie wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, die sowohl klinisch als auch radiologisch eine hochgradige SAB erlitten hatten. 9 Studienpatienten waren weiblichen, 3 waren männlichen Geschlechts. Die Altersverteilung reichte von 41 bis 76 Jahren, der Mittelwert lag bei 58 Jahren. In der cCT konnten bei allen Patienten große Mengen subarachnoidal gelegenen Blutes nachgewiesen werden (Fisher Grad 3). Bei 6 Studienpatienten lag zusätzlich eine ICB vor, bei einem Patienten eine IVB. Zudem konnten alle Studienpatienten einem Hunt-Hess Grad zwischen 3 und 5 zugeteilt werden. 4 Studienpatienten erlitten eine SAB mit einem Hunt-Hess Grad 3. 5 Studienpatienten hatten einen Hunt-Hess Grad 4 und 3 Studienpatienten einen Hunt-Hess Grad 5. Alle Studienpatienten waren analgosediert, intubiert, und kontrolliert beatmet. Alle Aneurysmen wurden innerhalb von 2 Tagen nach erlittener SAB versorgt. Bei 7 Studienpatienten wurde ein endovaskuläres Coiling durchgeführt, bei 5 Patienten wurde das Aneurysma durch mikrochirurgisches Clipping ausgeschaltet. Das rupturierte Aneurysma lag in 6 Fällen an der ICA (2 rechts, 4 links) und bei jeweils 3 Studienpatienten an der MCA (2 rechts, 1 links) bzw. AcomA. Alle Patienten waren aufgrund eines Verschlusshydrocephalus mit einer EVD versorgt. Tabelle 3 zeigt eine genaue Auflistung der Patientendaten. Ein Abbruch der Studie musste in keinem Fall erfolgen. Insgesamt wurden 107 Interventionen an den Tagen 4-14 nach SAB durchgeführt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und klinische Angaben

	Geschlecht	Alter in Jahren	Hunt-Hess Grad	Fisher Grad + Auffälligkeiten in der cCT	Lokalisation des Aneurysmas	Versorgung des Aneurysmas	DCI	GOS nach 6 Monaten
Patient 1	♀	44	3	3 + ICB links frontal	MCA rechts	Coiling	Nein	4
Patient 2	♀	60	4	3 + ICB rechts temporal	ICA links	Clipping	Nein	5
Patient 3	♀	60	4	3	ICA links	Coiling	Nein	5
Patient 4	♀	67	5	3 + ICB des Corpus callosum	AcomA	Coiling	Nein	3
Patient 5	♂	53	4	3	AcomA	Clipping	Nein	4
Patient 6	♀	44	5	3 + ICB links temporal	MCA links	Clipping	Nein	4
Patient 7	♂	41	3	3	ICA links	Coiling	Nein	5
Patient 8	♀	76	3	3 + ICB rechts frontotemporal	MCA rechts	Clipping	Nein	3
Patient 9	♀	68	5	3 + IVB	ICA rechts	Coiling	Nein	5
Patient 10	♀	66	4	3 + ICB rechts temporal	ICA rechts	Coiling	Nein	5
Patient 11	♀	71	3	3	ICA links	Coiling	Nein	5
Patient 12	♂	49	4	3	AcomA	Clipping	Ja ¹	4

AcomA: Arteria communicans anterior. cCT: kraniale Computertomographie. DCI: verzögerte cerebrale Ischämie. GOS: Glasgow-Outcome-Skala. ICA: Arteria carotis interna. ICB: intracerebrale Blutung. IVB: intraventrikuläre Blutung. MCA: Arteria cerebri media. ♀: Patient weiblichen Geschlechts. ♂: Patient männlichen Geschlechts.

¹: Mediaterritorialinfarkt links und lakunäre Infarkte im Anteriorstromgebiet links.

3.2 BEATMUNGSPARAMETER UND ARTERIELLE BLUTGASE

Ausgangswert war ein mittlerer PaCO₂ von 38,7 ± 3,8 mmHg bei einem AMV von 7,5 ± 1,3 l/min. Zur Erreichung eines PaCO₂ von 31,8 ± 2,5 mmHg (Zielwert 30 mmHg) wurde das AMV auf 11,8 ± 2,3 l/min gesteigert. Bei den Zielwerten von 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurden tatsächliche Werte des PaCO₂ von 41,0 ± 2,6 mmHg, 49,8 ± 2,5 mmHg und 60,7 ± 4,0 mmHg erreicht. Die korrespondierenden AMV lagen bei 5,9 ± 1,4 l/min, 4,1 ± 1,0 l/min und 2,9 ± 0,7 l/min. Der Baseline-Wert des arteriellen pH-Wertes betrug 7,44 ± 0,03 und der Baseline-Wert des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) 105 ± 14 mmHg. Auf den PaCO₂-Stufen 30 mmHg, 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurde ein entsprechender arterieller pH-Wert von 7,50 ± 0,03, 7,43 ± 0,03, 7,37 ± 0,03, und 7,30 ± 0,03 gemessen sowie PaO₂-Werte von 90 ± 16 mmHg, 99 ± 13 mmHg, 108 ± 13 mmHg und 108 ± 15 mmHg.

3.3 HERZKREISLAUFPARAMETER

Der Ausgangswert der HF lag bei 64,5 ± 9,8 /min. Der Baseline-Wert des HZV betrug 5,8 ± 1,0 l/min. Auf den PaCO₂-Stufen von 30 mmHg, 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurde eine entsprechende HF von 64,8 ± 9,6 /min, 63,8 ± 10,4 /min, 66,5 ± 11,4 /min und 71,1 ± 13,5 /min sowie ein entsprechendes HZV von 5,7 ± 0,9 l/min, 5,6 ± 0,8 l/min, 6,0 ± 1,0 l/min und 6,4 ± 1,2 l/min gemessen. Bezüglich des MAP und des SV ließen sich keine signifikanten Veränderungen verzeichnen. Diese, wie auch die restlichen Beatmungs- und Herzkreislaufparameter sowie die arteriellen Blutgase, sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Arterielle Blutgase, Beatmungsparameter, Herzkreislaufparameter

	Baseline	30 mmHg	40 mmHg	50 mmHg	60 mmHg
PaCO ₂ (mmHg)	38,7 ± 3,8	31,8 ± 2,5 **	41,0 ± 2,6	49,8 ± 2,5 **	60,7 ± 4,0 **
PaO ₂ (mmHg)	105 ± 14	90 ± 16 **	99 ± 13 **	108 ± 13 **	108 ± 15 **
arterieller pH-Wert	7,44 ± 0,03	7,50 ± 0,03 **	7,43 ± 0,03	7,37 ± 0,03 **	7,30 ± 0,03 **
AMV (l/min)	7,5 ± 1,3	11,8 ± 2,3	5,9 ± 1,4	4,1 ± 1,0	2,9 ± 0,7
HF (1/min)	64,5 ± 9,8	64,8 ± 9,6	63,8 ± 10,4	66,5 ± 11,4 **	71,1 ± 13,5 **
MAP (mmHg)	96,8 ± 8,6	97,7 ± 9,3	97,4 ± 8,5	97,5 ± 9,9	98,3 ± 12,2
HZV (l/min)	5,8 ± 1,0	5,7 ± 0,9	5,6 ± 0,8	6,0 ± 1,0 *	6,4 ± 1,2 *
SV (ml)	92,7 ± 16,3	91,7 ± 15,1	93,3 ± 14,4	95,2 ± 17,0	94,4 ± 21,0

AMV: Atemminutenvolumen. HF: Herzfrequenz. HZV: Herzzeitvolumen. MAP: mittlerer arterieller Blutdruck. PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck. PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck. SV: kardiales Schlagvolumen. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung, *p < 0.05, **p < 0.01, verglichen mit den Baseline-Werten, one-way RM ANOVA, Dunnett Test für Mehrfachvergleiche.

3.4 CEREBRALER BLUTFLUSS

Bei der Reduktion des PaCO₂ auf 30 mmHg kam es zu einem Abfall des CBF auf 83 ± 35 % des Ausgangswertes. Durch die Anhebung des PaCO₂ auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurde ein Anstieg des CBF auf entsprechend 98 ± 41 %, 123 ± 48 % und 141 ± 53 % bezogen auf den Baseline-Wert erreicht. 15 Minuten, nachdem die Beatmungsparameter wieder auf die Ausgangseinstellungen zurückgestellt worden waren, betrug der CBF noch 137 ± 39 % des Baseline-Wertes. Nach insgesamt 30, 45 und 60 Minuten kam es zu einem allmählichen Abfall des CBF auf jeweils 134 ± 47 %, 123 ± 35 % und 114 ± 23 % bezogen auf den Ausgangswert. Der Hypokapnie-induzierte Abfall des CBF, ebenso der Anstieg des CBF bei den PaCO₂-Stufen von 50 mmHg und 60 mmHg waren signifikant. Die Erhöhung des CBF im Nachbeobachtungszeitraum war bis 45 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau signifikant. Der Verlauf des CBF in Abhängigkeit vom PaCO₂ ist in Abbildung 5 dargestellt.

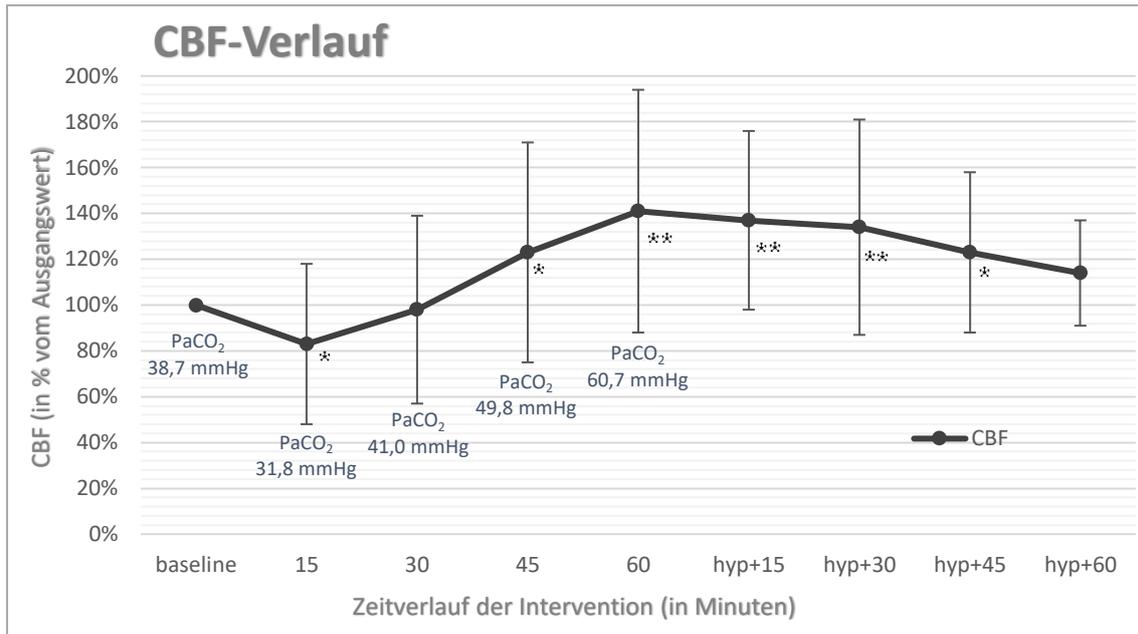


Abbildung 5: Entwicklung des cerebralen Blutflusses in Abhängigkeit vom PaCO₂

Durch den Abfall des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) auf 31,8 mmHg kam es zu einem Rückgang des cerebralen Blutflusses (CBF). Die anschließende stufenweise Erhöhung des PaCO₂ in 15-minütigen Intervallen ging mit einer parallelen, stufenweisen Erhöhung des CBF einher. Im Nachbeobachtungszeitraum, d.h. nachdem die Beatmungsparameter wieder auf das Ausgangsniveau zurückgestellt worden waren (in der Abbildung dargestellt als hyp+15, entsprechend 15 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter), kam es nur zu einem allmählichen Absinken des CBF, sodass dieser 60 Minuten nach Beendigung der Intervention immer noch bei 114 ± 23 % im Vergleich zum Ausgangswert lag. Ein Rebound-Effekt konnte somit nicht beobachtet werden. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung, * p < 0,05, ** p < 0,01 verglichen mit den Ausgangswerten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

3.5 CEREBRALE GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

Gemessen über der rechten Stirn wurde durch die Verminderung des PaCO₂ auf 30 mmHg ein Rückgang der StiO₂ auf 94 ± 4 % vom Baseline-Wert ermittelt. Bei PaCO₂-Werten von 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg kam es zu einer Zunahme der StiO₂ rechts auf entsprechend 99 ± 4 %, 105 ± 6 % und 110 ± 7 % bezogen auf den Baseline-Wert. 15, 30, 45 und 60 Minuten nachdem die Beatmungsparameter wieder auf die Ausgangswerte eingestellt worden waren, wurde eine StiO₂ rechts von entsprechend 109 ± 7 %, 106 ± 6%, 103 ± 6 % und 101 ± 5 % bezogen auf den Baseline-Wert gemessen. Bei einem PaCO₂ von 30 mmHg betrug die StiO₂ gemessen über der linken Stirn 94 ± 5 % vom Baseline-Wert. Durch den Anstieg des PaCO₂ auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurden linksseitige StiO₂-Werte von 101 ± 6 %, 107 ± 7 % und 113 ± 9 % bezogen auf

den Ausgangswert erreicht. Die StiO_2 auf der linken Seite lag 15, 30, 45 und 60 Minuten nachdem die Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau zurückgestellt worden waren bei $113 \pm 10 \%$, $108 \pm 8 \%$, $104 \pm 7 \%$ und $102 \pm 6 \%$ bezogen auf den Baseline-Wert. Auf beiden Seiten waren der StiO_2 -Rückgang durch die Hypokapnie sowie der StiO_2 -Anstieg durch die Hyperkapnie von 50 mmHg und 60 mmHg signifikant. Auch die StiO_2 -Erhöhungen, die noch 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau gemessen werden konnten, waren auf beiden Seiten signifikant. Die Verläufe der StiO_2 gemessen über beiden Hemisphären während der Intervention und im Nachbeobachtungszeitraum sind in Abbildung 6 dargestellt.

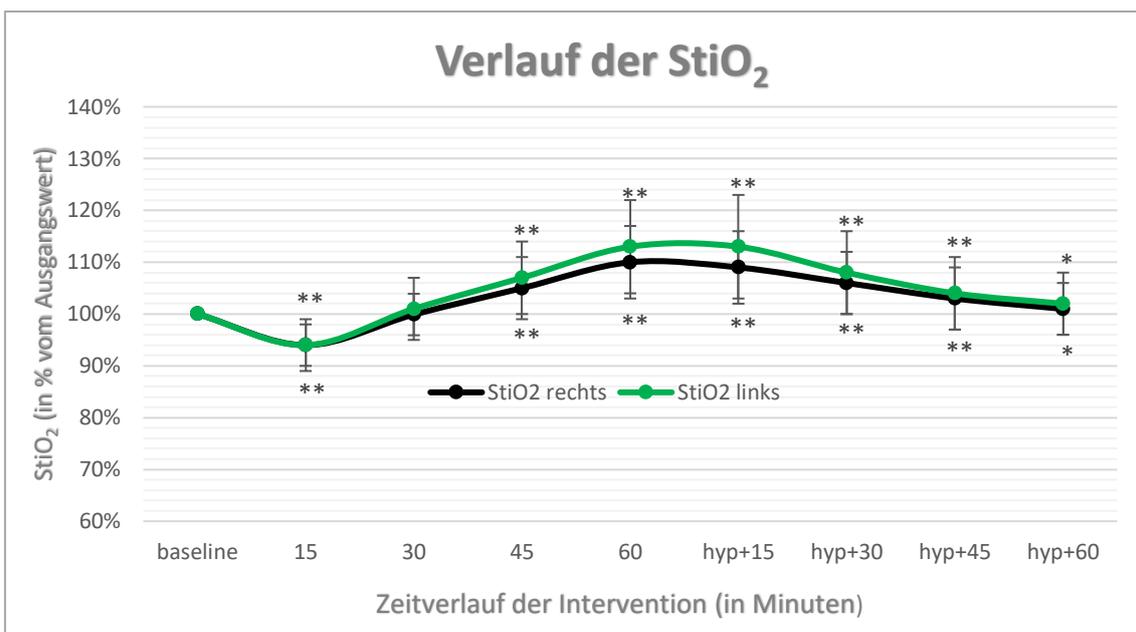


Abbildung 6: Verlauf der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung

15 Minuten nach Beginn der Intervention, entsprechend der arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2)-Stufe von 30 mmHg, konnte ein Rückgang der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung (StiO_2) beobachtet werden. Während der folgenden 45 Minuten erfolgte ein stufenweiser Anstieg der StiO_2 parallel zum Anstieg des PaCO_2 . Zwar zeigte sich die StiO_2 gemessen über der linken Hemisphäre tendenziell etwas höher, ein signifikanter Seitenunterschied zwischen den beiden Hemisphären lag jedoch nicht vor. Im Nachbeobachtungszeitraum, d.h. nachdem die Beatmungsparameter wieder auf das Ausgangsniveau zurückgestellt worden waren (in der Abbildung dargestellt als hyp+15, entsprechend 15 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter), kam es ebenso wie beim cerebralen Blutfluss nur zu einem allmählichen Rückgang der StiO_2 . Ein Rebound-Effekt konnte hier ebenfalls nicht beobachtet werden. Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ verglichen mit den Ausgangswerten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

3.6 MITTLERE FLUSSGESCHWINDIGKEITEN IN DEN BASALEN HIRNGEFÄßEN

Die MFV in den während der Studienintervention gemessenen intrakraniellen Gefäßen (MCA, ACA, ICA intrakraniell, AB) zeigten einen homogenen Verlauf. Unter kurzfristiger Hyperventilation zeigte sich ein Abfall der MFV, unter schrittweiser Hyperkapnie anschließend ein zunehmender Anstieg der MFV. Exemplarisch werden hier die Ergebnisse der MCA dargestellt.

Der Baseline-Wert der MFV in der rechten MCA lag bei 81 ± 26 cm/s. Durch die Reduktion des PaCO₂ auf 30 mmHg verminderte sich die MFV in der MCA rechts auf 63 ± 22 cm/s. Indem der PaCO₂-Wert auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg angehoben wurde, stieg die MFV in der rechten MCA auf entsprechend 96 ± 33 cm/s, 117 ± 35 cm/s und 127 ± 36 cm/s an. Der Ausgangswert der MFV in der linken MCA betrug 81 ± 41 cm/s. Bei PaCO₂-Werten von 30 mmHg, 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg wurden linksseitige MFV in der MCA von entsprechend 68 ± 40 cm/s, 95 ± 45 cm/s, 114 ± 47 cm/s und 131 ± 45 cm/s gemessen. Die Werte waren sämtlich signifikant im Vergleich zu den Baseline-Werten. Die Verläufe der MFV in der MCA beidseits sind in Abbildung 7 dargestellt. In Abbildung 8 kommen die Verläufe des CBF, der StIO₂ beidseits und der MFV in der MCA beidseits gemeinsam zur Darstellung.

Neben den intrakraniellen Gefäßen wurden auch die MFV in den hochzervikalen Abschnitten der extrakraniellen ICA unmittelbar vor deren Eintritt in die Schädelbasis gemessen. Hier zeigten sich Ausgangswerte von 37 ± 10 cm/s in der rechten und von 36 ± 9 cm/s in der linken extrakraniellen ICA. Durch die Reduktion des PaCO₂-Wertes auf 30 mmHg kam es in der rechten extrakraniellen ICA zu einem signifikanten Rückgang der MFV auf 32 ± 8 cm/s und auf der linken Seite ebenfalls zu einem signifikanten Rückgang der MFV auf 32 ± 9 cm/s. Indem der PaCO₂-Wert stufenweise auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg angehoben wurde, stieg die MFV der extrakraniellen ICA beidseits schrittweise und signifikant an. Bei einem PaCO₂-Wert von 60 mmHg wurde in der rechten extrakraniellen ICA eine MFV von 52 ± 16 cm/s und auf der linken Seite von 54 ± 11 cm/s gemessen.

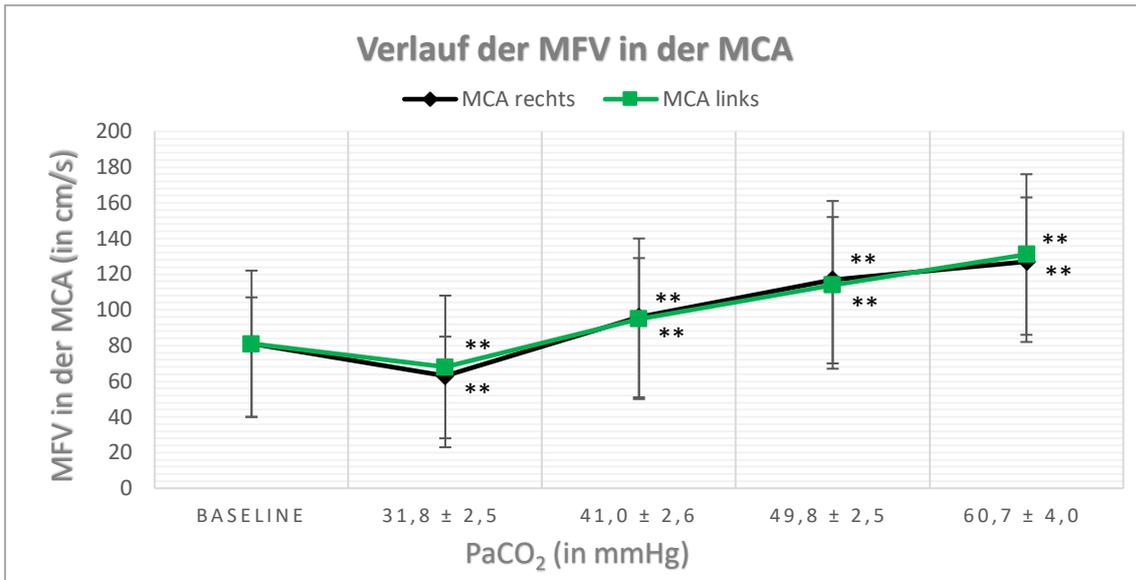


Abbildung 7: Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media in Abhängigkeit vom PaCO₂
 Auf jeder Stufe des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) wurden in der transkraniellen Dopplersonographie die mittleren Flussgeschwindigkeiten (MFV) in der Arteria cerebri media (MCA) beidseits bestimmt. Auf der hypokapnischen Stufe konnte ein Rückgang der MFV in der MCA beidseits beobachtet werden. Der anschließende, stufenweise Anstieg des PaCO₂ auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg ging mit einem parallelen Anstieg der MFV in der MCA beidseits einher. Die Werte waren sämtlich signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Signifikante Seitenunterschiede bestanden nicht. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung, ** p < 0,01 verglichen mit den Ausgangswerten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

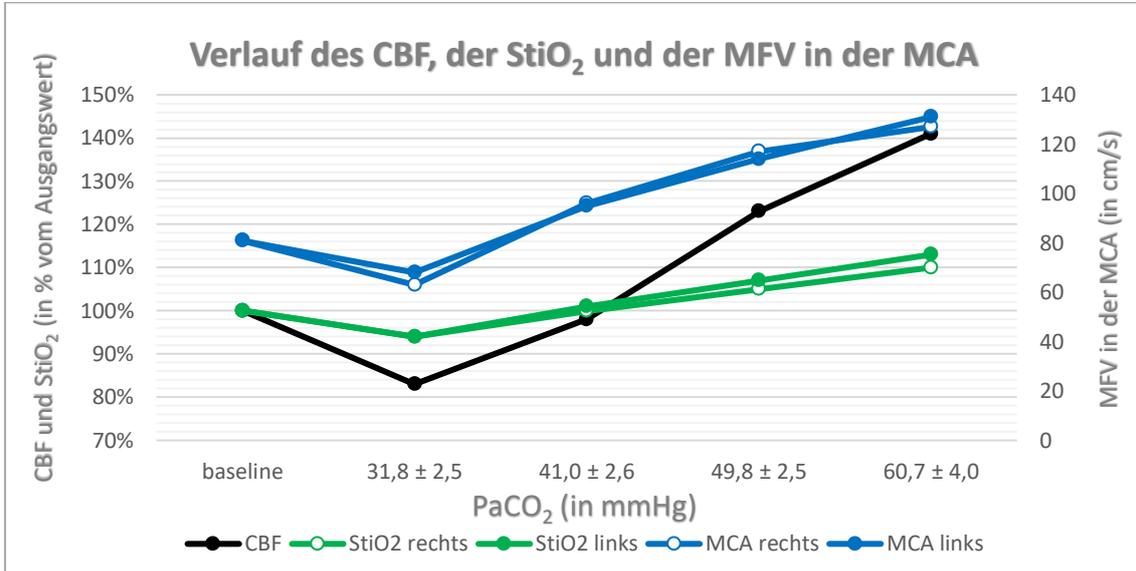


Abbildung 8: Gemeinsame Darstellung der Verläufe des cerebralen Blutflusses, der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung und der mittleren Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media
 Der cerebrale Blutfluss (CBF), die cerebrale Gewebesauerstoffsättigung (StiO₂) und die mittleren Flussgeschwindigkeiten (MFV) in der Arteria cerebri media (MCA) zeigten einen übereinstimmenden Verlauf: Auf der Stufe des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) von 30 mmHg kam es bei allen 3 Parametern zu einem Rückgang im Vergleich zum Ausgangswert. Durch die folgende, stufenweise Erhöhung des PaCO₂ auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg konnte ein synchroner Anstieg des CBF, der StiO₂ beidseits und der MFV in der MCA beidseits beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass der Hyperkapnie-induzierte Anstieg des CBF ein globales Phänomen ist. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

3.7 PACO₂-REAKTIVITÄT DES CEREBRALEN BLUTFLUSSES UND DER CEREBRALEN GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG IN ABHÄNGIGKEIT VOM PACO₂-INTERVALL

Für die Intervalle zwischen den einzelnen PaCO₂-Stufen (30-40 mmHg, 40-50 mmHg und 50-60 mmHg) wurde die PaCO₂-Reaktivität des CBF und der StiO₂ berechnet. Hierfür wurde die Differenz des CBF bzw. die Differenz der StiO₂ durch die entsprechende Differenz des PaCO₂ geteilt. Für die PaCO₂-Reaktivität des CBF wurden die absoluten Werte und für die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ die relativen Werte herangezogen. Die PaCO₂-Reaktivität des CBF betrug $0,45 \pm 0,74$ ml/100g/min/mmHg im PaCO₂-Intervall 30-40 mmHg, im PaCO₂-Intervall 40-50 mmHg lag sie bei $0,56 \pm 0,83$ ml/100g/min/mmHg und im PaCO₂-Intervall 50-60 mmHg bei $0,28 \pm 0,44$ ml/100g/min/mmHg.

Gemessen über der rechten Stirn wies die StiO₂ eine PaCO₂-Reaktivität von $0,54 \pm 0,36$ %/mmHg, $0,48 \pm 0,81$ %/mmHg und $0,41 \pm 0,47$ %/mmHg in den PaCO₂-Intervallen von 30-40 mmHg, 40-50 mmHg und 50-60 mmHg auf. Die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ gemessen über der linken Stirn betrug in den PaCO₂-Intervallen von 30-40 mmHg, 40-50 mmHg und 50-60 mmHg entsprechend $0,52 \pm 0,43$ %/mmHg, $0,60 \pm 0,73$ %/mmHg und $0,46 \pm 0,51$ %/mmHg. In den Abbildungen 9 und 10 sind die PaCO₂-Reaktivitäten des CBF bzw. der StiO₂ in Abhängigkeit vom PaCO₂-Intervall dargestellt.

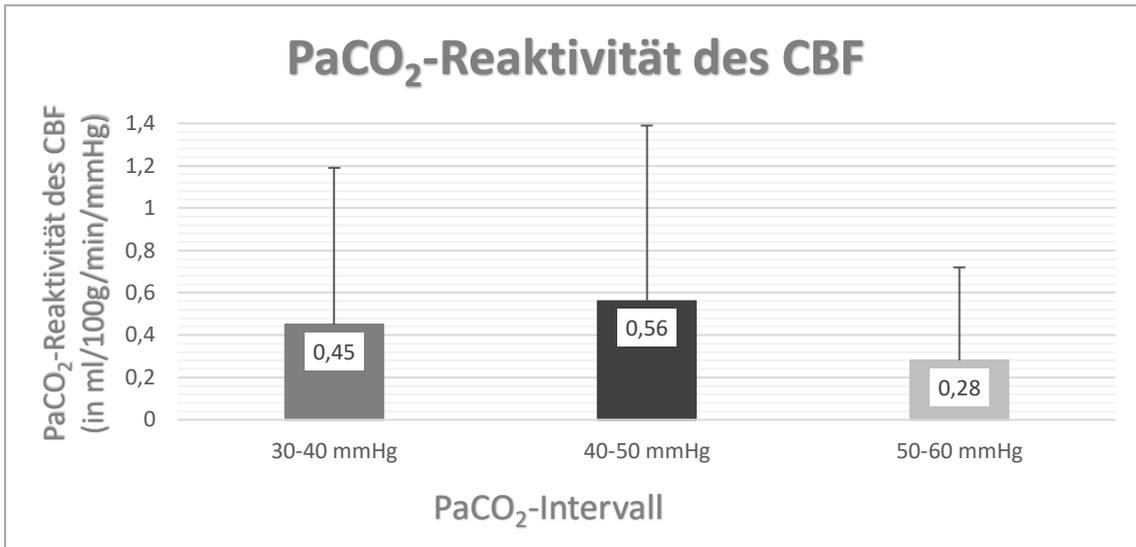


Abbildung 9: PaCO₂-Reaktivität des cerebralen Blutflusses in Abhängigkeit vom PaCO₂-Intervall

Zum Erhalt der Reaktivität des cerebralen Blutflusses (CBF) gegenüber Änderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) wurden die Differenzen des CBF (in absoluten Werten) durch die entsprechenden Differenzen des PaCO₂ geteilt. Dies erfolgte für die PaCO₂-Intervalle 30-40 mmHg, 40-50 mmHg und 50-60 mmHg. Es zeigte sich, dass die PaCO₂-Reaktivität des CBF im PaCO₂-Intervall 40-50 mmHg am höchsten ausfiel und bei höheren PaCO₂-Werten wieder abnahm. Insbesondere konnte jedoch dargestellt werden, dass die PaCO₂-Reaktivität in allen PaCO₂-Intervallen, d.h. auch im höchsten Intervall, erhalten war. Angabe in Mittelwert + Standardabweichung.

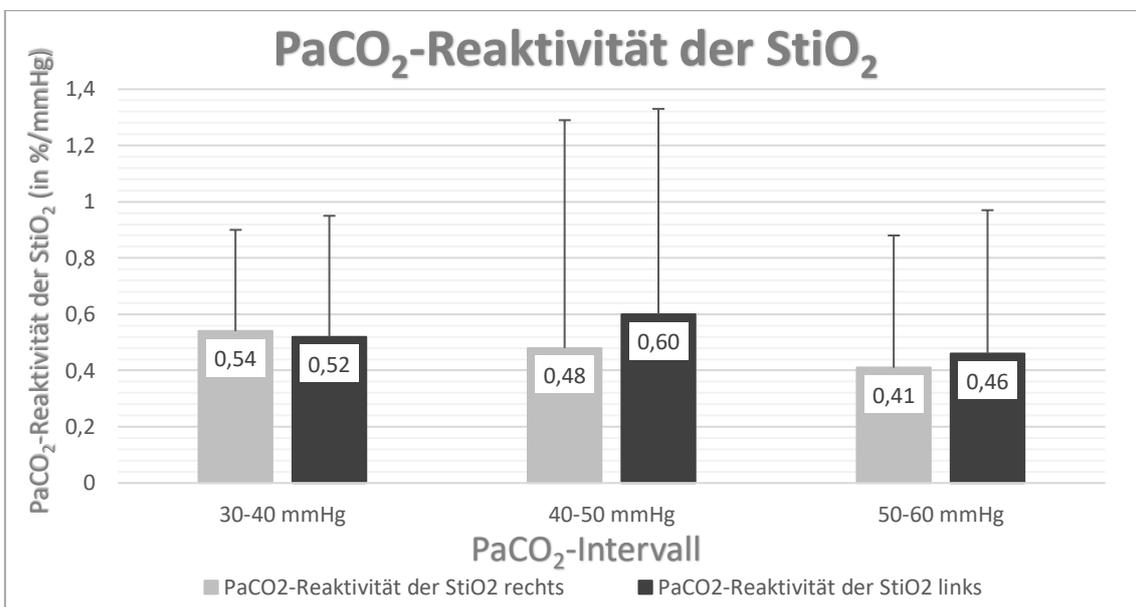


Abbildung 10: PaCO₂-Reaktivität der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom PaCO₂-Intervall

Zum Erhalt der Reaktivität der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung (St*i*O₂) gegenüber Änderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) wurden die Differenzen der St*i*O₂ (in relativen Werten) durch die entsprechenden Differenzen des PaCO₂ geteilt. Dies erfolgte für die PaCO₂-Intervalle 30-40 mmHg, 40-50 mmHg und 50-60 mmHg sowie getrennt für die rechte und linke Hemisphäre. Es zeigte sich, dass die PaCO₂-Reaktivität der St*i*O₂ – ebenso wie die PaCO₂-Reaktivität des cerebralen Blutflusses (CBF) – im höchsten PaCO₂-Intervall, d.h. zwischen einem PaCO₂ von 50 mmHg und 60 mmHg, eine leichte Abnahme im Vergleich zu den PaCO₂-Intervallen darunter erfuhr. Aber es zeigte sich eben auch, dass die PaCO₂-Reaktivität der St*i*O₂ – ebenso wie die PaCO₂-Reaktivität des CBF- in allen PaCO₂-Intervallen, also auch im höchsten Intervall, erhalten war. Angabe in Mittelwert + Standardabweichung.

3.8 PaCO₂-REAKTIVITÄT DES CEREBRALEN BLUTFLUSSES UND DER CEREBRALEN GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DAUER NACH ERLITTENER SUBARACHNOIDALBLUTUNG

Durch den Anstieg des PaCO₂ auf 60 mmHg kam es an den Tagen 4, 5, 7, 8 und 10 - 14 zu einer signifikanten Zunahme des CBF. Der Anstieg der StiO₂ durch einen PaCO₂ von 60 mmHg war gemessen über der rechten Stirn an den Tagen 4 - 6 sowie 8 - 14 signifikant und gemessen über der linken Stirn an allen Messtagen signifikant. Bei einem PaCO₂ von 50 mmHg war der Anstieg des CBF an keinem Tag signifikant, die Zunahme der StiO₂ gemessen über der rechten Stirn war an den Tagen 8, 12 und 13 signifikant und gemessen über der linken Stirn an den Tagen 6 - 12 und 14 signifikant.

Vor dem 5. Tag und nach dem 10. Tag zeigte die PaCO₂-Reaktivität des CBF eine Tendenz zu höheren Werten im Vergleich zu den Tagen dazwischen. Dieser Trend war jedoch nicht signifikant. Die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ zeigte keine solche Tendenz, sondern war im zeitlichen Verlauf relativ konstant. Der Anstieg des CBF und der StiO₂ durch einen PaCO₂ von 60 mmHg in Abhängigkeit von den Tagen nach erlittener SAB sind in Abbildung 11 dargestellt.

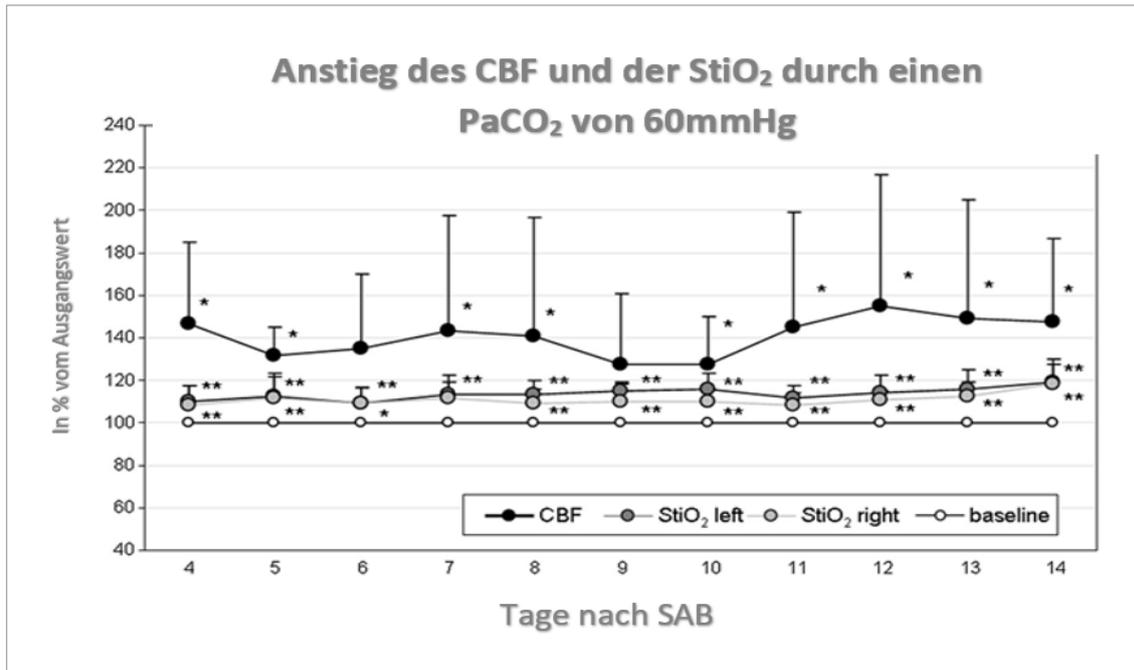


Abbildung 11: Anstieg des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung durch einen PaCO₂ von 60 mmHg in Abhängigkeit von den Tagen nach erlittener Subarachnoidalblutung

Durch einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) von 60 mmHg konnte an allen Studientagen (d.h. an den Tagen 4 - 14 nach erlittener Subarachnoidalblutung [SAB]) eine deutliche Zunahme des cerebralen Blutflusses (CBF) und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung (StiO₂) über beiden Hemisphären erzielt werden. Bezüglich des CBF konnte eine Tendenz zu einem etwas weniger prägnanten, Hyperkapnie-induzierten Anstieg an den Tagen 5 - 10 nach SAB beobachtet werden. Dieser Trend war jedoch nicht signifikant. Eine solche Tendenz bestand bezüglich des zeitlichen Verlaufes der StiO₂ nicht. Der Anstieg der StiO₂ durch einen PaCO₂ von 60 mmHg zeigte sich über beiden Hemisphären während der Tage 4 - 14 nach SAB relativ konstant. Angabe in Mittelwert + Standardabweichung, * p < 0,05, ** p < 0,01 verglichen mit den Ausgangswerten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

3.9 INTRAKRANIELLER DRUCK

Der Baseline-Wert des ICP betrug $11,2 \pm 4,5$ mmHg. Durch die Hyperventilation sank der ICP auf $9,4 \pm 4,3$ mmHg ab. Bei der anschließenden Steigerung des PaCO₂ kam es zu einer Zunahme des ICP auf $12,3 \pm 4,3$ mmHg, $13,7 \pm 4,9$ mmHg und $13,9 \pm 4,8$ mmHg entsprechend der PaCO₂-Stufen 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg. Sowohl die Abnahme des ICP im Rahmen der Hypokapnie als auch die Zunahme des ICP durch Steigerung des PaCO₂ auf 50 mmHg und 60 mmHg waren signifikant.

Es wurde die drainierte Menge an Liquor, die während der 15-minütigen Phase einer PaCO₂-Stufe über die EVD abfloss, aufgezeichnet. Der Baseline-Wert betrug $4,3 \pm 4,5$ ml. Während der PaCO₂-Stufe von 30 mmHg verringerte sich das drainierte Liquorvolumen signifikant auf $1,7 \pm 1,3$ ml. Während des folgenden Anstiegs des PaCO₂ stieg auch die

Menge an drainiertem Liquor an auf entsprechend $4,6 \pm 4,0$ ml, $7,9 \pm 6,3$ ml und $7,4 \pm 6,2$ ml bei den PaCO₂-Stufen 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg. Der Anstieg des drainierten Liquorvolumens war auf den PaCO₂-Stufen 50 mmHg und 60 mmHg signifikant. Die Zunahme des drainierten Liquorvolumens erfolgte im Vergleich zum CBF-Anstieg zeitlich etwas verzögert. Die Verläufe des ICP und der drainierten Liquormenge in Abhängigkeit von der entsprechenden PaCO₂-Stufe sind in Abbildung 12 dargestellt.

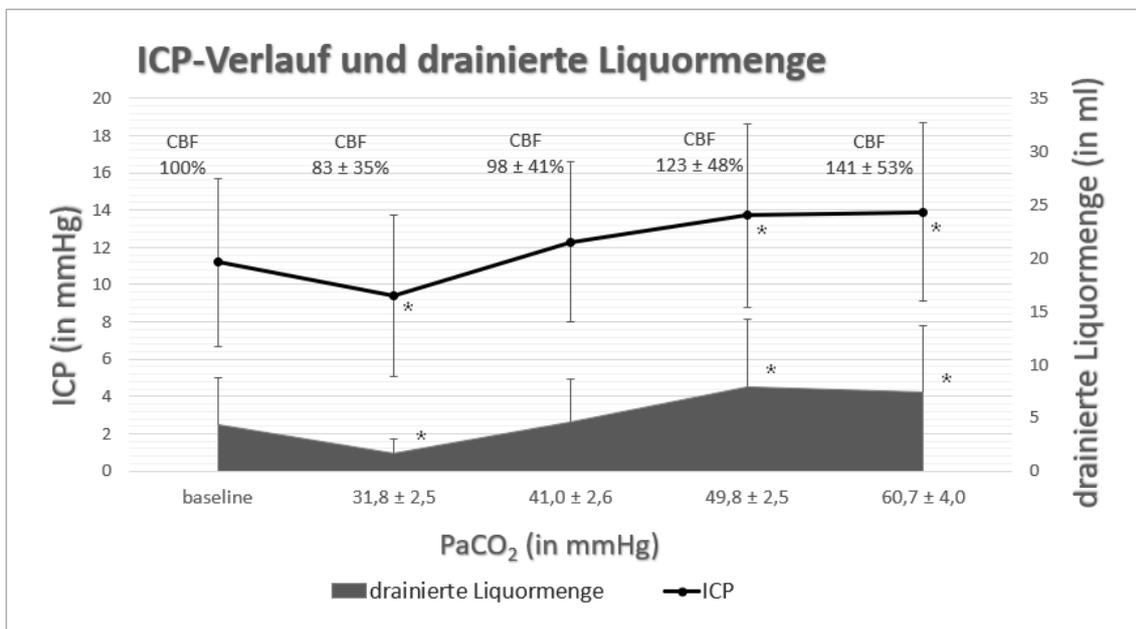


Abbildung 12: Verlauf des intrakraniellen Druckes und der abgeflassenen Liquormenge über die externe Ventrikeldrainage in Abhängigkeit vom PaCO₂ und vom cerebralen Blutfluss

Durch den Rückgang des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) auf $31,8 \pm 2,5$ mmHg kam es zu einem Rückgang des cerebralen Blutflusses (CBF) auf 83 ± 35 %. Parallel dazu konnte ein Rückgang des intrakraniellen Druckes (ICP) beobachtet werden. Durch die anschließende, stufenweise Erhöhung des PaCO₂ auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg erfolgte eine Erhöhung des CBF, die mit einer parallelen Erhöhung des ICP einherging. Alle Studienpatienten waren aufgrund eines Verschlusshydrocephalus mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) versehen. Eine weitergehende Erhöhung des ICP durch die Hyperkapnie konnte durch die EVD verhindert werden. Dies spiegelte sich in der abgeflassenen Liquormenge wider, die mit steigendem PaCO₂ zunahm. Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung, * $p < 0,05$, verglichen mit den Ausgangswerten, one-way RM ANOVA, Dunnett-Test für multiple Vergleiche.

3.10 KLINISCHES UND RADIOLOGISCHES OUTCOME

Da bei 10 der 12 Studienpatienten in der TCD und/oder der Perfusions-cCT der Verdacht auf schwere verzögerte Vasospasmen aufkam, wurde bei diesen erneut eine DSA der Hirngefäße durchgeführt. In 9 der 10 Fälle, das heißt bei 75 % bezogen auf die gesamte Studienpopulation, konnte der Verdacht angiographisch erhärtet werden, sodass die Vasospasmen mit einer transluminalen Ballondilatation und/oder einer medikamentösen Spasmolyse behandelt wurden. Bei einem der 12 Studienpatienten, das heißt bei 8 % bezogen auf die gesamte Studienpopulation, entwickelte sich eine DCI: An Tag 7 nach SAB konnten bei Studienpatient 12 in der cCT ein Territorialinfarkt im MCA-Stromgebiet links sowie lakunäre Infarkte im ACA-Stromgebiet links dargestellt werden. Tags zuvor waren verzögerte Vasospasmen der jeweils linksseitigen ICA, MCA und ACA angiographisch bestätigt worden. Die Entwicklung der DCI konnte auch durch eine Spasmolyse der linken ICA nicht verhindert werden. Bei den restlichen 11 Patienten zeigte sich keine Infarzierung in der cCT.

Das klinische Outcome wurde jeweils 6 Monate nach der SAB mit Hilfe der GOS evaluiert. 6 der 12 Patienten hatten sich sehr gut erholt, sodass sie einen GOS Grad 5 erreichten. 4 Patienten behielten eine mäßige Behinderung zurück (GOS 4) und 2 Patienten konnten aufgrund einer schweren Behinderung nur einem GOS Grad 3 zugeordnet werden.

4. DISKUSSION

Primäres Ziel dieser Studie war die Evaluation der PaCO₂-Reaktivität bei Patienten nach schwerer aneurysmatischer SAB in der Phase eines erhöhten Risikos verzögerter Vasospasmen und damit die Bewertung der Frage, ob eine Hyperkapnie bei diesem kritisch kranken Patientenkollektiv im klinischen Setting zu einer Steigerung des CBF führen kann. Es handelt sich somit formell um eine Phase 1 Studie. Ein sekundäres Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob durch die Erhöhung des CBF die Zahl der sekundären ischämischen Ereignisse (DIND und DCI) reduziert werden kann und somit ein Potential für eine klinische Anwendung besteht.

4.1 STUDIENPOPULATION

Die Studienpatienten waren im Mittel 58 Jahre alt, was dem in der Literatur berichteten Alter entspricht.^[10, 171] In unserer Studie wiesen mit 58 % deutlich mehr Patienten eine ICB auf als es in der Literatur beschrieben ist.^[17-19] Dies könnte darin begründet sein, dass in die Studie nur Patienten in schlechtem neurologischen Zustand, bei denen die Prävalenz einer ICB höher ist, aufgenommen wurden.^[19] In unsere Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Hunt-Hess Grad von 3 oder höher aufwiesen und damit einen schlechten neurologischen Aufnahmezustand sowie ein erhebliches Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome hatten. Die prognostische Aussagekraft der Hunt-Hess-Klassifikation bezüglich des neurologischen Outcomes nach einer Aneurysmaruptur ist sehr hoch, da sich Fröhschäden der SAB auf die Graduierung auswirken.^[31, 33, 34] Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Grad 3 oder 4 auf der Fisher-Skala, wodurch nur Patienten mit einem hohen Risiko für einen verzögerten Vasospasmus und sekundäre ischämische Komplikationen in die Studie aufgenommen wurden.^[36] Alle unsere Studienpatienten wiesen eine Tamponade der basalen Zisternen auf, bei einem Teil der Patienten lag zusätzlich eine ICB oder IVB vor. Aufgrund der Tamponade der basalen Zisternen ordneten wir alle Studienpatienten einem Fisher Grad 3 zu, da die Vasospasmuswahrscheinlichkeit in der Fisher-Graduierung

vornehmlich von der Blutmenge im Subarachnoidalraum abhängig ist und bei Grad 3 mit 96 % am höchsten ist (siehe Tabelle 2).^[36] Als weitere Einschlusskriterien galten Analgosedierung, Intubation und kontrollierte Beatmung der Patienten unabhängig von der Studie. Dies bedeutet, dass einerseits nur Patienten eingeschlossen wurden, die ohnehin schon intubiert waren und daher kein Patient nur sediert und intubiert wurde, um eine Studiendurchführung zu gewährleisten. Andererseits konnte die Studie daher – und aufgrund des Studiensettings - auch nur bei intubierten, kontrolliert-beatmeten Patienten durchgeführt werden und der Einsatz einer therapeutischen Hyperkapnie würde sich daher auf eine bestimmte Patientengruppe beschränken. Von unserer Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer COPD. Diese haben – wenn eine respiratorische Globalinsuffizienz vorliegt – bereits vorab erhöhte PaCO₂-Werte und damit eine gewisse Toleranz gegenüber einer PaCO₂-Steigerung. Die Auswirkungen einer Hyperkapnie auf den CBF und die StIO₂ dieser Patienten wären daher mit denen der anderen Studienpatienten nicht vergleichbar. Ein ICP von über 20 mmHg vor Beginn der Interventionen führte zum Ausschluss von der Studie, ein Anstieg des ICP auf 25 mmHg für mehr als 2 Minuten während der Intervention bedeutete einen Studienabbruch. Bei allen Patienten lag ein Verschlusshydrocephalus durch intraventrikuläres Blut oder durch eine Tamponade der basalen Zisternen vor, so dass alle Studienpatienten ohnehin mit einer EVD versorgt waren. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass es bei keinem der Studienpatienten zu einem relevanten Anstieg des ICP kam und daher bei keinem Patienten die Studienintervention abgebrochen werden musste. Der Aspekt der möglichen ICP-Erhöhung durch die Hyperkapnie wird unter Gliederungspunkt 4.8 noch näher betrachtet werden. Aufgrund der Ansäuerung des Blutes durch CO₂ galt ein arterieller pH-Wert unter 7,25 als Ausschluss- und Abbruchkriterium. In keinem Fall musste die Studie aufgrund dieses Kriteriums beendet werden. Ferner war ein Abbruch der Studienintervention vorgesehen, wenn die Patienten bei konstanter Analgosedierung unter der kontrollierten Hypoventilation spontan atmeten. Dies wäre als Hinweis darauf zu werten, dass der Patient subjektive Atemnot verspüren könnte und die Studienintervention damit nicht mehr vertretbar wäre. Außerdem würden

Zwischenatmungen des Patienten die Einstellung eines PaCO₂ von 50 mmHg und 60 mmHg erschweren. Die Studie musste deswegen jedoch in keinem Fall abgebrochen werden.

4.2 CEREBRALER BLUTFLUSS

Primärer Endpunkt unserer Studie war der CBF unter Veränderung des PaCO₂. Die Erhebung des CBF erfolgte mit Hilfe der intraparenchymalen Thermodilutionstechnik, welche durch Vajkoczy et al. im Vergleich mit der Laser-Doppler-Flowmetrie und der Xenon-CT validiert werden konnte.^[162] In verschiedenen Studien konnte keine^[172, 173] beziehungsweise nur eine eingeschränkte^[130, 138, 146] cerebrovaskuläre Reaktivität auf Veränderungen des PaCO₂ nach erlittener SAB nachgewiesen werden. Dies steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Schatlo et al. konnten an Affen mit induzierter SAB im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine signifikante Steigerung des CBF oder der dopplersonographisch erhobenen MFV in der MCA durch eine PaCO₂-Erhöhung auf 65 mmHg feststellen. Allerdings war die Dauer der Hyperkapnie deutlich kürzer als in unserem Studiensetting. Schatlo et al. induzierten die Hyperkapnie durch drei kurze Apnoe-Phasen mit einer Dauer von insgesamt nur knapp 4 Minuten.^[173] Friedrich et al. untersuchten an Mäusen mit induzierter SAB die Auswirkungen einer PaCO₂-Erhöhung auf den mit intravitraler Fluoreszenz-Mikroskopie gemessenen Gefäßdurchmesser pialer Arteriolen. Sie konnten keinen vasodilatatorischer Effekt der Hyperkapnie auf die betrachteten pialen Arteriolen feststellen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde allerdings nur eine 10-minütige Hyperkapnie von 47 mmHg, entsprechend einer Zunahme des PaCO₂ um 9 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert, bzw. eine 15-minütige Hyperkapnie von 278 mmHg, das heißt weit außerhalb des physiologischen Bereiches, induziert.^[172] Frontera et al. und Carrera et al. bestimmten an SAB-Patienten die PaCO₂-Reaktivität der dopplersonographisch gemessenen MFV in der MCA. Von beiden Autorengruppen wurde eine reduzierte PaCO₂-Reaktivität bei SAB-Patienten festgestellt. Allerdings wurde in beiden Studien lediglich eine Zunahme des PaCO₂ bzw. des endtidalen CO₂ um mindestens 6 mmHg im Vergleich zum Baseline-Wert

angestrebt.^[130, 146] In unserer Studie wurde dagegen ein Anstieg des PaCO₂ um im Mittel 22 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert induziert. Bei Jakubowski et al. wurde die PaCO₂-Reaktivität des CBF an Affen mit induzierter SAB untersucht. Die Autoren konnten eine Einschränkung der PaCO₂-Reaktivität des CBF bei den Tieren mit schweren neurologischen Defiziten ($\leq 0,55$ %/mmHg) im Vergleich zur Kontrollgruppe (2,43 %/mmHg) feststellen. Die Untersuchung erfolgte allerdings nur im normokapnischen PaCO₂-Bereich zwischen 30 mmHg und 40 mmHg.^[138] Es zeigt sich also, dass den erwähnten Studien, die eine aufgehobene bzw. eingeschränkte PaCO₂-Reaktivität nach stattgehabter SAB feststellten, eine Hyperkapnie von geringerem Ausmaß bzw. von kürzerer Dauer im Vergleich zu unserer Studie zu Grunde lag. In unserer Studie führten sowohl die Hypokapnie als auch die anschließende stufenweise Hyperkapnie bei allen Studienpatienten zu deutlichen, dosisabhängigen und reproduzierbaren Reaktionen des CBF (vergleiche Abbildung 5). Durch die Reduktion des PaCO₂ auf 30 mmHg fiel der CBF auf 83 ± 35 % im Vergleich zum Ausgangswert ab. Bei einem PaCO₂ von 60 mmHg erreichte der CBF 141 ± 53 % bezogen auf den Baseline-Wert. Durch die Hyperkapnie von 60 mmHg konnte an den Tagen 4, 5, 7, 8 und 10 - 14 eine signifikante Steigerung des CBF erzielt werden (vergleiche Abbildung 11). Unsere Ergebnisse werden durch eine Reihe weiterer positiver Studienergebnisse bezüglich der PaCO₂-Reaktivität nach einer SAB unterstützt.^[131-136, 139] Hervorzuheben ist, dass alle unsere Studienpatienten einen Hunt-Hess-Grad von 3 bis 5 aufwiesen und damit klinisch schwer betroffen waren. Dennoch führte die tägliche Hyperkapnie bei diesen kritisch kranken Patienten stets zu einem signifikanten Anstieg des CBF. Von anderen Autoren wurde dagegen eine Korrelation zwischen einem schlechten neurologischen Status und einer reduzierten PaCO₂-Reaktivität beschrieben.^[130, 138, 145] Die PaCO₂-Reaktivität wurde bei Carrera et al. jedoch lediglich durch einen Anstieg des endtidalen CO₂ um mindestens 6 mmHg im Vergleich zum Baseline-Wert untersucht, bei Jakubowski erfolgte die Bestimmung der PaCO₂-Reaktivität nur für normokapnische PaCO₂-Werte.^[130, 138] Auch Ishii et al. konnten eine Korrelation zwischen hochgradigen neurologischen Defiziten sowie schwergradigen verzögerten Vasospasmen und einer eingeschränkten PaCO₂-Reaktivität des CBF bei SAB-Patienten feststellen. Allerdings wurde in dieser Studie

weder das Ausmaß der durch Inhalation von fünfprozentigem CO₂ erreichten Hyperkapnie noch die Dauer der Hyperkapnie angegeben.^[145]

Des Weiteren ist anzumerken, dass in unserem Studienaufbau die Erhöhung des PaCO₂ einen anhaltenden, positiven Effekt auf den CBF zu haben schien. Zwar könnte man annehmen, dass mit der abrupten Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau und somit mit sinkendem PaCO₂ der CBF prompt abnehmen würde und es sogar zu einem Rebound-Effekt kommen könnte – wie es in anderen Studien beobachtet wurde.^[174, 175] In unserer Studie blieb der CBF jedoch nach Zurückstellung der Beatmungsparameter noch für eine gewisse Zeit auf einem höheren Niveau im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Studienintervention. 15 Minuten nach Zurücksetzung der Beatmungsparameter lag der CBF noch bei 137 ± 39 % des Baseline-Wertes und nach 60 Minuten immerhin noch bei 114 ± 23 %. Die Befürchtung, dass der Rückgang des PaCO₂ zu einem Rebound-Effekt mit Vasokonstriktion und somit zu einer Abnahme der cerebralen Durchblutung führen könnte, bestätigte sich damit in unserem Studienaufbau nicht. Da es sich hierbei allerdings um eine Beobachtung außerhalb des Studienprotokolls handelte, erfolgte nach Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau nur noch die Messung des CBF. Der PaCO₂ wurde während dieses Zeitraumes nicht mehr gemessen, was für den Vergleich mit den erhaltenen CBF-Werten sicherlich interessant gewesen wäre. Jedoch ist davon auszugehen, dass der PaCO₂ deutlich früher auf das Ausgangsniveau zurückfiel als der CBF. Wie in unserer Studie konnte auch von anderen Autoren kein Rebound-Effekt verzeichnet werden. Hino et al. untersuchten an gesunden Lämmern die Auswirkung einer 6-stündigen Hyperkapnie auf den CBF. Eine PaCO₂-Erhöhung auf knapp 80 mmHg ließ den CBF nach einer Stunde auf ein Maximum von 355 % des Ausgangswertes ansteigen. Während der Hyperkapnie kam es dann zu einer Abschwächung der CBF-Erhöhung, nach 6 Stunden war der CBF auf 195 % des Ausgangswertes abgesunken. Nachdem wieder eine Normokapnie hergestellt worden war, wurde der CBF über 90 Minuten hinweg regelmäßig gemessen. Der CBF fiel wieder auf den Baseline-Wert zurück, jedoch wurde dieser nicht unterschritten. Das bedeutet, dass es sowohl während der 6-stündigen Hyperkapnie als auch innerhalb der 90 Minuten nach Beendigung der Hyperkapnie zu keinem Rebound-Effekt kam. Es sei

nochmals angemerkt, dass es sich in dieser Studie jedoch um gesunde Versuchstiere ohne das Vorliegen einer SAB handelte.^[176] Eine Studie über die Auswirkungen einer längerfristigen Hyperkapnie auf den CBF unter physiologischen Bedingungen beim Menschen bzw. die damit verbundenen Adaptionsmechanismen gibt es bislang noch nicht. Es existieren jedoch Untersuchungen zur zeitlichen Dynamik des CBF bei längerfristig anhaltender Hypokapnie. Raichle et al. untersuchten an gesunden Probanden die Auswirkungen einer 4-stündigen, durch Hyperventilation induzierten Hypokapnie auf den CBF. Nach 30-minütiger Hyperventilation lag der PaCO₂ im Mittel bei 16 mmHg, der CBF war auf 64 % des Ausgangswertes abgesunken. Über 4 Stunden hinweg wurde der PaCO₂ durch Hyperventilation konstant niedrig gehalten, der CBF stieg während dieser Zeit wieder an und lag am Ende der 4 Stunden bei 90 % des Ausgangswertes. 10 Minuten nach Beendigung der Hypokapnie zeigte sich ein weiterer CBF-Anstieg auf 131 % des Ausgangswertes.^[174] Unter der Annahme, dass sich die zeitliche Dynamik des CBF und der damit verbundenen Adaptionsmechanismen unter einer Hyperkapnie ähnlich gestalten wie bei einer Hypokapnie, kann davon ausgegangen werden, dass eine Hyperkapnie von mehr als 4 Stunden vermutlich zu einem negativen Rebound-Effekt führen würde und somit Patienten mit kritischer Hirnperfusion eher gefährden als vor einer drohenden Ischämie schützen würde.

Ein wichtiger Kritikpunkt an der CBF-Messung durch die intraparenchymale Thermo-dilutionstechnik ist, dass der CBF nur in einem umschriebenen Hirnareal im Bereich der Sondenspitze erfasst werden kann. Durch die intraparenchymale Thermodilution wird der rCBF erhoben.^[162] Das Volumen des Wärmefeldes und damit das Probevolumen beträgt knapp 0,3 ml.^[159, 163] Vajkoczy et al. gehen jedoch anhand des Vergleiches mit dem Probevolumen der Xenon-CT davon aus, dass ein Gebiet mit einem Volumen von bis zu 5 cm³, d.h. 5 ml, repräsentiert wird.^[162] Veränderungen des CBF in einem weiter entfernten Hirnabschnitt bleiben möglicherweise verborgen. Dies wirft die Frage auf, ob es im Rahmen der Hyperkapnie zu einem Steal-Phänomen kommen könnte, welches durch unsere Messungen nicht erfasst wurde. Dies würde bedeuten, dass die ohnehin minderversorgte Hirnregion im Bereich der verzögerten Vasospasmen noch weniger Blut erhalten würde. Das Risiko eines Steal-Phänomens wurde von Shimamura et al.

beschrieben. Bei 4 SAB-Patienten erfolgte aufgrund asymptomatischer, aber angiographisch nachgewiesener Vasospasmen eine prophylaktische, intraarterielle Applikation vasodilatatorischer Substanzen. Dadurch kam es zwar zu einer leichten Dilatation der vasospastischen Gefäße, jedoch entwickelten alle 4 Patienten innerhalb von 48 Stunden neurologische Defizite – aus den bislang asymptomatischen Vasospasmen waren symptomatische Vasospasmen geworden. Shimamura et al. führten dies auf ein Steal-Phänomen zurück. Sie postulierten, dass bei einer lokalen Applikation der vasodilatatorischen Substanzen in die vasospastischen Gefäße ein Teil der Medikamente in nicht betroffene Gefäße gelangen würde. Dies würde dazu führen, dass sich sowohl die vasospastischen als auch die nicht-spastischen Gefäße erweitern würden, letztere jedoch in größerem Umfang. Dementsprechend würde sich ein Steal-Phänomen zu Ungunsten der vasospastischen Gefäße entwickeln, welches zur Entstehung neurologischer Defizite führen würde.^[177] Der Erfassung eines potenziellen Steal-Phänomens dienten in unserer Studie die sekundären Endpunkte (StiO₂ und MFV in den basalen Hirngefäßen), die den Verlauf der Hirnperfusion in den restlichen Gefäßterritorien zwar nicht numerisch, doch aber relativ abdeckten und somit sowohl einen Überblick über die globale Hirnperfusion als auch die restlichen Gefäßterritorien im Einzelnen gaben. Die in unserer Studie gewonnenen Daten erbrachten keinen Hinweis für eine Umverteilung der Perfusion von kritisch durchbluteten Hirnarealen in besser durchblutete Hirnregionen im Sinne eines Steal-Phänomens. Ob darüber hinaus die Lokalisation der punktuellen rCBF-Messung in Korrelation zu der Lokalisation des für die SAB ursächlichen Aneurysmas von Relevanz ist, ist umstritten. Zwar kann die Thermodilutionssonde prinzipiell an jeder beliebigen Stelle in das Hirnparenchym eingeführt werden, an der die rCBF-Messung stattfinden soll.^[163] Vajkoczy et al. empfehlen die Sonde nach einer SAB aber im Versorgungsgebiet der aneurysmatragenden Arterie zu lokalisieren, um die aussagekräftigsten Ergebnisse zu erlangen.^[178] In unserer Studie wurde die Sonde stets an der gleichen Stelle rechts frontal, 1,5 cm vor der EVD und 3-4 cm intraparenchymal platziert und damit unabhängig von der Lokalisation des für die SAB ursächlichen Aneurysmas. Während Vajkoczy et al. Hinweise dafür fanden, dass kritische Perfusionszustände gehäuft im

Versorgungsbereich des aneurysmatragenden Gefäßes stattfinden, konnten Granowska et al. diesbezüglich keinen Zusammenhang feststellen.^[178, 179] Ein Grund für die Platzierung der Sonde rechts frontal, 1,5 cm vor der EVD, war, dass dieser Bereich ein nicht-eloquentes und somit funktionell weniger relevantes Areal ist. Ein weiteres Argument für die Lokalisation der Sonde in diesem Bereich war, dass dieses Areal dem Wasserscheidenbereich der rechten ACA und MCA entspricht und damit bestenfalls die Versorgungsgebiete von 2 Arterien abgedeckt werden konnten. Jedes einzelne arterielle Territorium mit einer eigenen CBF-Messsonde auszustatten, war in unserem Studiensetting ethisch nicht zu rechtfertigen. Dafür dienten die sekundären Endpunkte (StiO₂ und MFV in den basalen Hirngefäßen) in unserer Studie der Erfassung der restlichen Gefäßterritorien. Die Lage der rupturierten Aneurysmata unserer Studienpatienten ist in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt lagen bei 7 der 12 Studienteilnehmern Aneurysmarupturen von Arterien vor, welche an der Versorgung des Wasserscheidenbereiches der rechtsseitigen ACA und MCA, welcher von der CBF-Sonde direkt erfasst wurde, beteiligt waren. Wie bei allen 12 Studienteilnehmern führte auch bei diesen 7 Patienten die Steigerung des PaCO₂ stets zu einer signifikanten Zunahme des CBF. Diese Ergebnisse sprechen damit gegen ein Steal-Phänomen. Ein weiteres Argument gegen ein Steal-Phänomen ist die Tatsache, dass auch in der Krankheitsphase mit dem höchsten Risiko verzögerter Vasospasmen, d.h. während der Phase der kritischsten Hirnperfusion, die PaCO₂-Erhöhung bei unseren Studienpatienten stets zu einem deutlichen, reproduzierbaren CBF-Anstieg führte. In einer Studie von Tekle et al. erhielten 41 Patienten aufgrund symptomatischer Vasospasmen eine lokale endovaskuläre Vasospasmustherapie. Von diesen 41 Patienten erlitten nachfolgend 27 % symptomatische Vasospasmen in einem neuen vaskulären Bereich. Durch die lokale Therapie der symptomatischen Vasospasmen war es - wie beabsichtigt - zu einer lokalen Vasodilatation gekommen. Diese führte zu einer Umverteilung der Perfusion von mittelgradigen, bislang asymptomatischen Vasospasmen zu den therapierten, nun dilatierten Gefäßen.^[180] Die Autoren begründeten das Auftreten neuer Ischämien mit einem Steal-Phänomen und sprachen sich als Schlussfolgerung statt einer lokalen für

eine global-systemische Vasospasmustherapie aus,^[180] so wie es in unserer Studie durchgeführt wurde.

4.3 CEREBRALE GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

Die NIRS ist eine validierte Methode zur Erfassung der St*i*O₂.^[181, 182] Dass auch St*i*O₂-Änderungen im Rahmen von verzögerten Vasospasmen durch die NIRS erfasst werden können, konnte durch Yokose et al. aufgezeigt werden.^[74] Die Ergebnisse von Park et al. deuten zudem darauf hin, dass die Erhebung der St*i*O₂ auch zum DCI-Nachweis bei schwer betroffenen SAB-Patienten dienen könnte.^[75] Die Senkung des PaCO₂ auf 30 mmHg führte bei jedem unserer Studienpatienten zu einer Reduktion der St*i*O₂. Mit der stufenweisen Erhöhung des PaCO₂ kam es bei allen Patienten zu einem reproduzierbaren und dosisabhängigen Anstieg der St*i*O₂. Der parallele Anstieg des CBF und der St*i*O₂ in unserer Studie legen nahe, dass sowohl die intraparenchymale Thermodilutionstechnik als auch die NIRS qualifizierte Methoden der CBF-Messung darstellen – ersteres als direkte Messmethode des CBF und zweiteres als indirekte Messmethode. Eine direkte Abhängigkeit der St*i*O₂ vom CBF einerseits und vom PaO₂ andererseits konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden.^[166, 181, 183-185]

Vergleichbar mit den CBF-Werten blieb auch die St*i*O₂ nach Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau signifikant erhöht. Auf der linken Seite lag die St*i*O₂ 15 Minuten nach Zurücksetzung der Beatmungsparameter noch bei 113 ± 10 % und nach 60 Minuten immerhin noch bei 102 ± 6 % bezogen auf den Ausgangswert, für die rechte Seite betragen die Werte entsprechend 109 ± 7 % und 101 ± 5 % (vergleiche Abbildung 6). Diese Werte zeigen damit ebenso wie die prolongierte CBF-Erhöhung, dass es im Rahmen unserer Studie zu keinem Rebound-Phänomen kam.

Bereits bei den Ausgangswerten der St*i*O₂ in absoluten Zahlen existierten deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten, welche dementsprechend – bei Angabe in absoluten Werten – auch im Rahmen der PaCO₂-Erhöhung weiterhin bestanden. Die Baseline-Werte der St*i*O₂ über der rechten Stirn reichten von 42-95 %,

auf der linken Seite reichten sie von 53-95 %. Die absoluten Werte unserer Studie sind mit denen von Taussky et al. vergleichbar. Hier rangierten die Baseline-Werte der StiO_2 auf der rechten Seite zwischen 56-84 % und auf der linken zwischen 60-87 %.^[181] Aufgrund der großen Spannbreite der Baseline-Werte erfolgte in unserer Studie die Angabe des Anstiegs bzw. des Abfalls der StiO_2 daher nicht in absoluten Werten, sondern in prozentualen Angaben vom Baseline-Wert. Auch andere Autoren empfahlen die Verwendung prozentualer Angaben beim Einsatz der NIRS.^[186, 187] Die große Spannbreite der StiO_2 -Baseline-Werte bei Angabe in absoluten Zahlen könnte unter anderem darin begründet sein, dass das Nah-Infrarotlicht erst verschiedene Gewebeschichten wie Haut, Knochen und Liquor durchdringen muss, bevor es das zu messende Hirnparenchym erreicht. Diese Faktoren nehmen jedoch Einfluss auf das Messergebnis.^[188-190] Wenn man aber davon ausgeht, dass diese Faktoren bei wiederholten Messungen konstant bleiben, relativiert sich ihr Einfluss. Im speziellen Fall der SAB stellt die subarachnoidale Blutauflagerung auf dem Gehirn eine zusätzliche von der Sonde aufgenommene Schicht dar, welche die Messwerte beeinflusst und die sich im langfristigen Verlauf, nämlich mit Resorption des Blutes, auch verändert. Insofern sind in diesem Fall absolute Werte nicht verwertbar - die relativen Werte zeigten jedoch einen verlässlichen Trend im Verlauf der Studie.

Bereits unter Gliederungspunkt 4.2 wurde die Möglichkeit eines durch die Hyperkapnie induzierten Steal-Phänomens diskutiert. Auch durch die NIRS wird die StiO_2 nur in einem umschriebenen Hirnbereich erfasst, vergleichbar mit der regionalen CBF-Messung durch die intraparenchymale Thermodilutionstechnik. Bei Kim et al. dringt die Nah-Infrarotstrahlung 1,25-1,5 cm in das Hirngewebe ein.^[182] Taussky et al. gehen davon aus, dass durch die NIRS die StiO_2 bis 2,5 cm unterhalb des Schädelknochens gemessen wird.^[181] In einer anderen Studie wird dagegen nur eine intrakranielle Eindringtiefe von 0,8-1,2 cm postuliert.^[191] Bei unseren Studienpatienten wurden die NIRS-Sonden auf der linken und rechten Stirnhälfte angebracht und dadurch ein oberflächlich gelegener Bereich der Frontallappen erfasst. Die erfassten Areale entsprechen den Grenzstrombereichen der ACA und der MCA, wodurch auf beiden Hemisphären die Hauptäste des vorderen Kreislaufes zumindest anteilig abgedeckt waren. Zwar kann die Möglichkeit

eines Steal-Phänomens auch durch die Erhebung der StiO_2 nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, gegen ein Steal-Phänomen spricht jedoch, dass die Hyperkapnie zu einem Anstieg der StiO_2 sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite führte und somit eine Umverteilung der Perfusion zwischen den beiden Hemisphären unwahrscheinlich erscheint.

4.4 MITTLERE FLUSSGESCHWINDIGKEITEN IN DEN BASALEN HIRNGEFÄßEN

Ein weiterer sekundärer Endpunkt unserer Studie waren die MFV in den basalen Hirngefäßen in der TCD. Dargestellt wurden exemplarisch die MFV in der MCA. Die MFV in den anderen erfassten Gefäßen (ACA, ICA intra- und extrakraniell, AB) zeigten unter der Studienintervention die gleiche Dynamik. Eine Senkung des PaCO_2 auf 30 mmHg führte bei jeder Messung zu einem signifikanten Rückgang der MFV in der MCA. Durch die stufenweise Erhöhung des PaCO_2 auf 40 mmHg, 50 mmHg und 60 mmHg kam es stets zu einem schrittweisen, signifikanten Anstieg der MFV in der MCA (vergleiche Abbildung 7). Ein signifikanter Seitenunterschied zwischen der rechten und der linken MCA bestand dabei nicht.

Eine Hyperkapnie führt zu einer Vasodilatation der cerebralen arteriellen Gefäße. Diese betrifft vornehmlich die kleineren, peripheren Gefäße.^[120, 121, 192] Dagegen erfahren die proximalen, zuführenden Gefäße – zu denen auch der Hauptstamm der MCA zu zählen ist – nur eine geringfügige Vasodilatation ohne nennenswerten hämodynamischen Einfluss.^[120, 121] Die Erklärung für die Hyperkapnie-induzierte Zunahme der Flussgeschwindigkeit ist, dass eben insbesondere die nachgeschalteten, kleineren, intrakraniellen Gefäße eine Vasodilatation durch einen PaCO_2 -Anstieg erfahren. Dies führt zu einer Vergrößerung des durchflossenen, peripheren Gesamtquerschnittes und somit zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Dadurch wird ein vermehrter Blutfluss im zuführenden Hauptstamm der MCA ausgelöst.^[109, 119, 193] Auch die beidseitige, parallele Erhöhung der MVF in den extrakraniellen Abschnitten der ICA im Rahmen der Hyperkapnie spricht für eine globale Perfusionssteigerung des Gehirns, da die extrakranielle ICA zwar ein hirnversorgendes, jedoch nicht von Vasospasmen

betroffenes Gefäß ist. Eine zusätzliche Erklärung für die Perfusionszunahme in der MCA unter Hyperkapnie könnte eine Steigerung des HZV sein. Das HZV wurde im Rahmen der Interventionen kontinuierlich durch den Vigileo-Monitor erfasst. Zwar konnte eine leichte Zunahme des HZV während der Hyperkapnie verzeichnet werden, die Zunahme betrug jedoch nur etwa 10 % und erklärt damit allenfalls einen geringen Teil der Gesamtsteigerung der Hirndurchblutung. Dass im Rahmen unserer Studie bei der stufenweisen Erhöhung des PaCO₂ stets ein signifikanter Anstieg der MFV in der MCA gemessen werden konnte, weist somit darauf hin, dass eine Hyperkapnie nicht nur unter physiologischen Bedingungen,^[119, 121, 192, 193] sondern auch bei SAB-Patienten zu einer relevanten Vasodilatation der peripheren, intrakraniellen Gefäße führt, ohne dass ein nennenswerter vasodilatatorischer Effekt auf die MCA besteht. Dies spiegelte sich in der MFV der MCA ebenso wider wie in der StiO₂ und in der direkten intraparenchymalen CBF-Messung. Über die Ermittlung des CBF rechts frontal, der StiO₂ über beiden Frontallappen und der MFV des vorderen Kreislaufes beidseits konnten Veränderungen in 4 von 6 Gefäßterritorien, nämlich in den MCA- und ACA-Stromgebieten beidseits, erfasst werden. Dass es bei den 3 erhobenen Parametern zu einem synchronen, Hyperkapnie-induzierten Anstieg kam, legt dar, dass der Hyperkapnie-induzierte Anstieg des CBF nicht auf bestimmte Hirnregionen beschränkt ist, sondern ein globales Phänomen darstellt und spricht somit auch gegen ein Steal-Phänomen. Lediglich die Versorgungsgebiete der Arteriae cerebri posteriores wurden durch unsere Messungen nicht direkt erfasst. Die Flussgeschwindigkeiten in der AB wurden ebenfalls gemessen. Dies erfolgte aus Gründen der sehr raschen Abfolge der Messintervalle allerdings nicht in ausreichender Regelmäßigkeit, um eine statistisch belastbare Auswertung vorzunehmen. Im Trend deckten sich die erhobenen Werte der MFV in der AB mit den Werten im vorderen Kreislauf. Indirekt lassen sich hieraus also auch Rückschlüsse auf den hinteren Kreislauf ziehen, wenn auch nicht seitengetreunt für die Stromgebiete der Arteriae cerebri posteriores. Hinweise auf eine Umverteilung der Perfusion zwischen dem vorderen und dem hinteren Kreislauf ergeben sich anhand der erhobenen Werte der MFV in der AB nicht.

Unsere Ergebnisse zeigten zudem, dass es bei höheren Ausgangswerten der MFV in der MCA häufig zu einem weniger prägnanten Anstieg des CBF im Rahmen der Hyperkapnie kam. Die dopplersonographisch gemessenen höheren Baseline-Werte der MFV in der MCA deuten darauf hin, dass in diesen Fällen ein Vasospasmus bzw. zumindest eine gewisse Gefäßverengung zu Grunde lag. Denn die Erfassung der verzögerten Vasospasmen in der TCD folgt dem hämodynamischen Prinzip, dass eine Abnahme des Arterienlumens zu einer Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit führt.^[194, 195] Allerdings kann anhand der MFV in der TCD, wenn sie für sich allein genommen wird, keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Vasospasmen getroffen werden.^[30] Der Zusammenhang zwischen höheren Baseline-Werten der MFV in der MCA und den etwas schwächer ausgeprägten, Hyperkapnie-induzierten CBF-Anstiegen in unserer Studie stellen somit einen Hinweis dafür dar, dass die PaCO₂-Reaktivität des CBF in vasospastischen Gefäßen herabgesetzt sein könnte. Diese Korrelation war in unserer Studie jedoch nicht signifikant. Von anderen Autoren konnte dagegen ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten PaCO₂-Reaktivität und dem Auftreten von verzögerten Vasospasmen bzw. DCI festgestellt werden.^[130, 144-147] Frontera et al. sehen die Bestimmung der PaCO₂-Reaktivität sogar als eine mögliche Methode zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Vasospasmusrisiko an.^[146] Allerdings bestand in unserer Studie an fast jedem Messtag ein signifikanter, Hyperkapnie-induzierter Anstieg des CBF, unabhängig davon ob die Ausgangswerte der MFV in der MCA niedriger oder höher waren. Dies bedeutet, dass die PaCO₂-Reaktivität des CBF in vasospastischen Gefäßen zwar reduziert sein mag, jedoch nicht gänzlich aufgehoben ist. 9 unserer 12 Studienpatienten entwickelten angiographisch nachgewiesene verzögerte Vasospasmen. Auch bei diesen führte die stufenweise Hyperkapnie zu einer reproduzierbaren Erhöhung des CBF und der St*i*O₂. Insbesondere führte auch bei Studienpatient 12, der an Tag 6 nach SAB angiographisch bestätigte Vasospasmen der jeweils linksseitigen ICA, MCA und ACA erlitt und im Nachfolgenden einen Territorialinfarkt der MCA links sowie lakunäre Infarkte im Versorgungsgebiet der ACA links entwickelte, der Anstieg des PaCO₂ zu einer Zunahme des CBF und der St*i*O₂. Die Daten dieses Patienten deuten daher darauf hin, dass die PaCO₂-Reaktivität des CBF

und der StiO_2 auch noch im Falle symptomatischer Vasospasmen zumindest in gewissem Umfang besteht. Diese Beobachtungen widersprechen daher auch der allgemein verbreiteten Vorstellung, dass einem hochgradig vasospastischen Gefäßstamm ein maximal dilatiertes, peripheres Gefäßsystem ohne Reservekapazität nachgeschaltet ist.^[147]

4.5 PaCO_2 -REAKTIVITÄT DES CEREBRALEN BLUTFLUSSES UND DER CEREBRALEN GEWEBESAUERSTOFFSÄTTIGUNG

In unserem Studiensetting kam es durch die stufenweise Hyperkapnie bei allen Studienpatienten zu deutlichen und signifikanten Reaktionen des CBF und der StiO_2 . Für die Intervalle zwischen den einzelnen PaCO_2 -Stufen wurde die PaCO_2 -Reaktivität des CBF und der StiO_2 berechnet. Diese zeigte sich über beiden Hemisphären in allen Intervallen erhalten, wobei eine leichte Abnahme im Intervall 50-60 mmHg zu beobachten war (vergleiche Abbildungen 9 und 10). Unsere Ergebnisse reihen sich somit in die Daten anderer Autoren ein, die auf einen Fortbestand der PaCO_2 -Reaktivität nach einer erlittenen SAB sowohl an Tieren als auch an Menschen hinweisen.^[131-137, 139, 141-145, 147] Die Studien unterscheiden sich in ihrer Aussage darüber, in welchem Umfang die PaCO_2 -Reaktivität nach einer SAB erhalten ist. In einigen Studien war die PaCO_2 -Reaktivität in vollem Umfang vorhanden, während andere Autoren zu dem Ergebnis kamen, dass die PaCO_2 -Reaktivität nach einer SAB zwar immer noch wirkt, jedoch abgeschwächt ist.^[131-136, 139, 141-145, 147] Verschiedene Studien stellten zudem einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten PaCO_2 -Reaktivität und dem Auftreten verzögerter Vasospasmen beziehungsweise DCI dar.^[130, 144-147] Carrera et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Erhalt der PaCO_2 -Reaktivität und dem Auftreten von DCI nach schwerer SAB. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine erhaltene PaCO_2 -Reaktivität mit einem geringen DCI-Risiko und mit einem relativ guten Outcome verbunden ist. Bei Patienten mit deutlich reduzierter PaCO_2 -Reaktivität war das Risiko für die Entwicklung von DCI deutlich erhöht, so dass diesbezüglich auch ein prädiktiver Vorhersagewert festgestellt wurde.^[130] Allerdings erfolgte die Untersuchung der PaCO_2 -

Reaktivität anhand einer Hyperkapnie von im Vergleich zu unserer Studie deutlich geringerem Ausmaß. Eine Erhöhung des PaCO₂ in einen möglicherweise therapeutischen Bereich, das heißt auf 50 mmHg oder 60 mmHg, wurde nicht durchgeführt, so dass diese Daten mit unserer Studie nur bedingt verglichen werden können. Der zeitliche Verlauf der PaCO₂-Reaktivität bei Carrera et al. ist unter Berücksichtigung dieser Einschränkung allerdings mit unseren Ergebnissen vergleichbar.^[130] In unserer Studie zeigte sich eine Tendenz zu einer niedrigeren PaCO₂-Reaktivität des CBF an den Tagen 5 - 10 nach SAB im Vergleich zum Zeitraum vorher und nachher (siehe Abbildung 11). Nachdem verzögerte Vasospasmen typischerweise um den 4. Tag nach SAB beginnen und am 7. Tag die maximale Ausprägung erreichen, ist ein Zusammenhang dieser Tendenz mit einer erhöhten Vasospasmusrate in diesem Zeitraum möglich.^[46] Allerdings waren in unserer Studie die Unterschiede der PaCO₂-Reaktivität des CBF in Abhängigkeit von den Tagen nach SAB nicht signifikant. Hassler und Chioffi beschrieben bei SAB-Patienten eine strenge Korrelation zwischen dem Ausmaß der PaCO₂-Reaktivitäts-Einschränkungen und dem Schweregrad verzögerter Vasospasmen. Zwar konnten sie in Abhängigkeit von der Vasospasmus-Ausprägung eine gestörte PaCO₂-Reaktivität darstellen, dennoch konnte auch in dieser Studie durch hyperkapnische Werte von 60 mmHg noch eine gewisse cerebrovaskuläre PaCO₂-Reaktivität erzielt werden.^[147]

Beim Vergleich der unterschiedlichen experimentellen und klinischen Studien zu diesem Thema muss bezüglich der PaCO₂-Reaktivität beachtet werden, dass sich die PaCO₂-Reaktivität auf unterschiedliche Größen bezieht. Teilweise wird in den Studien die PaCO₂-Reaktivität der dopplersonographisch gemessenen MFV der MCA betrachtet,^[130, 137, 142, 146, 147, 196-198] teilweise des direkt gemessenen CBF.^[131-134, 138, 139, 143-145, 199] Die PaCO₂-Reaktivität des CBF lässt sich mit der PaCO₂-Reaktivität der MFV in der MCA sehr gut vergleichen. In mehreren Studien konnte eine gute Korrelation zwischen dem Hyperkapnie-induzierten Anstieg des CBF und der Hyperkapnie-induzierten Zunahme der MFV in der MCA dargestellt werden, wenn die relativen Werte zum Vergleich herangezogen wurden.^[193, 197, 200] Dies liegt darin begründet, dass die Blutflussgeschwindigkeit der intrakraniellen Gefäße bei konstantem Flussvolumen

invers proportional zum Gefäßdurchmesser ist.^[194, 195] Im Umkehrschluss bedeutet dies also, dass bei konstantem Gefäßdurchmesser die Flussgeschwindigkeit der intrakraniellen Gefäße proportional zum Flussvolumen ist. Nachdem PaCO₂-Änderungen keinen nennenswerten Einfluss auf den Gefäßdurchmesser der MCA haben, sind PaCO₂-induzierte Änderungen des CBF proportional zu den Änderungen der Flussgeschwindigkeit in der MCA.^[120, 121, 193] Voraussetzung hierfür ist ein konstanter Beschallungswinkel der MCA im dopplersonographischen Untersuchungsablauf.^[193] In unserem Studiensetting erfolgte die Darstellung der PaCO₂-Reaktivität des CBF in absoluten Zahlen unter Verwendung der Hemedex-Sonde zur Messung des CBF. Unsere Ergebnisse sind mit den Daten von Rosenthal et al. und Hemphill et al., welche die gleiche Sonde zur Messung des CBF einsetzten und die PaCO₂-Reaktivität des CBF in absoluten Zahlen angaben, vergleichbar.^[161, 201] Von Rosenthal et al., welche die PaCO₂-Reaktivität an Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) untersuchten, wurde eine PaCO₂-Reaktivität des CBF von 0,4 ml/100g/min/mmHg bei Senkung des PaCO₂ von 38 mmHg auf 33 mmHg erfasst.^[161] Bei Hemphill et al. erfolgte die Messung des CBF an gesunden Schweinen.^[201]

Die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ wurde in unserer Studie unter Verwendung der NIRS erhoben. Den Daten von Tisdall et al., welche ebenfalls die NIRS einsetzten, um die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ zu bestimmen, ist eine PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ von 1,40 %/kPa (= 0,19 %/mmHg) bei Induktion einer Hypokapnie und von 1,53 %/kPa (= 0,20 %/mmHg) bei Induktion einer Hyperkapnie zu entnehmen. Obwohl die PaCO₂-Reaktivität der StiO₂ in dieser Studie an gesunden Probanden gemessen wurde, blieben deren Ergebnisse somit sogar unter unseren Werten zurück.^[202] Unsere Ergebnisse weisen also auch im Vergleich mit den Daten anderer Autoren auf einen Fortbestand der PaCO₂-Reaktivität nach erlittener aneurysmatischer SAB hin, mit der stärksten Ausprägung zwischen einem PaCO₂ von 40 mmHg und 50 mmHg. Im höchsten PaCO₂-Intervall ließ sich eine gewisse Abnahme der PaCO₂-Reaktivität sowohl bezüglich des CBF als auch der StiO₂ im Vergleich zu den darunter liegenden PaCO₂-Intervallen verzeichnen, was auf eine gewisse Einschränkung der PaCO₂-Reaktivität bei höheren Hyperkapnie-Werten hindeutet. Aber es zeigte sich eben auch, dass auch noch auf der

höchsten PaCO₂-Stufe ein reproduzierbarer CBF- und StiO₂-steigernder Effekt durch die Hyperkapnie erzielt werden konnte. Ein möglicher Grund dafür, dass die PaCO₂-Reaktivität im PaCO₂-Intervall 50-60 mmHg niedriger ausfiel als auf den PaCO₂-Stufen darunter könnte sein, dass die kleinen, peripheren Gefäße aufgrund eines – zum gegebenen Zeitpunkt asymptomatischen – Vasospasmus der vorgeschalteten Gefäße bereits kompensatorisch dilatiert sind, um den CBF aufrecht zu erhalten. Die Fähigkeit der kleinen, peripheren Gefäße sich noch weiter auszudehnen könnte daher – auch aufgrund mechanischer Grenzen - eingeschränkt sein.^[132, 147, 203, 204] Dies würde sich vermutlich vor allem in einer eingeschränkten PaCO₂-Reaktivität bei höheren Hyperkapnie-Werten manifestieren. Hassler und Chioffi sagten aus, dass je schwerer der zugrundeliegende Vasospasmus sei, desto ausgeprägter sei die kompensatorische Vasodilatation des peripheren Gefäßbettes.^[147] Wie unter Gliederungspunkt 4.4 bereits erwähnt, deuten unsere Ergebnisse aber eben darauf hin, dass auch trotz des Vorliegens eines symptomatischen Vasospasmus noch eine gewisse PaCO₂-Reaktivität des CBF und der StiO₂ besteht und damit auch, dass das periphere Gefäßsystem auch im Falle eines vorgeschalteten, hochgradig vasospastischen Gefäßstamms noch eine gewisse Reservekapazität aufweist, die therapeutisch genutzt werden kann.

4.6 ÜBERLEGUNGEN ZU MÖGLICHEN VERBESSERUNGEN DES STUDIENSETTINGS

4.6.1 ÜBER DEN LIQUOR-PH-WERT VERMITTELTE ADAPTION DES CEREBRALEN BLUTFLUSSES AN PROLONGIERTE PACO₂-VERÄNDERUNGEN

Wie unter Gliederungspunkt 1.3.2 erläutert wird der Einfluss des PaCO₂ auf den cerebralen Gefäßtonus maßgeblich über Veränderungen des Liquor-pH-Wertes vermittelt, wobei insbesondere der pH-Wert der interstitiellen Flüssigkeit in der Umgebung der Hirngefäße ausschlaggebend sein soll.^[107-111] Die Auswirkungen des PaCO₂ auf den CBF sind dabei innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten erkennbar.^[205-207] Studien zur Auswirkung einer längerfristigen Hyperkapnie auf den CBF unter physiologischen Bedingungen am Menschen existieren bisher nicht. Am

Menschen wurden bislang nur Untersuchungen zur zeitlichen Dynamik einer längerfristigen Hypokapnie vorgenommen. Allerdings gibt es Untersuchungen zu den Auswirkungen und den damit verbundenen Adaptionsmechanismen einer längerfristigen Hyperkapnie bei Tieren. Vielfach konnte in Studien gezeigt werden, dass bei anhaltenden Veränderungen des PaCO₂ im Verlauf eine Adaption des CBF stattfindet. Bei fortdauernder Hyperkapnie sinkt der CBF somit nach Erreichen des Maximums langsam wieder ab, bei anhaltender Hypokapnie kommt es nach der initialen prompten Reduktion des CBF zu einem langsamen Wiederanstieg.^[174, 175, 205, 208, 209] Die Adaption des CBF an prolongierte Veränderungen des PaCO₂ beruht dabei auf der entsprechenden Anpassung des Liquor-pH-Wertes an den PaCO₂. Dies wird über die Pufferbase Bikarbonat vermittelt.^[117, 174, 175, 208] Die Adaption des Liquor-pH-Wertes bestimmt demnach über die Dauer der Hyperkapnie-Wirkung. In einer Studie an Hunden zeigte sich der Liquor-pH-Wert bei anhaltender Hyperkapnie über die erste Stunde hinweg konstant niedrig. Erst im Verlauf der anschließenden 3 beobachteten Stunden war ein langsamer, kontinuierlicher Wiederanstieg des Liquor-pH-Wertes zu verzeichnen.^[117] In einer Studie an gesunden Männern setzte die Adaption des CBF auf eine anhaltende Hyper- bzw. Hypokapnie jedoch bereits innerhalb der ersten 10 Minuten ein.^[209] Andere Autoren beobachteten den Effekt einer 20-minütigen Hypokapnie auf den CBF an gesunden Männern und stellten fest, dass nach dem prompten Erreichen des CBF-Minimums, der langsame, progrediente Wiederanstieg des CBF bereits innerhalb dieser 20 Minuten begann.^[205] Raichle et al. konnten an gesunden Männern aufzeigen, dass es aufgrund der Adaption des Liquor-pH-Wertes an eine prolongierte, konstante Hypokapnie innerhalb von 4 Stunden zu einem Wiederanstieg des CBF auf 90 % des Ausgangswertes kam.^[174] Andere Autoren untersuchten die Auswirkungen einer Hypokapnie, die über mehrere Tage hinweg kontinuierlich bestand. Dabei konnten sie beobachten, dass sich der Liquor-pH-Wert und der CBF bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt, das heißt 6 bis 12 Stunden nach Beginn der Hypokapnie, wieder normalisiert hatten, während der Blut-pH-Wert anhaltend im alkalischen Bereich lag.^[175] Es zeigt sich also, dass bei gesunden Probanden die initiale Reaktion des CBF auf Veränderungen des PaCO₂ innerhalb von Sekunden bis wenigen

Minuten stattfindet, die Adaption des CBF auf anhaltende Veränderungen des PaCO₂ jedoch deutlich langsamer vonstattengeht. [174, 175, 205-207, 209] Ein Beginn der Adaption ist im Bereich mehrerer Minuten zu erwarten, bis zum Abschluss der Adaption, d.h. bis zur Normalisierung des CBF, sollen mehrere Stunden vergehen. [174, 175, 205, 209] Eine Studie an Katzen, bei denen über 14 Tage hinweg eine tägliche 4- bis 6-stündige Hyperkapnie induziert wurde, deutet zudem darauf hin, dass nicht nur eine über einen gewissen Zeitraum konstant anhaltende Veränderung des PaCO₂, sondern auch regelmäßige, intermittierende Veränderungen des PaCO₂ zu einer Adaption des CBF führen könnten. So beschrieb Betz am ersten Messtag einen deutlichen Anstieg des CBF als Reaktion auf die 4- bis 6-stündige Hyperkapnie. In den folgenden 14 Tagen fiel die Hyperkapnie-induzierte Zunahme des CBF täglich etwas geringer aus. Bei 2 der 14 Katzen konnte am Ende der Versuchsreihe überhaupt keine PaCO₂-Reaktivität des CBF mehr beobachtet werden. [210] Diese zeitliche Entwicklung konnte in unserer Studie aber nicht beobachtet werden. Zwar fiel bei uns eine Tendenz zu einer etwas niedrigeren PaCO₂-Reaktivität des CBF an den Tagen 5 - 10 nach SAB im Vergleich zum Zeitraum vorher und nachher auf. Aber erstens war diese Tendenz nicht signifikant, zweitens stieg die PaCO₂-Reaktivität des CBF ab dem 11. Tag nach SAB wieder an. Daneben war die Hyperkapnie-induzierte StiO₂-Erhöhung bezogen auf den zeitlichen Verlauf konstant, lediglich an Tag 7 nach SAB verfehlte die Hyperkapnie-induzierte StiO₂-Erhöhung gemessen über der rechten Stirn das Signifikanzniveau. Unsere Ergebnisse weisen somit nicht auf eine Adaption des CBF auf regelmäßige, intermittierende PaCO₂-Veränderungen hin. Ein Grund dafür ist vermutlich die unterschiedliche Dauer der PaCO₂-Veränderungen. Während Betz eine Hyperkapniedauer von 4 bis 6 Stunden testete, [210] waren die Patienten in unserer Studie lediglich einer Hyperkapnie von 30 Minuten ausgesetzt. Chronische, langfristige Adaptionsmechanismen dürften nach einer derart kurzen Dauer unwahrscheinlich sein. Es existieren zudem Hinweise, dass die zeitlichen Abläufe der CBF-Adaption an anhaltende PaCO₂-Veränderungen bei Patienten mit einer Hirnschädigung im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eventuell verzögert sein könnten. So konnte in einer Studie an Patienten mit schwerem SHT eine über 1 Stunde hinweg konstant anhaltende Erniedrigung des CBF durch moderate Hyperventilation erreicht werden ohne Hinweise

auf eine vorstättengehende Adaption in diesem Zeitraum.^[211] Ob bei SAB-Patienten die Adaption des CBF an anhaltende PaCO₂-Veränderungen anders verläuft als in der gesunden Bevölkerung kann anhand unserer Studienergebnisse nicht gesagt werden. Allerdings stieg in unserer Studie während der stufenweisen Erhöhung des PaCO₂, die in etwa 30 Minuten in Anspruch nahm, der CBF kontinuierlich an, ohne dass ein Adaptionseffekt zu beobachten war. Im Gegenteil hielten, wie bereits erwähnt, die CBF-Erhöhung und auch die St*i*O₂-Erhöhung trotz der Zurückstellung der Beatmungsparameter auf das Ausgangsniveau weiterhin an. 60 Minuten nach Zurückstellung der Beatmungsparameter lag der CBF immerhin noch bei 114 ± 23 % vom Ausgangswert. Auch die St*i*O₂ war 60 Minuten später noch signifikant erhöht. Weder bezogen auf den CBF noch auf die St*i*O₂ war in unserer Studie somit ein Adaptionseffekt zu verzeichnen.

4.6.2 MÖGLICHKEITEN ZUR OPTIMIERUNG DES STUDIENSETTINGS

Nun stellt sich die Frage, ob die Dauer der Hyperkapnie-induzierten CBF-Erhöhung durch eine Optimierung des Studiensettings verlängert werden kann.

Eine Möglichkeit wäre wohl die Dauer der Hyperkapnie an sich zu verlängern. Zwar trat, wie bereits unter Abschnitt 4.2 und 4.3 aufgeführt, weder in unserer noch in anderen Studien ein Rebound-Effekt nach Veränderung des PaCO₂ auf.^[176, 184] Eine abrupte Normalisierung des PaCO₂ kann aber bei entsprechend stattgehabter Adaption des Liquor-pH-Wertes zu einer überschießenden Reaktion des CBF führen.^[174, 175] Aufgrund des absehbaren Rebound-Effektes kann die Hyperkapnie daher nicht endlos fortgeführt werden. Es gilt also die optimale Zeitdauer der Hyperkapnie zu finden. Der beste Zeitpunkt zur Beendigung der Hyperkapnie wäre vermutlich dann, wenn aufgrund der Adaption des Liquor-pH-Wertes der CBF nach initialem Anstieg wieder beginnt abzusinken. Würde man diese Schwelle überschreiten, wäre ein Rebound-Effekt zu erwarten, welchen es zu vermeiden gilt. Wann dieser Zeitpunkt ist, kann anhand unserer Ergebnisse nicht abschließend festgestellt werden. Wie bereits erwähnt liegen keine Informationen über die Entwicklung der Adaptionsmechanismen nach langfristiger Hyperkapnie beim Menschen vor. Im Vergleich mit den Ergebnissen von Raichle et al.^[174]

und unter der Annahme, dass sich die zeitlichen Abläufe der Adaptionsmechanismen an eine längerfristige Hypo- und Hyperkapnie ähnlich gestalten, kann aber davon ausgegangen werden, dass eine 4-stündige Hyperkapnie zu einem negativen Rebound-Effekt führen würde und somit für therapeutische Zwecke zu lange ist. Bezogen auf SAB-Patienten könnte das bedeuten, dass es während der Hyperkapnie zwar zu einer Steigerung des CBF und damit zur Verbesserung der kritischen Hirnperfusion kommen könnte, nach Beendigung der Hyperkapnie aber zu einer Verschlechterung des CBF, im schlimmsten Fall unter die ischämische Schwelle.

Eine andere Überlegung ist, ob die Adaption des CBF durch Induktion einer passageren Normokapnie zwischen den einzelnen Hyperkapnie-Stufen umgangen werden könnte. Der Hintergedanke dazu ist, ob sich der Liquor-pH-Wert während der eingeschobenen Normokapnie wieder erholen würde und ob dadurch der Zeitpunkt, an dem die Anpassung des Liquor-pH-Wertes an fortdauernde Veränderungen des PaCO₂ zu einer spürbaren Adaption des CBF führt, hinausgezögert werden könnte. Während der Normokapnie käme es jedoch auch wieder zu einem zügigen Rückgang des CBF, vermutlich auf Werte im Normbereich. Ob ein ständiger Wechsel zwischen einem erhöhten und normwertigen CBF am Ende zu einem besseren Ergebnis führen würde, müsste noch genauer untersucht werden. In einer Studie an Primaten wurden sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den Tieren mit induzierter SAB die CBF-Reaktionen auf einen PaCO₂ von 25 mmHg, 45 mmHg und 55 mmHg gemessen. Zwischen den einzelnen Stufen wurde jeweils eine Normokapnie von 35 mmHg induziert. Bei der SAB-Gruppe war die PaCO₂-Reaktivität des CBF im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich eingeschränkt, quasi kaum mehr vorhanden. So deutet zumindest diese Studie daraufhin, dass eine passagere Normokapnie zwischen den einzelnen Hyperkapnie-Stufen zu keinem besseren Ergebnis führen würde.^[140] Zudem wirft ein ständiger Wechsel zwischen einer Hyper- und Normokapnie die Frage der praktischen Umsetzbarkeit auf.

Primär sollte mit unserer Studie untersucht werden, ob die PaCO₂-Reaktivität bei SAB-Patienten in der Phase eines erhöhten Vasospasmus-Risikos erhalten ist oder nicht. Primärer Endpunkt unserer Studie war daher der durch die intraparenchymale

Thermodilution gemessene CBF. Das abschließende Ziel ist aber natürlich eine Verbesserung des Outcomes. Ob die Hyperkapnie-induzierte CBF-Erhöhung Einfluss auf das klinische und radiologische Outcome nimmt, muss in einer Folgestudie noch näher beleuchtet werden. Ein Ausblick darauf soll aber noch im Folgenden gegeben werden.

4.7 KLINISCHES UND RADIOLOGISCHES OUTCOME

Bei 9 unserer 12 Studienteilnehmern lagen angiographisch bestätigte verzögerte Vasospasmen vor, was einem Anteil von 75 % an der Studienpopulation entspricht. Die kumulative Wahrscheinlichkeit nach einer SAB einen angiographisch nachgewiesenen verzögerten Vasospasmus zu erleiden liegt zwischen 40-70 %.^[46, 68] Von Fisher et al. konnten bereits 1980 eine strenge Korrelation zwischen der Menge sowie der Verteilung des subarachnoidal gelegenen Blutes und der Vasospasmus-Häufigkeit und -Schwere aufzeigen. 96 % ihrer Studienpatienten mit einem Fisher Grad 3 erlitten angiographisch nachgewiesene verzögerte Vasospasmen.^[36] Von anderen Autoren wurde für SAB-Patienten mit einem modifizierter Fisher Grad 3 oder 4 bzw. einem Hunt-Hess Grad 4 oder 5 eine Inzidenz angiographisch nachgewiesener verzögerter Vasospasmen von 75 % respektive 88 % angegeben.^[212] In unserer Studienpopulation konnten alle Probanden aufgrund des Vorliegens einer Tamponade der basalen Zisternen einem Fisher Grad 3 zugeordnet werden, des Weiteren wurden alle Studienpatienten einem Hunt-Hess Grad 3 bis 5 zugeteilt. Bezogen auf den Schweregrad der SAB lag in unserer Studie die Häufigkeit angiographisch nachgewiesener verzögerter Vasospasmen somit im unteren Bereich der zu erwartenden Inzidenz. Allerdings erlitt nur einer unserer Studienpatienten eine DCI, bezogen auf die gesamte Studienpopulation entspricht dies 8 %. Frontera et al., die an 580 SAB-Patienten aller Schweregrade die Häufigkeit verzögerter cerebraler Ischämien bestimmten, kamen auf 21 %, die Inzidenz symptomatischer verzögerter Vasospasmen gaben sie mit 16 % an. Zwar war die Wahrscheinlichkeit eine DCI zu entwickeln in Abhängigkeit vom Schweregrad der SAB nicht einzeln aufgelistet, jedoch führten die Autoren auf, dass der Schweregrad der SAB ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer DCI sei.^[53] Die Inzidenz einer DCI

bei SAB-Patienten mit einem Hunt-Hess Grad 3 bis 5 sowie einem Fisher Grad 3 – wie es bei allen unseren Studienpatienten der Fall war – ist somit höher einzuschätzen als die 21 %, die sich bei Frontera et al. auf die gesamte Studienpopulation bezogen.^[53] In einer chinesischen Studie, die 343 SAB-Patienten umfasste, erlitten 49 % der Patienten, die einem Hunt-Hess Grad 4 oder 5 zugeordnet werden konnten, eine DCI.^[212] Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, bei denen ein angiographischer Nachweis eines verzögerten Vasospasmus vorlag, erlitten bei Frontera et al. 41 % eine DCI.^[53] Dies würde in unserer Studie einem Anteil von 11 % entsprechen. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation liegt bei anderen Autoren die Inzidenz symptomatischer Vasospasmen bei 33 %, die Inzidenz der DIND bei 20-30 % und die DCI-Inzidenz bei 40 %.^[46, 213, 214] In der Studie von Fisher et al. erlitten 22 der 23 Patienten, bei denen ein verzögerter Vasospasmus vorlag, ein gesichertes DIND, was einem Anteil von 95 % entspricht.^[36] Es zeigt sich also, dass in unserer Studie die Inzidenz angiographisch nachgewiesener verzögerter Vasospasmen in etwa in dem Bereich lag, wie es auch in der Literatur beschrieben wird. Im Vergleich zu anderen Studien^[53, 212, 213] fiel die Inzidenz der DCI bei unseren Studienpatienten jedoch deutlich geringer aus, insbesondere auch im Hinblick auf den Schweregrad der SAB unserer Patienten.

Die Bestimmung des klinischen Outcomes erfolgte anhand der GOS 6 Monate nach dem Ereignis (vergleiche Tabelle 3). Bei 50 % der Studienpatienten lag keine oder nur eine geringe Beeinträchtigung vor. Ein Drittel trug eine mäßige Behinderung davon - in diese Gruppe war auch der Studienpatient, der die DCI erlitten hatte, einzuordnen. 2 der 12 Studienpatienten, entsprechend 17 %, erfuhren aufgrund der SAB eine schwere Behinderung. Zu einem Todesfall kam es im Beobachtungszeitraum unter unseren Studienpatienten nicht. Mit der Frage nach dem klinischen Outcome wird der Vergleich der Studien untereinander dadurch erschwert, dass unterschiedliche Skalen zur Erfassung des klinischen Outcomes eingesetzt werden, die wiederum auch verschiedene körperliche, kognitive und soziale Aspekte berücksichtigen können. DCI konnten als unabhängiger Risikofaktor für eine schwere Behinderung und Tod ermittelt werden.^[53, 213] In einer Studie von Rabinstein et al. wurde bei 70 % der SAB-Patienten, die eine DCI erlitten hatten, ein schlechtes funktionelles Outcome beobachtet. Die Krankenhaus-

letalität betrug nach erlittener DCI 23 %, ohne stattgehabte DCI lag sie dagegen bei 5 %.^[213] In einer Studie aus dem Jahr 2015 hatten über 90 % der Todesfälle nach SAB einen Hunt-Hess Grad von 3 bis 5 bei Aufnahme aufgewiesen. Allein die Sterberate der Patienten mit einem Hunt-Hess Grad von 5 bei Aufnahme betrug dabei 71 %.^[34] Im Vergleich mit diesen Daten^[34, 36, 53, 212-214] zeigen unsere Ergebnisse eine Verbesserung hinsichtlich der DCI-Inzidenz, des klinischen Outcomes und der Sterberate beim eingeschlossenen Hochrisiko-Kollektiv an. Dies deutet darauf hin, dass die therapeutische, stufenweise Hyperkapnie einen vielversprechenden Therapieansatz zur Verhinderung von DCI und zur Verbesserung des Outcomes von SAB-Patienten darstellen könnte.

Im Gegensatz zur leicht zu klassifizierenden und weitgehend objektivierbaren radiologischen Fisher-Klassifikation besteht bei der klinischen Einteilung ein Unsicherheitsfaktor. Nachdem das deutsche Rettungswesen bei einem GCS von 8 oder darunter, ebenso wie bei einem gefährdeten Atemweg, ein Intubationskriterium sieht,^[215] waren unsere Studienpatienten bei Ankunft in der Klinik bereits intubiert und analgosediert. Damit war die Dokumentation des klinischen Aufnahmebefundes abhängig von der neurologischen Beurteilung des Notarztes. Hier ist es denkbar, dass eine inkomplette neurologische Untersuchung und dadurch eine fälschlicherweise Herabstufung des neurologischen Status stattfand, was dann zu einem besseren neurologischen Outcome führte als erwartet. Hierzu muss aber erwähnt werden, dass an allen Patienten, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden, ein Aufwachversuch durchgeführt wurde, bei dem sie keine adäquate Reaktion zeigten und somit weiter sediert werden mussten. Dies bestätigt trotz der Unsicherheit bei der klinischen Ersteinschätzung, dass es sich um Patienten mit einer schweren SAB handelte. Auch ein Verschlusshydrocephalus scheidet als aggravierender Faktor aus, da zum Zeitpunkt des Aufwachversuchs bereits eine EVD zur permanenten Liquorableitung angelegt war.

Der Aspekt, dass 9 unserer 12 Studienpatienten einen angiographisch nachgewiesenen verzögerten Vasospasmus erlitten, jedoch nur 1 Patient eine DCI davontrug, spricht wiederum dafür, dass die Hyperkapnie ihr therapeutisches Potential nicht über die großen, zuführenden Gefäße ausübt, sondern über die Vasodilatation der kleinen,

peripheren Hirngefäße. Dadurch wird eine globale Zunahme des CBF induziert, dessen positiver Einfluss nicht auf einen einzelnen Baustein der multifaktoriell bedingten DCI beschränkt ist, sondern deren gemeinsamen pathophysiologischen Nenner adressiert, nämlich das Missverhältnis zwischen Sauerstoff- sowie Nährstoffangebot und -bedarf des Hirnparenchyms.

4.8 BEOBACHTETE UND POTENZIELLE NEBENWIRKUNGEN

Bei der Betrachtung des klinischen Outcomes müssen auch potenzielle und beobachtete Nebenwirkungen der therapeutischen Hyperkapnie berücksichtigt werden, die einen positiven Effekt auf das Outcome beeinträchtigen könnten:

Überlegungen zu einem potenziellen Steal-Phänomen und zu einem möglichen Rebound-Effekt wurden bereits in den vorausgehenden Abschnitten aufgeführt.

Die Steigerung des CBF ist der erhoffte Effekt der therapeutischen Hyperkapnie, birgt jedoch auch zeitgleich das Risiko einer wesentlichen Nebenwirkung, nämlich einer ICP-Erhöhung. Über die PaCO₂-vermittelte Vasodilatation der cerebralen Gefäße kommt es zu einer Zunahme des intrakraniellen Blutvolumens, was zu einer Steigerung des ICP und damit zu einer Abnahme des CPP führen kann.^[119, 216] An SAB-Patienten, an denen die PaCO₂-Reaktivität durch Inhalation von fünfprozentigem CO₂ getestet wurde, konnte eine Hyperkapnie-bedingte, signifikante Steigerung des ICP beobachtet werden. Der ICP stieg dabei in einer Studie von 11 mmHg auf 19 mmHg an, in einer anderen Studie mit durchschnittlich 8,8 cmH₂O – was in etwa 6,5 mmHg entspricht. Allerdings waren die Patienten beider Studien nicht mit einer EVD ausgestattet.^[130, 146] Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie alle Studienpatienten aufgrund eines Verschluss-hydrocephalus mit einer EVD versehen, die einen dauerhaften Liquorabfluss ermöglichte. Die Tatsache, dass im Rahmen des PaCO₂-Anstiegs eine signifikante Zunahme der Menge an drainiertem Liquor verzeichnet werden konnte, spiegelt die potenzielle Erhöhung des ICP durch die Hyperkapnie wider. Auffällig dabei war, dass die Zunahme des drainierten Liquorvolumens im Vergleich zum CBF-Anstieg zeitlich etwas verzögert erfolgte, was zu einem leichten ICP-Anstieg führte. Letztlich erfolgte dank der

EVD aber nur ein milder, wenn auch signifikanter Anstieg des ICP vom Baseline-Wert $11,2 \pm 4,5$ mmHg auf $13,9 \pm 4,8$ mmHg während der höchsten PaCO₂-Stufe (siehe Abbildung 12). Die Versorgung der Patienten mit einer EVD muss daher als unbedingte Voraussetzung für den Einsatz einer therapeutischen Hyperkapnie angesehen werden. Auch in einer anderen Studie an SAB-Patienten, in der alle Studienpatienten mit einer EVD ausgestattet waren, verhinderte diese einen relevanten ICP-Anstieg bei einem PaCO₂ zwischen 50 mmHg und 60 mmHg, sodass die Autoren eine Hyperkapnie bei SAB-Patienten als sicher einschätzten.^[217]

Eine Hypoventilation führt über den Anstieg des PaCO₂ zu einem Abfall des arteriellen pH-Wertes. Eine respiratorische Azidose hat verschiedene systemische Auswirkungen, die zu potenziellen Komplikationen führen können. Zu den wichtigsten Folgen gehört eine erhöhte kardiale Beanspruchung. So induziert eine respiratorische Azidose eine Einschränkung der myokardialen Kontraktilität, was zu einer Abnahme des SV führen kann. Dies wird jedoch über einen Anstieg der HF kompensiert, sodass das HZV letzten Endes sogar steigen kann. Die Folge der respiratorischen Azidose können Herzrhythmusstörungen sein.^[218-220] Darüber hinaus kann eine respiratorische Azidose unter anderem immunsuppressiv wirken und Infektionen aggravieren.^[221] Ein arterieller pH-Wert unter 7,25 wurde daher als Ausschlusskriterium von unserer Studie gehandelt. Bei der Erhöhung des PaCO₂ auf 50 mmHg lag der arterielle pH-Wert in unserer Studie noch im Normbereich. Lediglich durch die Erhöhung des PaCO₂ auf 60 mmHg sank der arterielle pH-Wert leicht in den azidotischen Bereich ab. Mit einem pH-Wert von $7,30 \pm 0,03$ war dies jedoch noch milde ausgeprägt, sodass ein Auftreten systemischer Nebenwirkungen als unwahrscheinlich einzuschätzen war. Bei unseren Studienpatienten konnte ein leichter, aber signifikanter Anstieg der HF und ein dadurch bedingter, signifikanter Anstieg des HZV um etwa 10 % beobachtet werden. Signifikante Veränderungen des MAP und des SV konnten nicht protokolliert werden. Ebenso waren keine relevanten Herzrhythmusstörungen zu verzeichnen.

Zur Erhöhung des PaCO₂ wurden in unserer Studie die analgosedierten und maschinell beatmeten Patienten hypoventiliert. Unter physiologischen Bedingungen würde eine Abnahme des AMV zu einer reduzierten pulmonalen Sauerstoffaufnahme und damit zu

einer Hypoxie führen. Bei analgosedierten und kontrolliert beatmeten Patienten kann jedoch eine Hypoxie vermieden werden, da hier die Möglichkeit besteht die Sauerstoffversorgung gesondert zu regulieren und bei Bedarf zu erhöhen. Die Analgosedierung der Studienpatienten verhinderte darüber hinaus ein Gefühl der Atemnot, das sonst bei reduziertem AMV auftreten könnte. Zu hypoxischen PaO₂-Werten kam es in unserer Studie während der Hypoventilation nicht. Ganz im Gegenteil konnte während der Hypoventilation sogar eine leichte, aber signifikante Zunahme des PaO₂ beobachtet werden, wohingegen es während der Hyperventilation zu einem leichten, aber signifikanten Rückgang des PaO₂ kam. Dies könnte eventuell mit der Beobachtung von Chuang et al. zusammenhängen, dass eine Hyperkapnie eine Dilatation der Lungengefäße bewirken könnte und dadurch den Gasaustausch in der Lunge und folglich auch die Sauerstoffaufnahme erhöhen könnte.^[222] Ein weiterer Aspekt, der gegen die Sorge einer relevanten Hypoxie im Rahmen unseres Studiensettings spricht, ist der Bohr-Effekt. Über den Bohr-Effekt, der die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins unter anderem in Abhängigkeit vom PaCO₂ regelt, kommt es durch den systemisch erhöhten PaCO₂ zu einer erleichterten Freisetzung von Sauerstoff ins Gewebe und damit zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Gewebes - vorausgesetzt der PaO₂ bleibt konstant, wie es bei unseren Studienpatienten der Fall war.^[223, 224]

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel unseres Projektes war zu überprüfen, ob die cerebrovaskuläre PaCO₂-Reaktivität nach erlittener aneurysmatischer SAB – insbesondere auch während der Phase eines erhöhten Risikos verzögerter Vasospasmen – erhalten ist und ob eine stufenweise Hyperkapnie therapeutisch zur Erhöhung des CBF eingesetzt werden könnte.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

(1) Die reproduzierbare und dosisabhängige Steigerung des CBF, der St_iO₂ und der MFV in den basalen Hirngefäßen bei allen Studienpatienten durch den stufenweisen Anstieg des PaCO₂ auf 60 mmHg zeigt den Erhalt der cerebrovaskulären PaCO₂-Reaktivität auch bei kritisch kranken SAB-Patienten und während der Phase der kritischsten Hirnperfusion an. Die stärkste Ausprägung der PaCO₂-Reaktivität bestand dabei zwischen einem PaCO₂ von 40 mmHg und 50 mmHg.

(2) Der parallele, Hyperkapnie-induzierte Anstieg dieser 3 Parameter weist darauf hin, dass die Hyperkapnie zu einer relevanten Erweiterung der kleinen, peripheren Hirngefäße führt, ohne dass eine nennenswerte Vasodilatation der großen, zuführenden Gefäße stattfindet.

(3) Der synchrone Anstieg der 3 Parameter zeigt, dass die Hyperkapnie-induzierte CBF-Erhöhung ein globales Phänomen ist. Hinweise auf ein Steal-Phänomen ergeben sich anhand unserer Daten nicht.

(4) In keinem Fall kam es innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 60 Minuten zu einem Rebound-Effekt, der SAB-Patienten mit kritischer Hirnperfusion eher gefährden als vor einer drohenden Ischämie schützen würde.

(5) Der Einsatz der therapeutischen, stufenweisen Hyperkapnie ist sicher und einfach möglich, wenn eine EVD zum kontinuierlichen Liquorablass vorhanden ist.

Bei potenziellem Nutzen und sicherer Anwendung könnte die stufenweise Hyperkapnie einen vielversprechenden Therapieansatz zur Verhinderung von DCI bei intubierten, kontrolliert beatmeten SAB-Patienten während der Phase der kritischsten Hirnperfusion darstellen. Es ist zudem davon auszugehen, dass der therapeutische Benefit durch eine Verlängerung der Hyperkapnie-Dauer vergrößert werden kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. van Gijn, J. and K.J. van Dongen, *Computed tomography in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and ruptured aneurysm*. Clin Neurol Neurosurg, 1980. 82(1): p. 11-24.
2. Brown, R.D., *Unruptured intracranial aneurysms*. Semin Neurol, 2010. 30(5): p. 537-44.
3. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 2007. 369(9558): p. 306-18.
4. Lee, Y.J., et al., *Clinical characteristics and preferential location of intracranial mirror aneurysms: a comparison with non-mirror multiple and single aneurysms*. Neuroradiology, 2015. 57(1): p. 35-40.
5. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. 29(1): p. 251-6.
6. Iwamoto, H., et al., *Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama study*. Stroke, 1999. 30(7): p. 1390-5.
7. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2011. 10(7): p. 626-36.
8. *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention*. N Engl J Med, 1998. 339(24): p. 1725-33.
9. Juvela, S., K. Poussa, and M. Porras, *Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. Stroke, 2001. 32(2): p. 485-91.
10. Cross, D.T., 3rd, et al., *Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states*. J Neurosurg, 2003. 99(5): p. 810-7.
11. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke, 2005. 36(12): p. 2773-80.
12. Ruigrok, Y.M., E. Buskens, and G.J. Rinkel, *Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2001. 32(5): p. 1173-5.
13. Qureshi, A.I., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2001. 49(3): p. 607-12; discussion 612-3.
14. Korja, M., et al., *Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study*. Stroke, 2010. 41(11): p. 2458-62.
15. Fontanarosa, P.B., *Recognition of subarachnoid hemorrhage*. Ann Emerg Med, 1989. 18(11): p. 1199-205.

16. de Oliveira Manoel, A.L., et al., *The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage*. Crit Care, 2016. 20: p. 21.
17. Nowak, G., et al., *Intracerebral hematomas caused by aneurysm rupture. Experience with 67 cases*. Neurosurg Rev, 1998. 21(1): p. 5-9.
18. Pasqualin, A., et al., *Intracranial hematomas following aneurysmal rupture: experience with 309 cases*. Surg Neurol, 1986. 25(1): p. 6-17.
19. Hauerberg, J., V. Eskesen, and J. Rosenorn, *The prognostic significance of intracerebral haematoma as shown on CT scanning after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Br J Neurosurg, 1994. 8(3): p. 333-9.
20. Jabbarli, R., et al., *The predictors and clinical impact of intraventricular hemorrhage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Int J Stroke, 2016. 11(1): p. 68-76.
21. Brilstra, E.H., et al., *Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2002. 97(5): p. 1036-41.
22. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 2009. 40(3): p. 994-1025.
23. Sheehan, J.P., et al., *Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1999. 45(5): p. 1120-7; discussion 1127-8.
24. Solenski, N.J., et al., *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study*. Crit Care Med, 1995. 23(6): p. 1007-17.
25. Wijdicks, E.F., et al., *Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful?* Ann Neurol, 1985. 17(2): p. 137-40.
26. Hasan, D., E.F. Wijdicks, and M. Vermeulen, *Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Ann Neurol, 1990. 27(1): p. 106-8.
27. Dhar, R. and M.N. Diringer, *The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2008. 8(3): p. 404-12.
28. Muehlschlegel, S., *Subarachnoid Hemorrhage*. Continuum (Minneap Minn), 2018. 24(6): p. 1623-1657.
29. Khechinashvili, G. and K. Asplund, *Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review*. Cerebrovasc Dis, 2002. 14(2): p. 67-76.
30. Hans-Christoph Diener, C.W.H., *Leitlinie Subarachnoidalblutung (SAB)*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, S. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Thieme Verlag, Editor. 2012: Stuttgart

31. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. 28(1): p. 14-20.
32. *Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale*. J Neurosurg, 1988. 68(6): p. 985-6.
33. Dengler, N.F., et al., *Prediction of cerebral infarction and patient outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparison of new and established radiographic, clinical and combined scores*. Eur J Neurol, 2018. 25(1): p. 111-119.
34. Lantigua, H., et al., *Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why?* Crit Care, 2015. 19(1): p. 309.
35. Aggarwal, A., et al., *Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurosurg Rev, 2018. 41(1): p. 241-247.
36. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. 6(1): p. 1-9.
37. Molyneux, A.J., et al., *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*. Lancet Neurol, 2009. 8(5): p. 427-33.
38. Diringer, M.N., et al., *Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference*. Neurocrit Care, 2011. 15(2): p. 211-40.
39. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2012. 43(6): p. 1711-37.
40. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. Stroke, 2000. 31(5): p. 1054-61.
41. Huang, J. and J.M. van Gelder, *The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis*. Neurosurgery, 2002. 51(5): p. 1101-5; discussion 1105-7.
42. Schievink, W.I., et al., *Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 1995. 45(5): p. 871-4.
43. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. J Neurosurg, 1990. 73(1): p. 18-36.
44. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, *The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 1998. 50(5): p. 1413-8.

45. Taylor, T.N., et al., *Lifetime cost of stroke in the United States*. Stroke, 1996. 27(9): p. 1459-66.
46. Kassell, N.F., et al., *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1985. 16(4): p. 562-72.
47. Al-Mufti, F., et al., *Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2017. 126(5): p. 1545-1551.
48. Baldwin, M.E., et al., *Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome*. Stroke, 2004. 35(11): p. 2506-11.
49. Weir, B., et al., *Time course of vasospasm in man*. J Neurosurg, 1978. 48(2): p. 173-8.
50. Macdonald, R.L., R.M. Pluta, and J.H. Zhang, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution*. Nat Clin Pract Neurol, 2007. 3(5): p. 256-63.
51. Heros, R.C., N.T. Zervas, and V. Varsos, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update*. Ann Neurol, 1983. 14(6): p. 599-608.
52. Vergouwen, M.D., et al., *Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group*. Stroke, 2010. 41(10): p. 2391-5.
53. Frontera, J.A., et al., *Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?* Stroke, 2009. 40(6): p. 1963-8.
54. Macdonald, R.L., *Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage*. Nat Rev Neurol, 2014. 10(1): p. 44-58.
55. Schmidt, J.M., et al., *Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2008. 109(6): p. 1052-9.
56. Koliass, A.G., J. Sen, and A. Belli, *Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches*. J Neurosci Res, 2009. 87(1): p. 1-11.
57. Harrod, C.G., B.R. Bendok, and H.H. Batjer, *Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review*. Neurosurgery, 2005. 56(4): p. 633-54; discussion 633-54.
58. Pluta, R.M., et al., *Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm*. J Neurosurg, 1996. 84(4): p. 648-54.
59. Rumalla, K., et al., *Risk Factors for Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Population-Based Study of 8346 Patients*. World Neurosurg, 2021. 145: p. e233-e241.

60. McGirt, M.J., et al., *Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2003. 98(6): p. 1222-6.
61. Hirashima, Y., et al., *Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2005. 102(5): p. 882-7.
62. Fountas, K.N., et al., *Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Clinical article. Neurosurg Focus, 2009. 26(5): p. E22.
63. Ohnishi, H., et al., *Haptoglobin phenotype predicts cerebral vasospasm and clinical deterioration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. 22(4): p. 520-6.
64. Oliveira-Filho, J., et al., *Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome*. Neurology, 2001. 56(10): p. 1299-304.
65. Rowland, M.J., et al., *Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm*. Br J Anaesth, 2012. 109(3): p. 315-29.
66. Suzuki, H., et al., *Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Histol Histopathol, 2021. 36(2): p. 143-158.
67. Dodd, W.S., et al., *Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review*. J Am Heart Assoc, 2021. 10(15): p. e021845.
68. Bauer, A.M. and P.A. Rasmussen, *Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. Front Neurol, 2014. 5: p. 72.
69. Unterberg, A.W., et al., *Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2001. 94(5): p. 740-9.
70. Rostami, E., et al., *Early low cerebral blood flow and high cerebral lactate: prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2018. 128(6): p. 1762-1770.
71. Sarrafzadeh, A., et al., *Acute focal neurological deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis*. Stroke, 2003. 34(6): p. 1382-8.
72. Heran, N.S., S.J. Hentschel, and B.D. Toyota, *Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. Can J Neurol Sci, 2004. 31(1): p. 80-6.
73. Rosenthal, E.S., et al., *Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy*. Ann Neurol, 2018. 83(5): p. 958-969.

74. Yokose, N., et al., *Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy*. *World Neurosurg*, 2010. 73(5): p. 508-13.
75. Park, J.J., et al., *Application of Near-Infrared Spectroscopy for the Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage*. *Neurocrit Care*, 2021: p. 1-8.
76. Vajkoczy, P., et al., *Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 2003. 98(6): p. 1227-34.
77. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. Cd000277.
78. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. *Bmj*, 1989. 298(6674): p. 636-42.
79. Golan, E., et al., *Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis*. *J Crit Care*, 2013. 28(2): p. 173-81.
80. Westermaier, T., C. Stetter, and R.I. Ernestus, *Combination therapy for subarachnoid hemorrhage--is nimodipine the wrong partner?* *J Crit Care*, 2013. 28(6): p. 1101.
81. Westermaier, T., et al., *Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study*. *Crit Care Med*, 2010. 38(5): p. 1284-90.
82. Schmid-Elsaesser, R., et al., *Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study*. *Neurosurgery*, 2006. 58(6): p. 1054-65; discussion 1054-65.
83. Treggiari, M.M. and S. Deem, *Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm?* *Curr Opin Crit Care*, 2009. 15(2): p. 83-6.
84. Rinkel, G.J., et al., *Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. 2004(4): p. Cd000483.
85. Dankbaar, J.W., et al., *Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. *Crit Care*, 2010. 14(1): p. R23.
86. Firlik, A.D., et al., *Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 1997. 86(5): p. 830-9.

87. Hoh, B.L. and C.S. Ogilvy, *Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine*. Neurosurg Clin N Am, 2005. 16(3): p. 501-16, vi.
88. Elliott, J.P., et al., *Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1998. 88(2): p. 277-84.
89. Pierot, L., M. Aggour, and J. Moret, *Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management*. Curr Opin Crit Care, 2010. 16(2): p. 110-6.
90. Yao, Z., X. Hu, and C. You, *Endovascular therapy for vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis and systematic review*. Clin Neurol Neurosurg, 2017. 163: p. 9-14.
91. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial*. Stroke, 2008. 39(11): p. 3015-21.
92. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)*. Lancet Neurol, 2011. 10(7): p. 618-25.
93. Macdonald, R.L., et al., *Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling*. Stroke, 2012. 43(6): p. 1463-9.
94. Nagao, S., et al., *The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report*. J Clin Neurosci, 2003. 10(2): p. 208-12.
95. Gasser, S., et al., *Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications*. J Neurosurg Anesthesiol, 2003. 15(3): p. 240-8.
96. Dorhout Mees, S.M., et al., *Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd006184.
97. Su, S.H., et al., *Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Sci Rep, 2014. 4: p. 4573.
98. Vergouwen, M.D., et al., *Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update*. Stroke, 2010. 41(1): p. e47-52.
99. Sillberg, V.A., G.A. Wells, and J.J. Perry, *Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. Stroke, 2008. 39(9): p. 2622-6.

100. Zhang, S., et al., *Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(2): p. Cd006778.
101. Findlay, J.M., et al., *A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm*. Neurosurgery, 1995. 37(1): p. 168-76; discussion 177-8.
102. Hamada, J., et al., *Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study*. Stroke, 2003. 34(11): p. 2549-54.
103. Ormond, D.R., et al., *Lumbar drains may reduce the need for permanent CSF diversion in spontaneous subarachnoid haemorrhage*. Br J Neurosurg, 2013. 27(2): p. 171-4.
104. Al-Tamimi, Y.Z., et al., *Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS)*. Stroke, 2012. 43(3): p. 677-82.
105. Maruhashi, T. and Y. Higashi, *An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage*. Expert Opin Pharmacother, 2021. 22(12): p. 1601-1614.
106. Costa, B., et al., *Glibenclamide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled clinical trial*. J Neurosurg, 2021: p. 1-8.
107. Yoon, S., M. Zuccarello, and R.M. Rapoport, *pCO₂ and pH regulation of cerebral blood flow*. Front Physiol, 2012. 3: p. 365.
108. Rudzinski, W., et al., *Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation*. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2007. 10(1): p. 29-42.
109. Willie, C.K., et al., *Integrative regulation of human brain blood flow*. J Physiol, 2014. 592(5): p. 841-59.
110. Fencl, V., J.R. Vale, and J.A. Broch, *Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans*. J Appl Physiol, 1969. 27(1): p. 67-76.
111. Skinhoj, E., *CBF adaption in man to chronic hypo- and hypercapnia and its relation to CSF pH*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1968. 102: p. Viii:a.
112. Chesler, M., *Regulation and modulation of pH in the brain*. Physiol Rev, 2003. 83(4): p. 1183-221.
113. Ruusuvoori, E. and K. Kaila, *Carbonic anhydrases and brain pH in the control of neuronal excitability*. Subcell Biochem, 2014. 75: p. 271-90.
114. Cragg, P., L. Patterson, and M.J. Purves, *The pH of brain extracellular fluid in the cat*. J Physiol, 1977. 272(1): p. 137-66.

115. Aoi, W. and Y. Marunaka, *Importance of pH homeostasis in metabolic health and diseases: crucial role of membrane proton transport*. Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 598986.
116. Chesler, M., *The regulation and modulation of pH in the nervous system*. Prog Neurobiol, 1990. 34(5): p. 401-27.
117. Wichser, J. and H. Kazemi, *CSF bicarbonate regulation in respiratory acidosis and alkalosis*. J Appl Physiol, 1975. 38(3): p. 504-11.
118. Hoiland, R.L., J.A. Fisher, and P.N. Ainslie, *Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide*. Compr Physiol, 2019. 9(3): p. 1101-1154.
119. Kety, S.S. and C.F. Schmidt, *THE EFFECTS OF ALTERED ARTERIAL TENSIONS OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION OF NORMAL YOUNG MEN 1*. J Clin Invest, 1948. 27(4): p. 484-92.
120. Giller, C.A., et al., *Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy*. Neurosurgery, 1993. 32(5): p. 737-41; discussion 741-2.
121. Huber, P. and J. Handa, *Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man*. Invest Radiol, 1967. 2(1): p. 17-32.
122. Azzam, Z.S., et al., *The physiological and molecular effects of elevated CO₂ levels*. Cell Cycle, 2010. 9(8): p. 1528-32.
123. Marín, J. and M.A. Rodríguez-Martínez, *Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions*. Pharmacol Ther, 1997. 75(2): p. 111-34.
124. Sessa, W.C., *Molecular control of blood flow and angiogenesis: role of nitric oxide*. J Thromb Haemost, 2009. 7 Suppl 1: p. 35-7.
125. Luscher, T.F., *Endothelial control of vascular tone and growth*. Clin Exp Hypertens A, 1990. 12(5): p. 897-902.
126. Armstead, W.M., *Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation*. Anesthesiol Clin, 2016. 34(3): p. 465-77.
127. Lassen, N.A., *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. Physiol Rev, 1959. 39(2): p. 183-238.
128. Bayliss, W.M., *On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure*. J Physiol, 1902. 28(3): p. 220-31.
129. Petrica, L., et al., *Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microangiopathy*. Wien Klin Wochenschr, 2007. 119(11-12): p. 365-71.

130. Carrera, E., et al., *Cerebrovascular carbon dioxide reactivity and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage*. Arch Neurol, 2010. 67(4): p. 434-9.
131. Ma, X.D., et al., *Effects of morphine on cerebral blood flow autoregulation CO₂-reactivity in experimental subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg Anesthesiol, 1999. 11(4): p. 264-72.
132. Diringer, M.N., et al., *Altered cerebrovascular CO₂ reactivity following subarachnoid hemorrhage in cats*. J Neurosurg, 1993. 78(6): p. 915-21.
133. Diringer, M.N., et al., *Cerebrovascular CO₂ reactivity during delayed vasospasm in a canine model of subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1991. 22(3): p. 367-72.
134. Iuliano, B.A., et al., *Endothelial dysfunction in a primate model of cerebral vasospasm*. J Neurosurg, 2004. 100(2): p. 287-94.
135. Britz, G.W., et al., *Time-dependent alterations in functional and pharmacological arteriolar reactivity after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2007. 38(4): p. 1329-35.
136. Hauerberg, J., M. Juhler, and G. Rasmussen, *Cerebral blood flow autoregulation after experimental subarachnoid hemorrhage during hyperventilation in rats*. J Neurosurg Anesthesiol, 1993. 5(4): p. 258-63.
137. Nelson, R.J., et al., *Transcranial Doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit*. J Neurosurg, 1990. 73(4): p. 601-10.
138. Jakubowski, J., et al., *A primate model of subarachnoid hemorrhage: change in regional cerebral blood flow, autoregulation carbon dioxide reactivity, and central conduction time*. Stroke, 1982. 13(5): p. 601-11.
139. Diringer, M.N., J.R. Kirsch, and R.J. Traystman, *Reduced cerebral blood flow but intact reactivity to hypercarbia and hypoxia following subarachnoid hemorrhage in rabbits*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. 14(1): p. 59-63.
140. Mendelow, A.D., et al., *Cerebrovascular reactivity and metabolism after subarachnoid hemorrhage in baboons*. Stroke, 1981. 12(1): p. 58-65.
141. Carrera, E., et al., *Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. 81(7): p. 793-7.
142. Seiler, R.W. and A.C. Nirkko, *Effect of nimodipine on cerebrovascular response to CO₂ in asymptomatic individuals and patients with subarachnoid hemorrhage: a transcranial Doppler ultrasound study*. Neurosurgery, 1990. 27(2): p. 247-51.
143. Dernbach, P.D., et al., *Altered cerebral autoregulation and CO₂ reactivity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1988. 22(5): p. 822-6.
144. Voldby, B., E.M. Enevoldsen, and F.T. Jensen, *Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1985. 62(1): p. 59-67.

145. Ishii, R., *Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1979. 50(5): p. 587-94.
146. Frontera, J.A., et al., *Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study*. Neurology, 2006. 66(5): p. 727-9.
147. Hassler, W. and F. Chioffi, *CO₂ reactivity of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 1989. 98(3-4): p. 167-75.
148. Jung, C.S., et al., *Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2007. 107(5): p. 945-50.
149. Pluta, R.M., *Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment*. Pharmacol Ther, 2005. 105(1): p. 23-56.
150. Woszczyk, A., W. Deinsberger, and D.K. Böker, *Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2003. 145(4): p. 257-63; discussion 263-4.
151. Zuccarello, M., A.I. Lewis, and R.M. Rapoport, *Endothelin ETA and ETB receptors in subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm*. Eur J Pharmacol, 1994. 259(1): p. R1-2.
152. Zuccarello, M., et al., *Decreased endothelium-dependent relaxation in subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm: role of ET-1*. Am J Physiol, 1995. 269(3 Pt 2): p. H1009-15.
153. Kim, P., et al., *Reduced production of cGMP underlies the loss of endothelium-dependent relaxations in the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage*. Circ Res, 1992. 70(2): p. 248-56.
154. Soehle, M., et al., *Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage*. Anesth Analg, 2004. 98(4): p. 1133-9, table of contents.
155. Otite, F., et al., *Impaired cerebral autoregulation is associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2014. 45(3): p. 677-82.
156. Yundt, K.D., et al., *Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm*. J Cereb Blood Flow Metab, 1998. 18(4): p. 419-24.
157. Jaeger, M., et al., *Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction*. Stroke, 2007. 38(3): p. 981-6.
158. Schmieder, K., et al., *CO₂ reactivity in patients after subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 1997. 139(11): p. 1038–1041.
159. Hemedex. *Theory of Operation* 2020. Abgerufen am 14.08.2020, von <https://hemedex.com/theory-of-operation/>, 2020.

160. Hemedex. *Bowman Perfusion Monitoring System*. Abgerufen am 20.08.2020, von <https://hemedex.com/bowman-perfusion-monitor/>, 2020.
161. Rosenthal, G., et al., *Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury*. J Neurosurg, 2011. 114(1): p. 62-70.
162. Vajkoczy, P., et al., *Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe*. J Neurosurg, 2000. 93(2): p. 265-74.
163. Hemedex. *Bowman Perfusion Monitor (Spec Sheet)*. Abgerufen am 20.08.2020, von <https://hemedex.com/wp-content/uploads/2017/06/H44000017-H.pdf>, o.D.
164. Edmonds, H.L., Jr. *Detection and correction of brain oxygen imbalance - Surgical and critical care applications of the INVOS Cerebral/Somatic Oximeter*. Abgerufen am 21.08.2020, von <https://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/us/en/product/cerebral-somatic-oximetry/ivos-5100c-surgical-critical-care-applications-brochure.pdf>, 2018.
165. Medtronic. *INVOS Technology - Overview - Reflect site-specific tissue perfusion noninvasively*. Abgerufen am 21.08.2020, von <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/ivos-technology.html>, 2020.
166. Kim, M.B., et al., *Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia*. J Clin Monit Comput, 2000. 16(3): p. 191-9.
167. McCormick, P.W., et al., *Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics*. Crit Care Med, 1991. 19(1): p. 89-97.
168. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries*. J Neurosurg, 1982. 57(6): p. 769-74.
169. Sidney K. Edelman, P.D., *Ultrasound Physics - in ASCeXAM Review- 2011*. Abgerufen am 26.03.2014, von <http://jeffascenzo.com/Database%20Files/Physics.pdf>, 2011.
170. Merritt, C.R., *Doppler US: the basics*. Radiographics, 1991. 11(1): p. 109-19.
171. Hop, J.W., et al., *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1997. 28(3): p. 660-4.
172. Friedrich, B., et al., *CO2 has no therapeutic effect on early microvasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2014. 34(8): p. e1-6.

173. Schatlo, B., et al., *Continuous neuromonitoring using transcranial Doppler reflects blood flow during carbon dioxide challenge in primates with global cerebral ischemia*. Neurosurgery, 2009. 64(6): p. 1148-54; discussion 1154.
174. Raichle, M.E., J.B. Posner, and F. Plum, *Cerebral blood flow during and after hyperventilation*. Arch Neurol, 1970. 23(5): p. 394-403.
175. Severinghaus, J.W., et al., *Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia*. Circ Res, 1966. 19(2): p. 274-82.
176. Hino, J.K., et al., *Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypercapnia in newborn lambs*. Crit Care Med, 2000. 28(10): p. 3505-10.
177. Shimamura, N., et al., *Prophylactic intra-arterial injection of vasodilator for asymptomatic vasospasm converts the patient to symptomatic vasospasm due to severe microcirculatory imbalance*. Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 382484.
178. P. Vajkoczy, M.S., M. Czabanka, P. Horn, *Monitoring cerebral blood flow in neurosurgical intensive care*. European Neurological Disease, 2007. 1(2): p. 8-10.
179. Granowska, M., et al., *Global and regional cerebral blood flow. Noninvasive quantitation in patients with subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1980. 53(2): p. 153-9.
180. Tekle, W.G., et al., *High risk of new episode of symptomatic vasospasm in unaffected arteries in subarachnoid hemorrhage patients receiving targeted endovascular treatment for symptomatic focal vasospasm*. Neurocrit Care, 2014. 20(3): p. 399-405.
181. Taussky, P., et al., *Validation of frontal near-infrared spectroscopy as noninvasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in brain-injured patients*. Neurosurg Focus, 2012. 32(2): p. E2.
182. Kim, M.N., et al., *Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults*. Neurocrit Care, 2010. 12(2): p. 173-80.
183. Binder, C., et al., *Cerebral and peripheral regional oxygen saturation during postnatal transition in preterm neonates*. J Pediatr, 2013. 163(2): p. 394-9.
184. Hare, G.M., et al., *Hypercapnia increases cerebral tissue oxygen tension in anesthetized rats*. Can J Anaesth, 2003. 50(10): p. 1061-8.
185. Ono, M., et al., *Validation of a stand-alone near-infrared spectroscopy system for monitoring cerebral autoregulation during cardiac surgery*. Anesth Analg, 2013. 116(1): p. 198-204.
186. Pollard, V., et al., *Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo*. Anesth Analg, 1996. 82(2): p. 269-77.

187. Gagnon, R.E., et al., *Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices*. J Clin Monit Comput, 2002. 17(7-8): p. 385-91.
188. Cho, H., et al., *Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy*. J Neurosurg, 1998. 89(4): p. 533-8.
189. Germon, T.J., et al., *Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation*. Br J Anaesth, 1994. 73(4): p. 503-6.
190. Samra, S.K., et al., *Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia*. Stroke, 1996. 27(1): p. 49-55.
191. McCormick, P.W., et al., *Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans*. Stroke, 1991. 22(5): p. 596-602.
192. Hutchinson, E.B., et al., *Spatial flow-volume dissociation of the cerebral microcirculatory response to mild hypercapnia*. Neuroimage, 2006. 32(2): p. 520-30.
193. Markwalder, T.M., et al., *Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study*. J Cereb Blood Flow Metab, 1984. 4(3): p. 368-72.
194. Nornes, H., A. Grip, and P. Wikeby, *Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. Part 2: Saccular aneurysms*. J Neurosurg, 1979. 50(5): p. 570-7.
195. Aaslid, R., P. Huber, and H. Nornes, *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. J Neurosurg, 1984. 60(1): p. 37-41.
196. Ringelstein, E.B., et al., *Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions*. Stroke, 1988. 19(8): p. 963-9.
197. Kirkham, F.J., et al., *Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow*. Ultrasound Med Biol, 1986. 12(1): p. 15-21.
198. Marshall, R.S., et al., *Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease*. Stroke, 2003. 34(4): p. 945-9.
199. Olesen, J., O.B. Paulson, and N.A. Lassen, *Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected ¹³³Xe*. Stroke, 1971. 2(6): p. 519-40.
200. Bishop, C.C., et al., *Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study*. Stroke, 1986. 17(5): p. 913-5.

201. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen*. Neurosurgery, 2001. 48(2): p. 377-83; discussion 383-4.
202. Tisdall, M.M., et al., *The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers*. Anesth Analg, 2009. 109(3): p. 906-13.
203. Grubb, R.L., Jr., et al., *The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time*. Stroke, 1974. 5(5): p. 630-9.
204. Harper, A.M. and H.I. Glass, *Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1965. 28(5): p. 449-52.
205. Poulin, M.J., P.J. Liang, and P.A. Robbins, *Fast and slow components of cerebral blood flow response to step decreases in end-tidal PCO₂ in humans*. J Appl Physiol (1985), 1998. 85(2): p. 388-97.
206. Severinghaus, J.W. and N. Lassen, *Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO₂ in the regulation of cerebral blood flow*. Circ Res, 1967. 20(2): p. 272-8.
207. Shapiro, W., A.J. Wasserman, and J.L. Patterson, Jr., *Mechanism and pattern of human cerebrovascular regulation after rapid changes in blood CO₂ tension*. J Clin Invest, 1966. 45(6): p. 913-22.
208. Agnoli, A., *Adaptation of CBF during induced chronic normoxic respiratory acidosis*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1968. 102: p. Viii:d.
209. Ellingsen, I., et al., *Changes in human cerebral blood flow due to step changes in PAO₂ and PACO₂*. Acta Physiol Scand, 1987. 129(2): p. 157-63.
210. Betz, E., *Adaption of regional cerebral blood flow in animals exposed to chronic alterations of pO₂ and pCO₂*. Acta Neurol Scand Suppl, 1965. 14: p. 121-8.
211. Steiner, L.A., et al., *Sustained moderate reductions in arterial CO₂ after brain trauma time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure*. Intensive Care Med, 2004. 30(12): p. 2180-7.
212. Mijiti, M., et al., *Incidence and Predictors of Angiographic Vasospasm, Symptomatic Vasospasm and Cerebral Infarction in Chinese Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. PLoS One, 2016. 11(12): p. e0168657.
213. Rabinstein, A.A., et al., *Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2004. 35(8): p. 1862-6.
214. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, 2006. 59(1): p. 21-7; discussion 21-7.

215. Bernhard, M., et al., *Handlungsempfehlung zur prähospitalen Notfallnarkose beim Erwachsenen*. Notfall & Rettungsmedizin, 2015. 18: p. 395-412.
216. Ito, H., et al., *Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography*. J Cereb Blood Flow Metab, 2005. 25(7): p. 852-7.
217. Petridis, A.K., et al., *The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study*. Acta Neurochir (Wien), 2010. 152(12): p. 2143-5.
218. Stengl, M., et al., *Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study*. Crit Care, 2013. 17(6): p. R303.
219. Walley, K.R., T.H. Lewis, and L.D. Wood, *Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs*. Circ Res, 1990. 67(3): p. 628-35.
220. Johnson, R.A., *A Quick Reference on Respiratory Acidosis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2017. 47(2): p. 185-189.
221. Curley, G., et al., *Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword?* Anesthesiology, 2010. 112(2): p. 462-72.
222. Chuang, I.C., et al., *Effect of carbon dioxide on pulmonary vascular tone at various pulmonary arterial pressure levels induced by endothelin-1*. Lung, 2010. 188(3): p. 199-207.
223. Nikinmaa, M., *Oxygen and carbon dioxide transport in vertebrate erythrocytes: an evolutionary change in the role of membrane transport*. J Exp Biol, 1997. 200(Pt 2): p. 369-80.
224. Bohr, C., K. Hasselbalch, and A. Krogh, *Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt*. Skandinavisches Archiv Für Physiologie, 1904. 16(2): p. 402-412.

APPENDIX

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Arteria basilaris
ACA	Arteria cerebri anterior
AcomA	Arteria communicans anterior
AMV	Atemminutenvolumen
Ca ²⁺ -Antagonist	Calciumantagonist
CBF	cerebraler Blutfluss
cCT	kranielle Computertomographie
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPP	cerebral perfusion pressure, cerebraler Perfusionsdruck
CRP	C-reaktives Protein
DCI	delayed cerebral ischemia, verzögerte/sekundäre cerebrale Ischämie
DIND	delayed ischemic neurological deficit, verzögertes/sekundäres ischämisches neurologisches Defizit
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EDHF	Endothelium derived hyperpolarizing factor
EKG	Elektrokardiogramm
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale, Glasgow-Koma-Skala
GOS	Glasgow-Outcome-Skala
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICA	Arteria carotis interna
ICB	intracerebrale Blutung

ICP	intracranial pressure, intrakranieller Druck
IVB	intraventrikuläre Blutung
MAP	mean arterial blood pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
MFV	mean flow velocity, mittlere Flussgeschwindigkeit
NIRS	near-infrared-spectroscopy, Nah-Infrarot-Spektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	systemisches inflammatorisches Response Syndrom
StiO ₂	brain tissue oxygen saturation, cerebrale Gewebesauerstoffsättigung
SV	kardiales Schlagvolumen
TCD	transcranial dopplersonography, transkranielle Dopplersonographie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
ZNS	zentrales Nervensystem

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Übersicht über pathophysiologische Komponenten der Entstehung und Aufrechterhaltung verzögerter Vasospasmen	8
Abbildung 2: Veränderungen des Atemminutenvolumens mit Auswirkungen auf den PaCO ₂	22
Abbildung 3: Darstellung und Funktionsweise der CBF-Sonde	24
Abbildung 4: Darstellung der Reduktion der extrakraniellen Kontamination in der Nah-Infrarot-Spektroskopie	26
Abbildung 5: Entwicklung des cerebralen Blutflusses in Abhängigkeit vom PaCO ₂	33
Abbildung 6: Verlauf der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung	34
Abbildung 7: Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media in Abhängigkeit vom PaCO ₂	36
Abbildung 8: Gemeinsame Darstellung der Verläufe des cerebralen Blutflusses, der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung und der mittleren Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media	36
Abbildung 9: PaCO ₂ -Reaktivität des cerebralen Blutflusses in Abhängigkeit vom PaCO ₂ -Intervall	38
Abbildung 10: PaCO ₂ -Reaktivität der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom PaCO ₂ -Intervall	38
Abbildung 11: Anstieg des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Gewebesauerstoffsättigung durch einen PaCO ₂ von 60 mmHg in Abhängigkeit von den Tagen nach erlittener Subarachnoidalblutung	40
Abbildung 12: Verlauf des intrakraniellen Druckes und der abgeflossenen Liquormenge über die externe Ventrikeldrainage in Abhängigkeit vom PaCO ₂ und vom cerebralen Blutfluss	41

III. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Hunt-Hess-Skala	17
Tabelle 2: Fisher-Skala	17
Tabelle 3: Patientencharakteristika und klinische Angaben	30
Tabelle 4: Arterielle Blutgase, Beatmungsparameter, Herzkreislaufparameter	32

IV. DANKSAGUNG

In erster Linie gebührt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Westermaier und meinem Betreuer Dr. med. Christian Stetter. Vielen Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die unzähligen Hilfestellungen, das geduldige Beantworten meiner vielen Fragen und für den Einblick in die medizinische Forschung, der mir durch diese Arbeit gewährt wurde.

Danke auch an die weiteren Mitglieder der neurovaskulären Arbeitsgruppe der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Zu nennen seien hier insbesondere Dr. med. Ekkehard Kunze, Dr. med. Nadine Lilla, Dr. med. Judith Weiland und Dr. med. Stefan Köhler.

Mein Dank geht auch an meine Familie, allen voran an meine Eltern. Ich danke Euch für Eure bedingungslose Liebe und Unterstützung in jeglicher Lebenslage. Ich weiß, Ihr seid immer für mich da. Ihr seid die besten Eltern, die man sich wünschen kann – leider sage ich Euch das viel zu selten.

Vielen Dank auch an meine lieben Freundinnen und Freunde, die mir während meiner Promotionszeit eine große Stütze waren. Besonderer Dank geht an Julia Habermann – Danke für die Zeit, die Du in mich und diese Arbeit investiert hast, Danke für Deine Kritik und aufmunternden Worte. Nennen möchte ich zudem Marie Gründahl und Julia Fischer – Danke für eure Ratschläge, fürs Motivieren und Vorbild sein. Mein Dank geht auch an all die anderen, die ich hier nicht einzeln nennen kann. Ich danke Euch für die vielen kleinen und großen Hilfen.

Danke!

In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf eine geschlechtergerechte Sprache verzichtet. Die verwendete Form versteht sich explizit als geschlechtsneutral. Gemeint sind selbstverständlich immer alle Geschlechteridentitäten.