

MR-TOMOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR ENTWICKLUNG EINES VERSPÄTETEN
HIRNÖDEMS NACH OPERATIVER
AUSRÄUMUNG INTRAZEREBRALER
BLUTUNGEN IM SCHWEINEMODELL

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Carolin Kayser

aus Stuttgart

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Joachim M. Gilsbach

Herr Professor
Dr. med. Timo Krings

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 DIE SPONTANE INTRAZEREBRALE BLUTUNG.....	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.2 ÄTIOLOGIE	1
1.1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD	2
1.1.4 DIAGNOSTIK	2
1.2 PATHOGENESE DER INTRAZEREBRALEN BLUTUNG	5
1.3 PATHOGENESE DES PERIFOKALEN HIRNÖDEMS	6
1.3.1 FAKTOREN MIT EINFLUß AUF DIE AUSBILDUNG DES PERIFOKALEN ÖDEMS	6
1.3.2 ZEITLICHER ABLAUF DER ÖDEMBILDUNG.....	9
1.4 THERAPIEOPTIONEN DER INTRAZEREBRALEN BLUTUNG	10
1.4.1 KONSERVATIVE THERAPIE	10
1.4.2 CHIRURGISCHE THERAPIE.....	10
1.4.3 KLINISCHE STUDIEN ZUR OPERATIVEN THERAPIE EINER INTRAZEREBRALEN BLUTUNG	11
1.5 T-PA ZUR LYSE INTRAZEREBRALER BLUTUNGEN.....	15
1.5.1 EIGENSCHAFTEN DES T-PA.....	15
1.5.2 T-PA UND NEURONALES GEWEBE	16
1.6 ZIEL DIESER ARBEIT	17
2. MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1 TIERMODEL.....	19
2.2 PFLEGE UND HALTUNG DER TIERE	19
2.3 OPERATION.....	19
2.3.1 PRÄMEDIKATION.....	19
2.3.2 NARKOSEFÜHRUNG	20
2.3.3 OPERATIVER EINGRIFF	20
2.4 MRT-KONTROLLEN	24
2.5 TÖTUNG DER TIERE UND AUFBEREITUNG DER GEHIRNE	24
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	24
3. ERGEBNISSE	25
3.1 ÖDEMVERLÄUFE IN DEN EINZELNEN GRUPPEN	25
3.1.1 ÖDEMVERLAUF IN DER BALLONGRUPPE	25
3.1.2 ÖDEMVERLAUF IN DER KRANIOTOMIEGRUPPE.....	28
3.1.3 ÖDEMVERLAUF BEI TIEREN AUS VORIGEN UNTERSUCHUNGEN	30
3.2 VERGLEICH DER ÖDEMVERLÄUFE DER GRUPPEN UNTEREINANDER.....	31
3.2.1 INITIALES BLUTUNGSVOLUMEN IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN VERSUCHSGRUPPEN	31
3.2.2 ÖDEMENTWICKLUNG IN DER BALLONGRUPPE IM VERGLEICH ZU DEN THERAPIEGRUPPEN	31
3.2.3 ÖDEMENTWICKLUNG IN DER KONSERVATIV BEHANDELTEN GRUPPE IM VERGLEICH ZU DEN OPERIERTEN TIEREN	32
3.2.4 VERGLEICH DER OPERIERTEN TIERE UNTEREINANDER.....	33

3.3	ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG ALLER UNTERSUCHTEN GRUPPEN.....	34
3.3.1	POSTOPERATIVES PERIFOKALES ÖDEM	34
3.3.2	ÖDEM AM 2. POSTOPERATIVEN TAG	34
3.3.3	ÖDEM AM 4. POSTOPERATIVEN TAG	34
3.3.4	ÖDEM AM 10. POSTOPERATIVEN TAG	35
4	DISKUSSION	37
5	ZUSAMMENFASSUNG	45
6	LITERATURVERZEICHNIS	47
7	DANKSAGUNG	63
8	LEBENS LAUF	65

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung	Seite
ABBILDUNG 1: ICB IN DER HYPERAKUTEN PHASE, 2H NACH INSULT	3
ABBILDUNG 2: ICB IN DER AKUTEN UND SPÄTEN SUBAKUTEN PHASE	4
ABBILDUNG 3: FREILEGUNG DES SCHÄDELKNOCHENS, PRÄPARATION DES PERIOSTES.....	21
ABBILDUNG 4: MARKIERUNG DER BOHRLOCHTREPANATION	21
ABBILDUNG 5: TREPANATION	22
ABBILDUNG 6: INJEKTION DES AUTOLOGEN BLUTES IN DIE RICKHAM-KAPSEL	23
ABBILDUNG 7: ÖDEMENTWICKLUNG NACH BALLONDILATATION	26
ABBILDUNG 8: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 0 IN FLAIR (TIER4).....	26
ABBILDUNG 9: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 4 IN FLAIR (TIER4).....	27
ABBILDUNG 10: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 10 IN FLAIR (TIER 4)	27
ABBILDUNG 11: ÖDEMENTWICKLUNG NACH KRANIOTOMIE	28
ABBILDUNG 12: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 0 IN FLAIR (TIER 4)	29
ABBILDUNG 13: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 4 IN FLAIR (TIER 4)	29
ABBILDUNG 14: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 10 IN FLAIR (TIER 4)	30
ABBILDUNG 15: ÖDEMVERLÄUFE IN ALLEN GRUPPEN.....	32
ABBILDUNG 16: ÖDEMVERLÄUFE DER GRUPPEN MIT ICB	33
ABBILDUNG 17: ÖDEMVERLÄUFE DER OPERIERTEN TIERE.....	34

Tabelle	Seite
TABELLE 1: ÖDEM VOLUMINA IN CM ³ ALLER UNTERSUCHTEN TIERE IN FLAIR.....	35
TABELLE 2: ÖDEM VOLUMINA IN CM ³ DER ZUR AUSWERTUNG VERWENDETEN TIERE IN FLAIR	36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Begriff
°C.....	Grad Celsius
A.	Arteria
ca.....	circa
CBF.....	zerebraler Blutfluss
cm.....	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT.....	Computertomographie
d.....	Tag(e)
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alii
FLAIR.....	Fluid attenuated inversion recovery
g.....	Gramm
GCS.....	Glasgow Coma Scale
GOS.....	Glasgow Outcome Scale
h.....	Stunde(n)
Hb.....	Hämoglobin
ICB.....	intrazerebrale Blutung
ICP.....	intrazerebraler Druck
kg.....	Kilogramm
l.....	Liter
MAC.....	Membrane Attack Complex
mg.....	Milligramm
MIF.....	Macrophage-Microglia-Inhibitory-Factor
min.....	Minute(n)
ml.....	Milliliter
mm.....	Millimeter
mmHG.....	Millimeter Quecksilbersäule
MRT.....	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
(r)t-PA.....	(recombinant) tissue plasminogen activator
RWTH.....	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SAB.....	subarachnoideale Blutung
STICH.....	Surgical trial for intracerebral hemorrhage
vs.	versus

1. Einleitung

1.1 Die spontane intrazerebrale Blutung

1.1.1 Epidemiologie

Die spontane intrazerebrale Blutung macht in der westlichen Bevölkerung ca. 10 bis 15% der apoplektischen Insulte aus und tritt am häufigsten im 5.-7. Lebensjahrzehnt auf¹⁷. Bei einer Inzidenz von 11 bis 15 auf 100.000 Personen pro Jahr¹⁷ und der Annahme, dass diese Inzidenz durch steigende Lebenserwartung zunehmen wird, zeigt sich die klinische Relevanz dieses Krankheitsbildes, das durch eine hohe Mortalität und Morbidität gekennzeichnet ist. In einer prospektiven Studie in Erlangen⁶⁶ konnte eine Inzidenz der spontanen intrazerebralen Blutung von 0,24 auf 1000 Personen pro Jahr ermittelt werden, wobei hier die Mortalitätsrate in den ersten 28 Tagen bei 41,6% lag. Nach 3 Monaten stieg die Mortalität auf 50%, nach 12 Monaten auf 58,3% an und lag damit deutlich über der ermittelten Letalität der zerebralen Ischämie (29,9% nach 12 Monaten). In einer prospektiven Studie aus den USA aus den achtziger Jahren^{13,14} von Broderick et al. konnte eine Mortalität in den ersten 30 Tagen nach Insult von 44% ermittelt werden, wobei über die Hälfte der Todesfälle in den ersten zwei Tagen eintrat. Nur 10% der betroffenen Patienten konnten nach diesem Zeitpunkt wieder ohne Unterstützung leben. Bei dieser Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Größe der Blutung und klinischer Zustand des Patienten bei Ankunft im Krankenhaus von hohem prognostischem Wert sind: Wird ein Volumen der Blutung von 60 cm³ überschritten, steigt die Mortalität auf über 90% bei tiefgelegenen Hämatomen und auf über 70% bei lobären Hämatomen¹⁴.

1.1.2 Ätiologie

Je nach zugrunde liegender Ursache werden primäre und sekundäre spontane Blutungen unterschieden. Primäre spontane intrazerebrale Blutungen, die ungefähr 78 bis 88% der Fälle ausmachen, sind auf die plötzliche Ruptur kleiner Gefäße zurückzuführen, die durch arterielle Hypertonie oder Amyloidangiopathie vorgeschädigt sind³⁵. Die hypertensiven Massenblutungen sind meist in den Basalganglien (ca. 40%), im subcorticalen Marklager (ca. 25%), Thalamus (ca. 20%), Zerebellum (ca. 10%) und Hirnstamm mit Bevorzugung des Pons (ca. 5%) lokalisiert¹⁰⁵. Blutungen bei Amyloidangiopathie liegen meist lobär und sind vornehmlich in höherem Lebensalter anzutreffen.

Sekundäre spontane intrazerebrale Blutungen sind meist auf vaskuläre Fehlbildungen wie Angiome und Aneurysmen, Tumore oder Blutgerinnungsstörungen zurückzuführen.

1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des Patienten hängt maßgeblich von der Lokalisation der Blutung und ihrer Ausdehnung ab. Je nach Lokalisation der primär geschädigten Neurone und Ausmaß der Blutung kann das jeweils betroffene neuronale System leicht beeinträchtigt werden oder komplett ausgefallen sein. Die klinische Symptomatik kann dabei von akut einsetzenden Kopfschmerzen mit Übelkeit und Bewusstseinstörung bis hin zu Krampfanfällen und ausgedehnten neurologischen Ausfällen wie zum Beispiel Halbseitenlähmung reichen. Die klinische Einschätzung eines Patienten bei Aufnahme wird nach der Glasgow-Coma-Scale (GCS) vorgenommen, wobei die Vigilanz und die Dynamik der Vigilanzminderung von großer Bedeutung sind.

In den ersten Tagen nach einem hämorrhagischen Insult kommt es in ca. 14% zu einer Vergrößerung des Hämatoms und der damit einhergehenden klinischen Verschlechterung der Patienten^{16,61,62}. Auch das sekundär auftretende perifokale Hirnödem führt zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes und damit einhergehender Bewusstseinstörung des Patienten^{5,84}. Im schlimmsten Falle resultiert das Koma mit Ausfall aller Schutzreflexe und finaler respiratorischer und hämodynamischer Insuffizienz.

1.1.4 Diagnostik

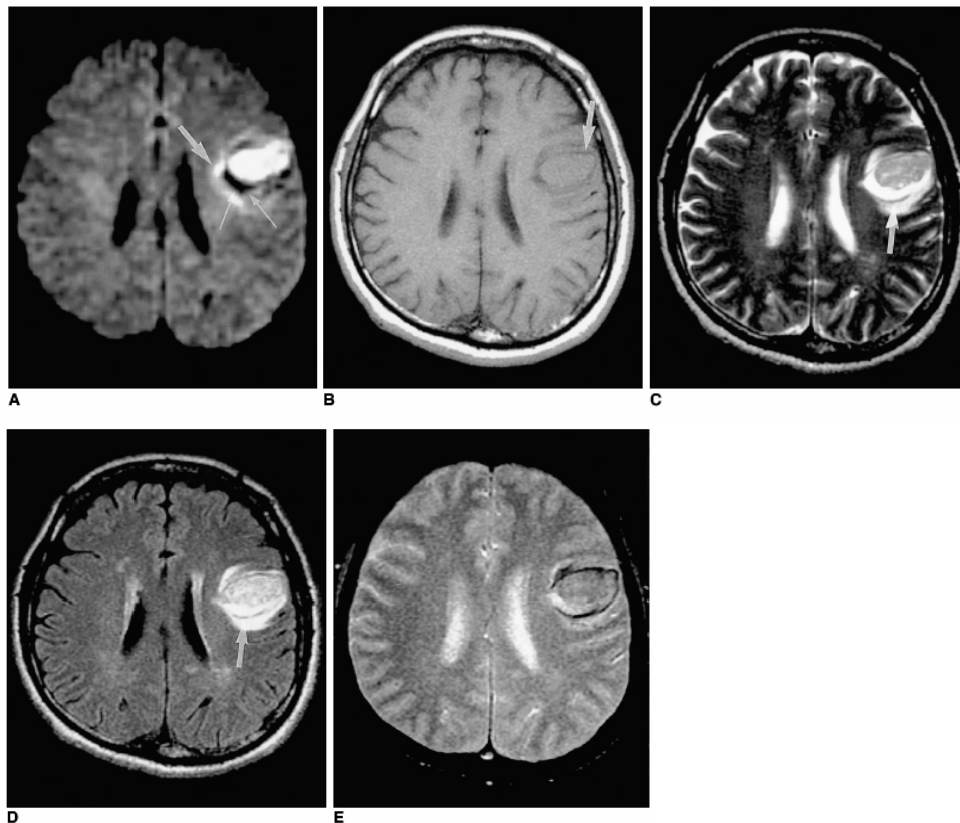
Als diagnostisches Standardverfahren gilt die Computertomographie, anhand derer schnell und kostengünstig die Diagnose gestellt und die Ausprägung einer Blutung abgeschätzt werden kann. Nach der Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) in die klinische Routinediagnostik hat sich gezeigt, dass diese ebenfalls sensitiv intrazerebrale Blutungen darstellen kann⁶³. In der Frühdiagnostik ist die MRT unter Einsatz von diffusions- und perfusionsgewichteten Sequenzen der CT im Nachweis eines Infarktareals bei ischämischem Insult sogar überlegen¹⁰⁶.

Die unterschiedlichen Signalcharakteristika, die im Laufe einer intrazerebralen Blutung und ihres Abbaus im MRT dargestellt werden können, sind vor allem auf die Oxygenierung des Hämoglobins und die Integrität der roten Blutzellen zurückzuführen⁹. Und so vermag die MRT aufgrund des unterschiedlichen Signalverhaltens der Blutabbauprodukte besser Aufschluss über das Alter einer Blutung zu geben^{56,105}:

In der *hyperakuten* Phase nach ICB (ca. 6 Stunden nach Iktus) stellt sich das Hämatom in T2-gewichteten, FLAIR- und diffusionsgewichteten Sequenzen hyperintens dar, was auf die Ansammlung intrazellulären Oxyhämoglobins zurückgeführt werden kann. In T1-gewichteten und Gradienten-Echo-Sequenzen zeigt sich hier noch kein Intensitätsunterschied zum umgebenden Hirngewebe (siehe Abbildung 1). In allen Sequenzen kann zu diesem Zeitpunkt ein Randsaum um die Blutung dargestellt werden, der sich in T1-gewichteten und Gradienten-Echo

Sequenzen hypointens und in T2-gewichteten und Diffusions-gewichteten Aufnahmen hyperintens darstellt. Dieser wird durch intrazelluläres Deoxyhämoglobin in der Peripherie des Hämatoms verursacht. Zusätzlich kann in T2-gewichteten Sequenzen eine perifokale Hyperintensität abgebildet werden, die durch das perifokale Ödem zustande kommt.

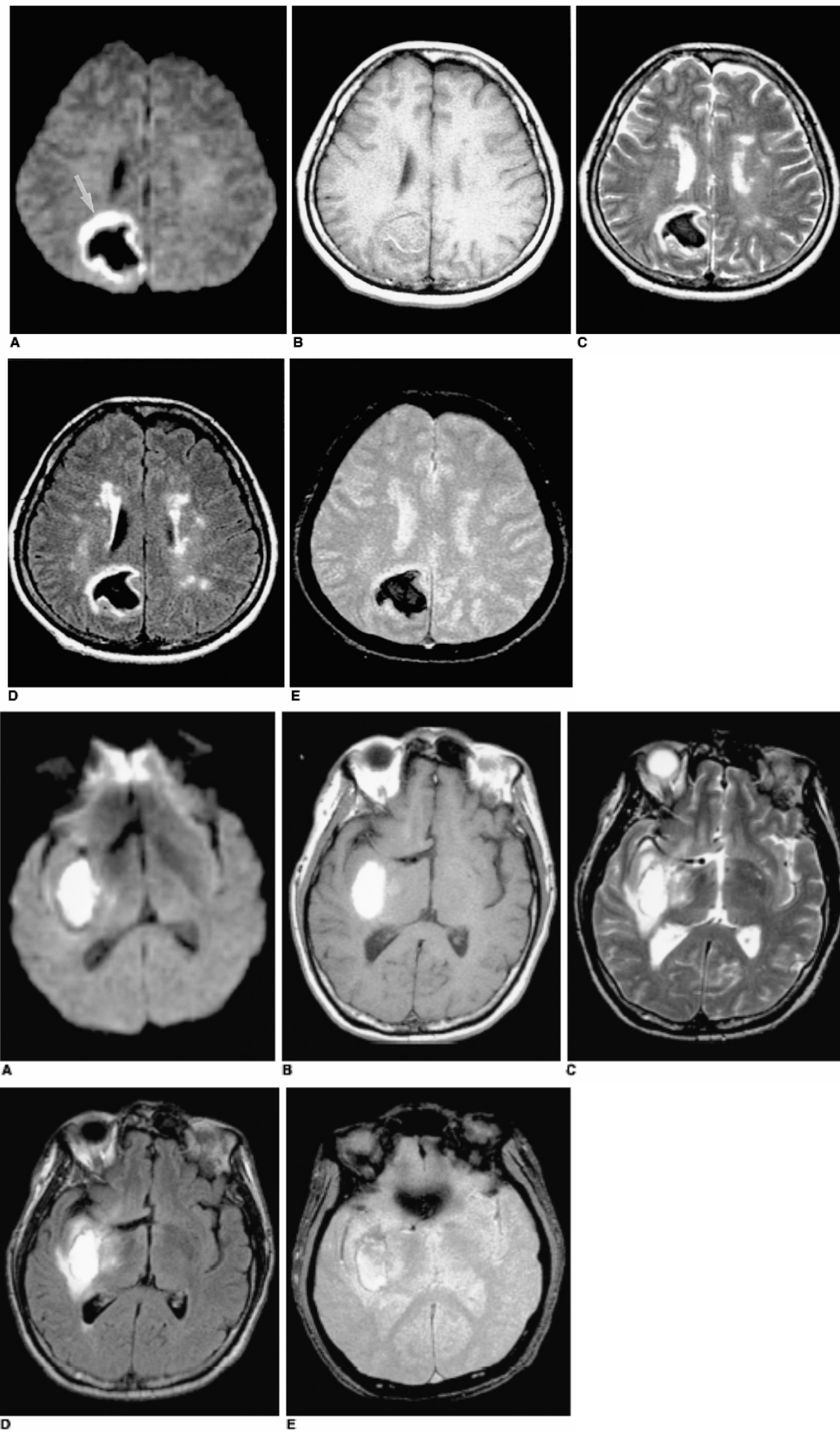
ABBILDUNG 1: ICB IN DER HYPERAKUTEN PHASE, 2H NACH INSULT (MODIFIZIERT NACH KANG ET AL.⁵⁶)



A) DIFFUSIONS-GEWICHTETE, B) T1-GEWICHTETE, C) T2-GEWICHTETE, D) FLAIR, E) GRADIENTEN-ECHO-SEQUENZ; DIE PFEILE MARKIEREN DEN RANDSAUM DER BLUTUNG

In der *akuten* Phase (ca. 2d nach Insult) stellt sich die ICB in T2-gewichteten Aufnahmen, Diffusions-gewichteten Aufnahmen und FLAIR-Sequenzen als hypointens dar, wobei sich hier ein hyperintensener Randsaum zeigt. In den T1-gewichteten Sequenzen bleibt die ICB isointens (siehe Abbildung 2, oben). Erst in der *frühen subakuten* Phase (ca. eine Woche nach Insult) kann hier eine Hyperintensität gesehen werden. In den T2-gewichteten Sequenzen einschließlich FLAIR, Diffusions-gewichteten und Gradienten-Echo-Sequenzen kann eine Hypo- oder Isointensität vorliegen. In dieser Phase ist es zur Bildung von intrazellulärem Methämoglobin gekommen, das sich in T1-gewichteten Sequenzen hyperintens, in T2-gewichteten hypointens darstellt.

ABBILDUNG 2: ICB IN DER AKUTEN PHASE (2. TAG, OBEN) UND SPÄTEN SUBAKUTEN PHASE (TAG 14, UNTEN), MODIFIZIERT NACH KANG ET AL.⁵⁶



A) DIFFUSIONS-GEWICHTETE, B) T1-GEWICHTETE, C) T2-GEWICHTETE, D) FLAIR, E) GRADIENTEN-ECHO-SEQUENZ; DER PFEIL MARKIERT DEN RANDSAUM

In der *spät subakuten* Phase (ca. 3 Wochen nach Insult) zeigt sich das Hämatom in allen oben genannten Sequenzen hyperintens. Ein Randsaum ist meist nicht mehr nachweisbar (siehe Abbildung 2, unten). Methämoglobin ist jetzt auch extrazellulär nachweisbar und stellt sich generell hyperintens dar. Ferritin und Hämosiderin, die erst nach mindestens zwei Wochen nachweisbar sind, zeigen sich in der MRT isointens zum umgebenden Hirnparenchym.

Nach Küker et al.⁶⁸ eignet sich die T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz am besten zur Volumetrie einer intrazerebralen Blutung. Zur Volumetrie des Ödems hat sich nach Zimmerman et al.¹⁴⁶ die T2-gewichtete FLAIR-Sequenz bewährt. Eben jene Sequenzen zur Quantifizierung der Blutung und des Ödems wurden auch von Rohde und Thiex^{68,108,123,124} in ihren experimentellen Versuchen an Schweinen verwandt.

Im klinischen Alltag ist jedoch die CT aufgrund der guten Verfügbarkeit, der relativen Kostengünstigkeit und der Schnelligkeit das Routineverfahren.

1.2 Pathogenese der intrazerebralen Blutung

Die Blutung zerstört einerseits die Neurone direkt und wühlt sich an den Nervenfasern entlang in die Tiefe, wobei Gewebebrücken und –Verbindungen zerstört werden, die für die neuronale Funktion und Versorgung unerlässlich sind. Diese akut einsetzende Schädigung ist irreversibel und kann durch keine Art von Therapie in ihrer Ausprägung beeinflusst werden.

Zum anderen wird durch den Masseneffekt der Blutung der intrakranielle Druck erhöht. Dadurch kommt es nachfolgend zu einer verminderten Durchblutung des an die Blutung angrenzenden Hirngewebes und im späteren Verlauf zu ischämischen Nekrosen^{48,64,81,93,118,142}. Durch den verminderten zerebralen Perfusionsdruck und die nachfolgend verminderte zerebrale Oxygenierung kommt es zu einer hyperdynamen Kreislaufreaktion, die dazu dienen soll, den zerebralen Perfusionsdruck wieder zu erhöhen. Als Nebeneffekt erhöht sich dabei der ICP^{69,70} weiter. Lee et al. konnten zeigen, dass dieser Kompensationsmechanismus bei zunehmender Größe der ICB an Wirksamkeit verliert, der zerebrale Perfusionsdruck sich nicht in physiologischen Bereichen hält und der ICP weiterhin steigt⁷¹. Ein möglichst schnelles Entfernen der Blutung und damit Reduktion des ICP und Erhöhung des zerebralen Perfusionsdruckes könnte dem entgegenwirken.

Nach spontaner intrazerebraler Blutung führt aber nicht allein die Blutung zu neurologischen Schäden, vielmehr wird eine Kaskade von Mechanismen in Gang gesetzt, die zu sekundären Schäden des neuronalen Gewebes führen. Zum besseren Verständnis der verschiedenen Faktoren wurden in den letzten vier Jahrzehnten zahlreiche Tiermodelle entwickelt, die neben den akuten Schädigungen des neuronalen Gewebes nach Blutung vor allem die Ödembildung zum Gegenstand hatten^{108,124}.

1.3 Pathogenese des perifokalen Hirnödems

Wie bereits erwähnt rührt die klinische Verschlechterung der Patienten nach stattgehabter ICB vornehmlich von der Entwicklung eines perifokalen Ödems. Yang et al.¹⁴² zeigten 1994, dass sich das perifokale Hirnödem nach ICB in den ersten 24 Stunden nach der Blutung kontinuierlich vergrößerte und dann für 4 Tage auf einem Niveau blieb. Die Ausbildung eines leichten Ödems wurde hier mit zeitlicher Verzögerung auch in der Blutung entlegenen Hirnstrukturen wie dem kontralateralen Kortex beobachtet. Das perifokale Hirnödem wurde hier auf eine Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke und die Freisetzung zytotoxischer und osmotisch wirksamer Substanzen aus dem geronnenen Blut zurückgeführt. Das Konzept der Neurotoxizität des Blutes stammt von Suzuki und Ebina¹¹⁹, die 1980 in einer experimentellen Studie Blut und ein inertes Öl-Wachs-Gemisch in das Gehirn von Hunden injizierten und anschließend ein vermehrtes perifokales Hirnödem beobachteten.

Die unterschiedlichen Faktoren, die Einfluss auf die Ausbildung eines perifokalen Hirnödems haben, werden im Folgenden detailliert dargestellt (1.3.1).

1.3.1 Faktoren mit Einfluss auf die Ausbildung des perifokalen Ödems

1.3.1.1 *Lokale Ischämie im umgebenden Hirngewebe*

Infolge des Masseneffektes der Blutung steigt der Druck im direkt angrenzenden Hirngewebe soweit, dass die Durchblutung dieser Hirnstrukturen in Mitleidenschaft gezogen wird. Bullock et al.¹⁸ ermittelten eine Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) in allen Hirnregionen bis zu einer Stunde nach Induktion einer Blutung durch Injektion von autologem Blut bei Affen. Dabei wurden die niedrigsten Werte in der direkten Umgebung der Blutung, der so genannten Penumbra, gemessen. In der ipsilateralen Hemisphäre blieb der gemessene Blutfluss für insgesamt 90 min vermindert. Nath et al.⁹² beschrieben hingegen in ihrem Rattenmodell nach Injektion von autologem Blut, dass diese Ischämie nur sehr gering ausgeprägt war, für ca. 10 Minuten anhielt und sich nach drei Stunden komplett zurückgebildet hatte. Yang et al.¹⁴² fanden heraus, dass sich der zerebrale Blutfluss von 50% des Ausgangswertes direkt nach Injektion der Blutung in ihrem Rattenmodell nach einer Stunde bereits wieder normalisiert hatte. Qureshi et al.¹⁰³ konnten nach Induktion einer ICB bei Hunden ebenfalls keinen Anhalt für eine Ischämie um die Blutung feststellen. Zum Teil wurde dies auch darauf zurückgeführt, dass sich ein minimaler Blutfluss im Hämatom selbst darstellen ließ. Diese differierenden Ergebnisse sind am ehesten durch die unterschiedlichen Spezies, Blutungsmodelle und Nachweismethoden des regionalen Blutflusses bedingt.

1.3.1.2 *Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke*

Treten Plasmaproteine nach einer ICB durch Verlust der Integrität der Blut-Hirn-Schranke in den Extrazellulärraum aus, kommt es zu einer Erhöhung des onkotischen Druckes und damit zum nachfolgenden Einstrom von Wasser im Sinne eines vasogenen Ödems. Die Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke wurde von Nath et al.⁹² und Yang et al.¹⁴² nach experimenteller ICB bei der Ratte beschrieben. Dem entgegengesetzt konnten Wagner et al.¹³⁰ in einem Schweinemodell der intrazerebralen Blutung nach Injektion von Evans Blue Dye, das sich an Plasmaproteine bindet, nach 8 Stunden eine intakte Schranke trotz positiver Immunfluoreszenzreaktion auf Plasmaproteine wie Fibrinogen und Albumin nachweisen. Die Autoren schlossen, dass die Plasmaproteine aus dem Clot kommen mussten und nicht durch die Blut-Hirn-Schranke austreten konnten. Lee et al.⁷¹ postulierten eine selektive Permeabilitäts-erhöhung der Blut-Hirn-Schranke, nachdem sie in einem Hundemodell zeigen konnten, dass Evans Blue Dye zwar nicht extravasal nachweisbar war, wohl aber Trypan Blue Dye. Beide Farbstoffe werden im Plasma an Albumin gebunden, jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Plasma-Bindungskapazität. Da nur ein Farbstoff nachweisbar war, schlossen die Autoren einen generellen Integritätsverlust der Blut-Hirn-Schranke aus.

1.3.1.3 *Gerinnungskaskade und Thrombin*

Innerhalb der ersten vier Stunden nach dem hämorrhagischen Insult retrahiert sich der Blutclot im Zuge der Gerinnung. Trotz der Verringerung des Masseneffektes nimmt hingegen das Volumen des perifokalen Ödems stetig zu¹³⁹. Somit scheinen Substanzen, die bei der Blutgerinnung freigesetzt werden, ebenfalls ödematogen zu wirken.

Xi et al.¹³⁹ fanden 1998 heraus, dass heparinisiertes Blut, das in das Gehirn von Ratten und Schweinen injiziert wurde, ein signifikant kleineres Ödem hervorrief als nicht heparinisiertes Blut. Ebenso ließ sich ein großes Ödem durch die Injektion von Thrombin im Hirngewebe hervorrufen, während kaum Ödem bei gleichzeitiger Infusion von Heparin entstand. Daraus wurde geschlossen, dass die Gerinnungskaskade und vor allem Thrombin einen wesentlichen Anteil an der Ausbildung eines perifokalen Hirnödems haben. Außerdem führte die Instillation von Thrombin zu einer erheblichen Entzündungsreaktion im Gewebe um die Injektionsstelle mit anschließender reaktiver Gliose und Narbenbildung. Gebel et al.³⁷ konnten im Jahre 2000 in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass Patienten, die eine ICB unter Antikoagulantien-Therapie entwickelten, ein signifikant geringeres perifokales Hirnödem entwickelten als Patienten nach spontaner ICB. Sie konnten damit indirekt nachweisen, dass die Blutgerinnung nach einer intrazerebralen Blutung auch beim Menschen einen ausschlaggebenden Effekt auf die Formation eines perifokalen Hirnödems hat.

1.3.1.4 *Hämoglobin und seine Abbauprodukte*

Xi und Hoff zeigten 1998¹³⁹, dass die Infusion von lysierten Erythrozyten innerhalb von 24 Stunden bei Ratten zur Ausbildung eines Hirnödems um die Injektionsstelle führte. Nach Injektion von intakten Erythrozyten kam es jedoch erst nach ca. 2 Tagen zu einem Ödem, was darauf zurückgeführt wurde, dass es erst mit einer gewissen Latenz zur Lyse der Zellen kommt. Dies würde sich durch die Erschöpfung der intrazellulären Energiereserven⁵⁸ oder durch Aktivierung des Komplementsystems⁹⁸ erklären lassen.

Rosen et al.¹¹⁰ beschrieben nach direkter Injektion von Hämoglobin in den Cortex von Ratten eine chronische Spike-Aktivität, zystische Läsionen und reaktive Gliose an der Injektionsstelle. Ursächlich erscheint hierfür der hemmende Effekt des Hämoglobins auf die Na^+/K^+ -ATPase im Gehirn mit nachfolgender Depolarisation der Neurone¹¹³. Regan et al.¹⁰⁴ fanden jedoch heraus, dass der durch freies Hämoglobin auslösbare neuronale Schaden erst nach einer Inkubationszeit von etwa einem Tag eintrat. Wenn das Hämoglobin für nur etwa ein bis zwei Stunden im Nervengewebe belassen wurde, kam es nicht zu toxischen Erscheinungen.

Wu et al.¹³⁷ infundierten lysierte Erythrozyten in den Nucleus caudatus von Ratten und konnten neurologische Ausfälle sowie ein Hirnödem nachweisen. Außerdem kam es zur Hochregulation der Hämoxxygenase-1 und zu Anzeichen von oxidativem Stress im neuronalen Gewebe. Dies wurde von den Autoren auf die Freisetzung von Hämoglobin und Eisen im weiteren Verlauf zurückgeführt. Im Jahre 2003 konnten dieselben Autoren¹³⁶ die Akkumulation von Eisen und die Hochregulation von eisenbindenden Enzymen am Rande einer ICB nachweisen. Ein Jahr später zeigten sie⁸⁹, dass die systemische Applikation von Deferoxamin, einem Eisenchelator, der die Menge an ungebundenem Eisen reduziert, nach ICB zur einer verminderten Ausprägung des perifokalen Hirnödems führte. Die Autoren erklärten dies mit einer verminderten, durch freies Eisen vermittelten oxidativen DNA-Schädigung.

1.3.1.5 *Aktivierung des Komplementsystems und lokale Entzündungsreaktion*

Bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Hirntrauma, zerebraler Ischämie und SAB ist eine Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgendem neuronalen Schaden beobachtet worden⁸⁶.

Hua et al. beschrieben im Jahre 2000⁴⁷ eine Aktivierung des Komplementsystems auch nach einer ICB und konnten einen deutlichen Rückgang des perifokalen Hirnödems nach Applikation von N-Acetylheparin, einem Inhibitor des Komplementsystems, zeigen. Die gleiche Forschungsgruppe zeigte im Jahre 2001¹³⁸, dass nach systemischer Depletion des Komplementsystems das Hirnödem nach Blutung sowohl am 1. als auch am 3. Tag nach der Instillation der Blutung deutlich vermindert war. Sie nahmen an, dass das Komplementsystem

Einfluss auf verschiedene pathophysiologische Faktoren zur Ausbildung eines perifokalen Hirnödems hat. Zum einen kommt es nach der Komplementaktivierung zu einer lokalen Entzündungsreaktion¹⁴⁰, zum anderen wird die Integrität der Blut-Hirn-Schranke durch Schädigung des Gefäßendothels vermindert³⁶. Nicht zuletzt kommt es nach Ausbildung des Membranangriffskomplexes (Membrane-Attack-Complex, MAC) zur vermehrten Lyse von Erythrozyten mit der potentiellen direkten Schädigung des Nervengewebes^{98,138}.

Außerdem zeigten Tsirka et al.¹³³, dass es durch Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke zur Einwanderung von Leukozyten und Makrophagen in das Hirnparenchym mit nachfolgender Entzündungsreaktion kommt. Auch die aktivierte Mikroglia trägt zu dieser Entzündungsreaktion bei, die einen erheblichen Anteil am neuronalen Tod hat. Die Autoren zeigten nachfolgend im Jahre 2005 in einer tierexperimentellen Studie an transgenen Mäusen¹³⁴, dass durch die Gabe von MIF (Macrophage/Microglia-Inhibitory-Factor) nach Induktion einer ICB durch seine hemmende Wirkung auf Mikroglia ein geringeres perifokales Hirnödem, geringerer neuronaler Schaden und weniger funktionelle Defizite bei den Versuchstieren beobachtet werden konnten.

1.3.2 Zeitlicher Ablauf der Ödembildung

Alle unter 1.3.1 genannten pathogenetischen Faktoren mit Einfluss auf die Entstehung eines perifokalen Hirnödems nach ICB kommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zum Tragen. Nach Xi et al. 1998¹³⁹ kann die Ausbildung des perifokalen Hirnödems nach ICB grob in drei Phasen eingeteilt werden:

- In der ersten, sehr frühen Phase nach ICB spielt vor allem die Erhöhung des onkotischen Druckes durch die Extravasation von Plasmaproteinen und die Retraktion des Hämatoms eine Rolle.
- In der zweiten Phase, am ersten Tag nach dem Insult, tragen vor allem die Aktivierung der Gerinnungskaskade und die Bildung von Thrombin zur Ödembildung bei. Gebel et al. zeigten im Jahre 2002³⁸ in einer klinischen Studie eine 75%ige Zunahme des relativen perifokalen Ödems innerhalb der ersten 24h nach einer intrazerebralen Blutung, wobei die stärkste Ödemzunahme bei den Patienten eintrat, die initial ein nur kleines perifokales Hirnödem hatten. In einer weiteren Untersuchung konnte das relative Ödem in den ersten 24h nach Insult als unabhängiger Faktor zur Bestimmung der Prognose identifiziert werden³⁹.
- In der dritten und letzten Phase nach der Blutung wird das Ödem vor allem durch die Lyse der Erythrozyten und die nachfolgende Freisetzung von Hämoglobin weiter verstärkt. Sie tritt ab dem 3. Tag nach dem Insult ein und geht mit einer klinischen Verschlechterung der Patienten einher.

Das perifokale Hirnödem hält normalerweise ca. 7 Tage nach dem Insult an¹⁴², kann aber auch nach mehr als zwei Wochen im Einzelfall noch beobachtet werden¹⁴⁴.

1.4 Therapieoptionen der intrazerebralen Blutung

Die geeignete Therapieform der intrazerebralen Blutung wird trotz einer Vielzahl an Studien kontrovers diskutiert^{10,30,40,57,77,97,128,129}. Zu den gängigen Therapieoptionen zählt zum einen die *konservative* Therapie bei kleinen Blutungen ohne Ausfallssymptome. Zu den chirurgischen Interventionsmöglichkeiten zählen neben der *Kraniotomie* zur Hämatomausräumung die *stereotaktische Punktion* des Hämatoms mit anschließender Aspiration der Blutung. Letztere muss mit einer lokalen Lysetherapie kombiniert werden.⁷⁸

Ziel der Verringerung des Hämatomvolumens ist die Reduktion des Masseneffektes^{65,73,93} und somit auch des intrakraniellen Druckes²⁰, der seinerseits zu einer Verschlechterung der zerebralen Durchblutung und des venösen Abflusses führt und somit den neuronalen Schaden weiter ausdehnt.

Die Entscheidung für eine der genannten Therapieformen wird von der Lokalisation der Blutung, ihrer Größe, der zugrunde liegenden Ursache und dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten abhängig gemacht. Die Entscheidungskriterien variieren stark von Klinik zu Klinik^{11,30,77}.

1.4.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie nach ICB beschränkt sich auf unterstützende Maßnahmen. Das Prinzip dieser Therapie ist es, den intrakraniellen Druck zu senken und damit einen suffizienten Perfusionsdruck zu gewährleisten¹². Mit milder Hyperventilation und der Gabe osmotischer Diuretika kann der intrakranielle Druck temporär gesenkt werden¹². Der Blutdruck der Betroffenen wird im Allgemeinen auf hochnormale Werte eingestellt, um die zerebrale Perfusion nicht zu beeinträchtigen. Früher wurden zur Ödemverminderung Steroide empfohlen, Pongvarin et al. zeigten jedoch, dass unter Steroidtherapie die Rate an infektiösen Komplikationen zunahm¹⁰⁰.

Die konservative Therapie kommt bei kleinen Blutungen ohne raumfordernden Effekt und neurologische Ausfallserscheinungen sowie bei Hirnstammblutungen, die sich einer operativen Therapie entziehen, zum Tragen.

1.4.2 Chirurgische Therapie

Vor der Einführung des CTs und MRTs in die klinische Routinediagnostik stand als operatives Verfahren lediglich die Kraniotomie zur Hämatomausräumung nach Lokalisation derselben mittels Angiographie zur Verfügung¹². Der Vorteil einer Kraniotomie zur Hämatomentfernung

liegt darin, dass die eine Blutung auslösende Faktoren wie arteriovenöse Malformationen oder Tumoren angegangen werden können. Dieser Eingriff setzt jedoch eine Vollnarkose voraus und führt durch den großen operativen Zugang zur Schädigung des umliegenden Hirngewebes^{12,147}.

Nach der Weiterentwicklung des CTs und den damit verbundenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in den siebziger Jahren erschienen erste Veröffentlichungen zur stereotaktischen Aspiration intrakranieller Blutungen^{7,15,26,41-43}. Backlund und von Holst⁷ führten 1978 die erste stereotaktische Hämatomaspiration durch. Dabei führten sie ein rotierendes Instrument durch ein Bohrloch in die Blutung und zerstückelten das Hämatom, das daraufhin aspiriert wurde. Ziel war es, durch das weitaus weniger belastende Verfahren die Traumatisierung des umliegenden Hirngewebes zu minimieren. Im Jahre 1982 wurde die Methode durch die lokale Gabe von Urokinase vor Aspiration von Doi et al.²⁶ erweitert, und die Effektivität und Sicherheit dieser Methode wurde von Matsumoto 1984⁷⁸ und Niizuma 1985⁹⁴ bestätigt. Da es in den ersten Stunden nach ICB zur Retraktion des Hämatoms in Folge der Blutgerinnung kommt¹³⁹, kann durch alleinige Aspiration der Blutung nur ein kleiner Teil der Blutung entfernt werden. Durch lokale Lyse vor Aspiration kann der Anteil des aspirablen Hämatoms vergrößert werden.

Matsumoto et al.⁷⁸ kamen 1984 zu dem Ergebnis, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität nach Kraniotomie oder stereotaktischer Aspiration feststellen ließ. In den Fällen mit großer ICB und schnellem Eintritt von Symptomen und klinischer Verschlechterung zeigten die Patienten nach klassischer Kraniotomie bessere Resultate. Dies wurde auf die ungenügende Aspiration des intrazerebralen Blutes zurückgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden zur Hämatomzerstückelung rotierende Instrumente eingesetzt, um den Anteil des aspirierten Blutes zu erhöhen^{7,15,42,53}. Im Jahre 1987 wurde rt-PA als Fibrinolytikum der zweiten Generation von Kaufman et al.⁶⁰ zur Therapie der ICB eingesetzt mit einer deutlichen Verbesserung bei der Auflösung des Blutgerinnsels.

Das Verfahren der stereotaktischen Punktion und Aspiration der Blutung nach Lyse ist für den Patienten weit weniger belastend als die Kraniotomie, da auf eine Vollnarkose verzichtet werden kann. Außerdem fällt der neuronale Schaden geringer aus, da dieses Verfahren weit weniger invasiv ist und umliegende Hirnstrukturen geschont werden⁵³. Zur Lyse des Hämatoms wird heute dabei meist rt-PA verwendet⁵⁹.

1.4.3 Klinische Studien zur operativen Therapie einer intrazerebralen Blutung

Trotz vieler Jahre experimenteller und klinischer Forschung existiert kein einheitliches Behandlungskonzept der intrakraniellen Blutung^{10,30,40,57,77,97,128,129}. In den durchgeführten randomisierten klinischen prospektiven Studien konnte kein Vorteil der chirurgischen gegenüber

der konservativen Therapie nachgewiesen werden^{6,8,21,51,80,82,87,122,147}. Diese sollen nun im Folgenden kurz dargestellt werden.

1.4.3.1 Große randomisierte Studien

Es existieren in der internationalen Literatur sechs größere randomisierte klinische Studien, in denen die operative und konservative Therapie einer ICB miteinander verglichen wurden:

- McKissock⁸⁰ veröffentlichte 1961 die erste Studie dieser Art, bei der 180 Patienten eingeschlossen wurden. Im Fall einer chirurgischen Therapie fand diese bei fast allen Patienten erst nach mehr als 24 Stunden nach dem Insult statt. Der Anteil an Patienten, der nach der chirurgischen Therapie verstarb oder schwer körperlich behindert war (80%), lag höher als der Anteil dieser Patienten nach konservativer Therapie (66%). Zu beachten ist, dass diese Studie vor Einführung des CTs als Routinebildgebung stattfand, so dass der Aussagegehalt sehr eingeschränkt ist.
- Auch in der Studie von Juvela⁵¹ 1989 war der Anteil der Patienten, die nach der Therapie verstarben oder schwer körperlich behindert waren, nach chirurgischer Intervention höher (96%, 81% nach konservativer Therapie). Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Bei dieser Studie war die Zeit, die zwischen Insult und Therapie vergangen war, im Mittel kürzer als in der Studie von McKissock, allerdings erwiesen sich die Patientengruppen trotz Randomisierung nicht als homogen. Die Patienten, die der chirurgischen Therapie zugeführt wurden, hatten einen schlechteren klinischen Zustand bei Aufnahme, größere intrakranielle Blutungen und häufiger Ventrikeleinbrüche der Blutungen.
- Batjer et al.⁸ bildeten im Jahre 1989 drei Versuchsgruppen, eine mit konservativer Therapie, eine mit konservativer Therapie und Monitoring des ICP und eine Gruppe mit operativer Therapie. Bei dieser Studie wurden allerdings nur Patienten mit einer Einblutung ins Putamen eingeschlossen. Aufgrund sehr geringer Patientenzahlen (n=21) und insgesamt schlechten klinischen Ergebnissen wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen.
- Bei Auer et al.⁶ wurde 1990 erstmals ein minimalinvasives Verfahren mit der bestmöglichen konservativen Therapie verglichen. Dabei wurde das Hämatom mit Hilfe eines Endoskopes über eine Bohrlochtrepanation entfernt. Nach einem halben Jahr war hier die Rate an Todesfällen nach chirurgischer Therapie signifikant niedriger (32%) als nach konservativer Therapie (70%). Außerdem war ein gutes klinisches Ergebnis mit minimalem oder keinem neurologischen Defizit in der operierten Patientengruppe häufiger (40% vs. 25%). Auch hier konnte diese Verbesserung der Prognose nur bei

bestimmten Indikationen erreicht werden. Patienten mit großen Blutungen hatten nach Operation keine besseren Langzeitergebnisse, allerdings war die Mortalität geringer. Bei kleineren Blutungen führte die Operation im Gegensatz dazu zu einer besseren Lebensqualität bei unveränderter Mortalität.

- Teernstra et al.¹²² verglichen 2003 die Lyse eines intrazerebralen Hämatoms mit Urokinase über einen stereotaktisch eingebrachten Katheter mit konservativer Therapie. Alle Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Insult therapiert. Die Patienten, die der chirurgischen Therapie zugeführt wurden, zeigten insgesamt ausgeprägtere neurologische Defizite vor der Therapie und größere Hämatomvolumina. Die Studie wurde nach drei Jahren aufgrund der langsamen Patientenrekrutierung abgebrochen. Die Autoren konnten eine signifikante Hämatomreduktion durch das angewandte Verfahren zeigen, allerdings unterschied sich die Mortalität nach 180 Tagen nach chirurgischer Therapie (56%) kaum von der nach konservativer Therapie (59%).
- Im Jahre 2005 veröffentlichten Mendelow et al.⁸² die Ergebnisse des STICH-Trials (Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) mit insgesamt 1033 eingeschlossenen Patienten. Das Ziel der Untersuchung war es, die Effektivität einer frühen chirurgischen Therapie (innerhalb von 24h nach dem Insult) mit der initialen konservativen Therapie zu vergleichen. Hierbei wurden auch die Patienten aus der konservativen Therapiegruppe nicht ausgeschlossen, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt eine chirurgische Therapie erfolgte. Bei 77% der chirurgisch behandelten Patienten wurde eine Kraniotomie durchgeführt, in den anderen Fällen erfolgte die Entfernung des Hämatoms durch endoskopische oder stereotaktische Verfahren. Die Wahl der Operationsmethode wurde in dieser Studie den behandelnden Ärzten freigestellt. Insgesamt erbrachte die frühe chirurgische Therapie keinen signifikanten Vorteil: 26% der initial operierten Patienten zeigten ein gutes klinisches Ergebnis nach 6 Monaten, in der initial konservativ behandelten Gruppe waren es 24%. Allerdings ist zu bemerken, dass Patienten, bei denen eine Kraniotomie durchgeführt wurde, die Tendenz zu besserem Langzeitverlauf hatten im Vergleich zu anderen chirurgischen Therapieverfahren. Ebenso zeigten Patienten mit oberflächlichen Hämatomen (<1 cm vom Cortex entfernt) eine Tendenz zu besserem klinischen Ergebnis nach chirurgischer Therapie, bedingt durch die geringere Traumatisierung der oberhalb der Blutung gelegenen Hirnstrukturen durch den operativen Zugang.

1.4.3.2 *Kleinere randomisierte Studien*

Die kleineren randomisierten Studien von Morgenstern et al.⁸⁷ und Zuccarello et al.¹⁴⁷ untersuchten den Einfluss des Zeitpunktes der chirurgischen Intervention auf das klinische Ergebnis.

- Bei Morgenstern et al. war es das Ziel, in weniger als 12 Stunden nach dem Insult zu therapieren. Der Unterschied in der Mortalität nach sechs Monaten zwischen den beiden Gruppen (Kraniotomie oder konservative Therapie) erwies sich als nicht signifikant, außerdem waren die beiden Gruppen nicht homogen in Bezug auf die Lokalisation der Blutungen.
- Bei Zuccarello et al. sollte die chirurgische Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Insult einsetzen. Allerdings wurden in dieser Studie zwei unterschiedliche operative Therapieverfahren im Vergleich zur konservativen Therapie durchgeführt: Bei großen intrakraniellen Blutungen, die sich bis zum Kortex ausdehnten, wurde eine Kraniotomie durchgeführt, bei tief subkortikal gelegenen Hämatomen erfolgte eine Lyse mit Urokinase und nachfolgende stereotaktische Aspiration. Allerdings konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden.
- Bei Chen et al.²¹ wurden konservative und chirurgische Therapien verglichen, wobei in der Gruppe der chirurgisch therapierten Patienten sowohl konventionelle Kraniotomie, stereotaktische Aspiration oder Drainage des Hämatoms durchgeführt wurden. Hierbei zeigte die chirurgisch therapierte Patientengruppe einen Trend zu schlechteren klinischen Langzeitergebnissen im Sinne von Tod oder Pflegebedürftigkeit. Nach einem Monat zeigte die konservativ behandelte Gruppe sogar einen signifikant höheren Anteil an klinisch guten Verläufen. Zu beachten ist, dass die Gruppen trotz Randomisierung nicht homogen waren und außerdem zerebelläre Blutungen mit eingeschlossen wurden.

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 1997¹⁰¹ kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Kraniotomie das Risiko für Tod und schlechtes klinisches Ergebnis erhöht und betonten die Relevanz klinischer Studien in Hinblick auf minimalinvasive Verfahren. In diese Metaanalyse wurden allerdings nur die Studien von Auer, Batjer, Juvela und McKissock eingeschlossen^{6,8,51,80}. Drei Jahre später wurde eine erneute Meta-Analyse veröffentlicht²⁹, in der nur die neueren klinischen Studien nach Einführung des CTs in die Routinediagnostik eingeschlossen wurden, die außerdem ausgeglichen randomisiert erschienen. Hier konnte gezeigt werden, dass durch chirurgische Therapie das Risiko für Tod und schlechtes neurologisches Outcome verringert werden konnte. Die Autoren führten dies auch auf die Verbesserung der operativen Möglichkeiten und der perioperativen intensivmedizinischen Versorgung der letzten Jahre zurück.

1.5 t-PA zur Lyse intrazerebraler Blutungen

Durch alleinige stereotaktische Aspiration reduziert sich das Hämatomvolumen signifikant weniger deutlich als in Kombination mit fibrinolytischen Substanzen^{7,26,43,78,83}. In in-vitro-Experimenten war rt-PA dabei allen anderen Substanzen überlegen⁶⁰.

Im Jahre 1987 wurde rt-PA erstmals zur Lyse einer intrakraniellen Blutung eingesetzt⁶⁰. Das Gehirn der Versuchstiere zeigte weder allergischen Reaktionen auf das rt-PA, noch kam es zu weiteren intrazerebralen Blutungen. Bei einer experimentellen Studie im Jahre 1990 von Ebina et al.²⁷ zeigte sich, dass die intrathekale Gabe von rt-PA weder zu einer toxischen Schädigung noch zu einer reaktiven Zellinfiltration im Gehirn der Versuchstiere führte. In den folgenden Jahren wurde rt-PA vor allem zur Lyse intraventrikulärer Blutungen^{31,78,109} und zur Prävention von Vasospasmen nach SAB eingesetzt^{32,34,96,143}. Die Eigenschaften des rt-PA sind jedoch vielseitiger als ursprünglich angenommen.

1.5.1 Eigenschaften des t-PA

Die physiologische Fibrinolyse wird fast ausschließlich von t-PA durch dessen Freisetzung aus Endothelzellen verursacht⁷⁵. Dabei ist die Aktivierung von Plasminogen, das an einen Thrombus gebunden ist, deutlich stärker als die Aktivierung von freiem Plasminogen. t-PA hat neben seiner Plasminogen-aktivierenden Eigenschaft eine hohe Affinität zum Fibrin. Da Plasminogen während des Ablaufs der Gerinnungskaskade auch an Fibrin gebunden wird, kommt es lokal am Thrombus zu einer verstärkten Konversion von Plasminogen zu Plasmin⁹⁹. Aktiviertes Plasmin wiederum spaltet dann Fibrin und Fibrinogen in Fibrin- und Fibrinogen-Spaltprodukte^{75,76}. t-PA zeigt eine höhere Fibrinaffinität als Streptokinase und eine weitaus kürzere Halbwertszeit als Streptokinase oder Urokinase. Allergische oder antigene Effekte, wie sie bei Streptokinase vorkommen, konnten nicht beobachtet werden.

t-PA hat jedoch weitaus umfassendere Funktionen als ursprünglich angenommen. Während man früher davon ausging, dass t-PA tatsächlich nur eine Rolle in der Hämostase spielt, hat man heute die Expression von t-PA in anderen Geweben festgestellt, die keinen Anteil an der Hämostase haben. Und so zeigte sich, dass t-PA schon während der Embryogenese in Zellen neuronalen Ursprungs gebildet wird¹⁹ und im Gehirn ausgewachsener Mäuse fast ubiquitär freigesetzt wird. Anderson et al. zeigten 1991⁴, dass die Injektion von Glutamat-Agonisten (Exzitotoxin) in das Gehirn gesunder Mäuse zur Zerstörung des neuronalen Gewebes führte, während Mäuse, die t-PA-defizient waren, nur minimale Schäden entwickelten. So wurde davon ausgegangen, dass das im Gehirn selbst gebildete t-PA eine Schlüsselrolle beim neuronalen Zelluntergang spielt. Des weiteren konnten Siao und Tsirka 2002 zeigen¹¹⁷, dass t-PA als Cytokin fungieren kann und nach Ausschüttung aus Neuronen oder Mikroglia zur Aktivierung der Mikroglia führt. Die gleiche

Forscherguppe veröffentlichte 2003 eine Studie¹¹⁶, in der sie nachweisen konnten, dass t-PA aus Neuronen und t-PA aus Mikroglia unterschiedliche Funktionen haben im Verlauf des Nervenzelluntergangs nach Injektion eines Exzitotoxins.

Mori et al. zeigten, dass t-PA-defiziente Mäuse nach einer traumatischen Hirnverletzung ein signifikant geringeres perifokales Hirnödeme entwickelten als Wildtypmäuse⁸⁸. Auch sieben Tage nach dem Trauma waren die kortikalen Läsionen bei den defizienten Mäusen signifikant geringer ausgeprägt.

Über die thrombolytischen Eigenschaften hinaus besitzt t-PA demzufolge Funktionen im Nervensystem, die bis heute nur ansatzweise erforscht sind. Unter anderem zählen dazu die Aktivierung von Mikroglia^{107,117}, der Einfluss auf die neuronale Degeneration und Apoptose¹²⁷, der Einfluss auf die Differenzierung von neuronalem Gewebe⁶⁷ und die Mitbeteiligung an chronischen und akuten Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems^{2,135}.

1.5.2 t-PA und neuronales Gewebe

Zur Lysetherapie wird der Gewebe-Plasminogen-Aktivator in seiner rekombinanten Form verwandt (rt-PA). 1996 zeigten Wagner et al, dass es nach Aspiration einer intrakraniellen Blutung nach Lyse mit rt-PA zu einer geringeren Ausbildung des perifokalen Hirnödems kam¹³⁰. Die gleiche Forschungsgruppe veröffentlichte 1999 weitere Daten, aus denen hervorging, dass nach sofortiger Lyse einer ICB mit rt-PA und anschließender Aspiration nicht nur das Hirnödeme in den ersten 24 Stunden deutlich reduziert werden konnte, sondern außerdem die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke vermindert wurde¹³¹. Somit wurde dem rt-PA eine protektive Rolle in Bezug auf die Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben. Allerdings war der Beobachtungszeitraum dieser Studien auf 24 Stunden nach dem Insult limitiert.

Wang et al.¹³⁵ zeigten 1998 in einer tierexperimentellen Studie an Wildtypmäusen und t-PA-defizienten Mäusen, dass nach Verschluss der A. cerebri media ein deutlich größerer ischämischer Hirnschaden bei den Wildtypmäusen verursacht wurde. Wenn den t-PA-depletierten Mäusen rt-PA intravenös injiziert wurde, kam es sekundär zu einer größeren Infarktzone. Dies wurde auf die Ausschüttung von Exzitotoxinen wie Glutamat durch das rt-PA zurückgeführt. Ebenso konnte von dieser Forschungsgruppe gezeigt werden¹³², dass bei t-PA-depletierten Mäusen nach Injektion von Kollagenase und der nachfolgenden ICB nach einer Woche weiterhin histologisch eine intrazerebrale Blutung nachweisbar war, während diese bei Wildtypmäusen schon drastisch in ihrer Größe abgenommen hatte. Sie schlossen daraus, dass im Gehirn gebildetes t-PA beim endogenen Abbau des Hämatoms beteiligt ist. Durch die Applikation von MIF (Macrophage-Microglia-Inhibitory-Factor) konnte die durch rt-PA mit hervorgerufene Aktivierung von Mikroglia unterdrückt werden, was in einer signifikanten Reduktion des neuronalen Schadens

deutlich wurde. Thiex et al.¹²⁵ konnten in einer experimentellen Studie ebenfalls an t-PA-depletierten Mäusen nachweisen, dass endogenes, von neuronalem Gewebe gebildetes t-PA nach einer ICB nicht die gleichen Effekte zeigt wie exogenes, zur Lyse appliziertes rt-PA. Die depletierten Mäuse zeigten in den ersten 24 h nach Induktion der Blutung mittels Kollagenase ein geringeres Ödem als die Wildtypmäuse, auch dann, wenn rt-PA appliziert wurde. Allerdings verursachte exogenes rt-PA bei beiden Versuchstiergruppen zwischen Tag 3 und Tag 7 ein verstärktes perifokales Hirnödeme und eine Aktivierung von Mikroglia. Die Autoren schlossen daraus, dass endogenes t-PA seine Wirkung nur in den ersten Stunden nach einem hämorrhagischen Insult entfaltet, während exogenes rt-PA nach dem dritten Tag ödembegünstigende Wirkungen hat.

Diesen experimentellen Untersuchungen zufolge ist die Wirkung von lokal appliziertem rt-PA auf das umgebende neuronale Gewebe fraglich. Es ergeben sich deutliche Hinweise auf schädliche Effekte, die bei der Lysetherapie einer ICB nicht erwünscht sind. Studien mit längerer Beobachtungszeit und Aussagekraft über Spätfolgen der rt-PA-Applikation waren daher von großer Wichtigkeit. An der Neurochirurgischen Klinik der RWTH Aachen wurde ein Großtiermodell entwickelt, das die Induktion einer intrazerebralen Blutung reproduzierbar erlaubt^{72,79,109,114,115}. Die Studien von Rohde et al.¹⁰⁸ und Thiex et al.¹²⁴ stellen die Grundlage für diese Doktorarbeit dar. Hierbei wurden rt-PA-behandelte Tiere einer Kontrollgruppe mit unbehandelter ICB gegenübergestellt. Das ursprüngliche Ziel der damaligen Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit des rt-PA in Bezug auf die Volumenreduktion einer ICB. Zwar zeigte sich eine deutliche Reduktion der Blutung, das verspätete Hirnödeme war jedoch ausgeprägter als in der Kontrollgruppe ohne Lysetherapie. Die Zunahme des perifokalen Ödems trat trotz des minimalinvasiven Charakters der operativen Maßnahme ein. Somit stellte sich die Frage, ob durch die operative Entfernung der ICB ohne die Anwendung von potentiell neurotoxischen Substanzen das perifokale Hirnödeme verringert werden kann.

1.6 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit werden die Tiere, bei denen das Hämatom über eine Kraniotomie operativ ausgeräumt wurde, den Gruppen von Tieren ohne Behandlung und nach Lysetherapie aus der vorangegangenen Studie von Rohde et al.¹⁰⁸ und Thiex et al.¹²⁴ gegenübergestellt. Das Ziel ist es, die Ausprägung und den zeitlichen Verlauf des begleitenden perifokalen Hirnödems zu quantifizieren. Die Effektivität der Hämatomreduktion wird im Rahmen einer anderen Dissertation behandelt und hier nicht weiter ausgeführt⁵⁰. Außerdem werden zur Demonstration des Volumen- und Masseneffektes einer intrakraniellen Blutung Tiere einer alleinigen

Einleitung

Ballondilatation im Frontalhirn unterzogen. Diese Kontrollgruppe gibt Aufschluss über das Trauma des Ballons, das seinerseits zu einem Hirnödem führen kann.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob die operative Ausräumung der Blutung trotz der höheren Invasivität der lokalen Fibrinolyse durch rt-PA aufgrund ihres ödembegünstigenden Effektes überlegen ist.

2. Material und Methoden

2.1 Tiermodell

Für die Versuche wurden 18 männliche, kastrierte Schweine der deutschen Landrasse mit einem Alter zwischen 12 und 14 Wochen und einem Gewicht von 30 bis 35 kg verwendet.

In dieser Arbeit wurden zwei Gruppen von Tieren gebildet, deren Zuteilung nach dem Zufallsprinzip erfolgte:

In der Ballongruppe wurde zur Bestimmung des Masseneffektes lediglich ein Ballon im rechten frontalen Marklager dilatiert, in der Verumgruppe wurde über ein Rickham-Reservoir Blut injiziert und nach MRT-Kontrolle operativ entfernt. Erneute MRT-Kontrollen erfolgten in beiden Gruppen am 2., 4. und 10. postoperativen Tag.

2.2 Pflege und Haltung der Tiere

Die Pflege und Haltung der Tiere wurde vom Institut für Versuchstierkunde und Veterinärmedizin der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Küpper übernommen. Nach Ankunft der Tiere wurden diese mindestens sieben Tage zur Eingewöhnung in die neue Umgebung in ihren Ställen belassen. Sie wurden in ca. 16 m² großen Ställen mit Heueinstreu zu zweit gehalten, um den Tieren ausreichend Möglichkeiten zu Bewegung und Beschäftigung zu bieten. Die Umgebungstemperatur betrug 18-20°C bei einer Luftfeuchtigkeit von 40 – 50%. Die Kunstlichtbeleuchtung der Ställe wurde auf einen 12 – Stunden – Rhythmus eingestellt, um einen regelmäßigen Wach-Schlaf-Rhythmus der Tiere zu gewährleisten. Die Fütterung der Tiere wurde mit dem so genannten „Alleinfutter für Masttiere EM90“ der Firma Muskator vorgenommen, wobei pro Tag in Abhängigkeit von Größe und Gewicht des Tieres ca. 1600 g des Futters auf 2 Mahlzeiten verteilt verfüttert wurden. Zusätzlich hatten die Schweine unbegrenzt Zugang zu einer Wassertränke. Vor den Operationen und vor den MRT-Kontrollen, bei denen eine Vollnarkose der Tiere notwendig war, wurde eine Nahrungskarenz von mindestens zwölf Stunden eingehalten, die Tiere hatten jedoch weiterhin Zugang zu den Wassertränken.

2.3 Operation

2.3.1 Prämedikation

Zur Prämedikation der Tiere wurden Atropin (0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht, Atropium sulfuricum solutum 1% der Firma WDT, Hannover) und Azaperon (7-10 mg/kg Körpergewicht, Stresnil® der Firma Janssen) in die Nackenmuskulatur der Tiere injiziert. Nach einer Wartezeit von ungefähr 15 Minuten erhielten die Tiere Ketamin (10-15 mg/kg Körpergewicht, Ketamin 10%, SANOFI, CEVA GmbH, Düsseldorf) intramuskulär.

2.3.2 Narkoseführung

Nach weiteren 15 Minuten Wartezeit wurde den Tieren ein intravenöser Zugang in eine Ohrrendvene gelegt, über den ein Barbiturat (15-20 mg/kg Körpergewicht, Narcoren[®], Rhone Merieux GmbH, Lampheim) appliziert wurde. Um Venenwandreizungen und Nekrosen an den Ohren zu verhindern, wurde das Barbiturat in einer 1:1-Verdünnung mit isotonomischer Kochsalzlösung verabreicht.

Zur Intubation wurden Trachealtuben der Firma Mullinckrodt mit einem Innendurchmesser von 6,5 bis 7 mm verwendet, die mit Hilfe eines für Schweine geeigneten Laryngoskopes eingebracht wurden. Sowohl Tubus mit Führungsstab als auch Laryngoskop und Rachenschleimhaut des Tieres wurden mit einem Lokalanästhetikum (Xylocain[®] Pumpspray der Firma Astra GmbH, Wesel) besprüht, um einerseits Laryngospasmen zu verhindern und andererseits durch die Gleitwirkung des Sprays die Intubation zu erleichtern. Die Beatmung erfolgte mit einem Beatmungsgerät der Firma Engström mit einem Frischgasgemisch aus 70% Lachgas und 30% Sauerstoff bei einer Atemfrequenz von 12 bis 15 pro Minute und einem Atemzugvolumen von 0,35 bis 0,5 l. Während der gesamten Operationsdauer wurden Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz mit Hilfe eines Pulsoxymeters der Firma SiMed überwacht und protokolliert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde intermittierend verdünntes Barbiturat intravenös verabreicht.

2.3.3 Operativer Eingriff

Nach einer sorgfältigen Rasur und Desinfektion mit Betaisodonalösung wurde das Operationsgebiet steril abgedeckt. Die mediane Längsinzision erstreckte sich über 6 cm oberhalb des Os frontale. Nach dem Einsatz von Wundspreizern und der Darstellung des Periostes wurde dieses vorsichtig vom Schädelknochen abgehoben.

Nachfolgend wurden sowohl Sagittal- als auch Koronarnaht dargestellt und an diesen orientierend die Bohrlochtrepanation vorgenommen. Zur Anlage einer ICP-Sonde (Codman) wurde auf Niveau der Koronarnaht, 0,6 cm rechts paramedian eine Bohrlochtrepanation durchgeführt. Nachfolgend wurde ein 3 mm-Bohrloch 1,7 cm vor der Koronarnaht, 0,6 cm rechts paramedian gebohrt und die Dura mater per Stichinzision perforiert.

ABBILDUNG 3: FREILEGUNG DES SCHÄDELKNOCHENS, PRÄPARATION DES PERIOSTES

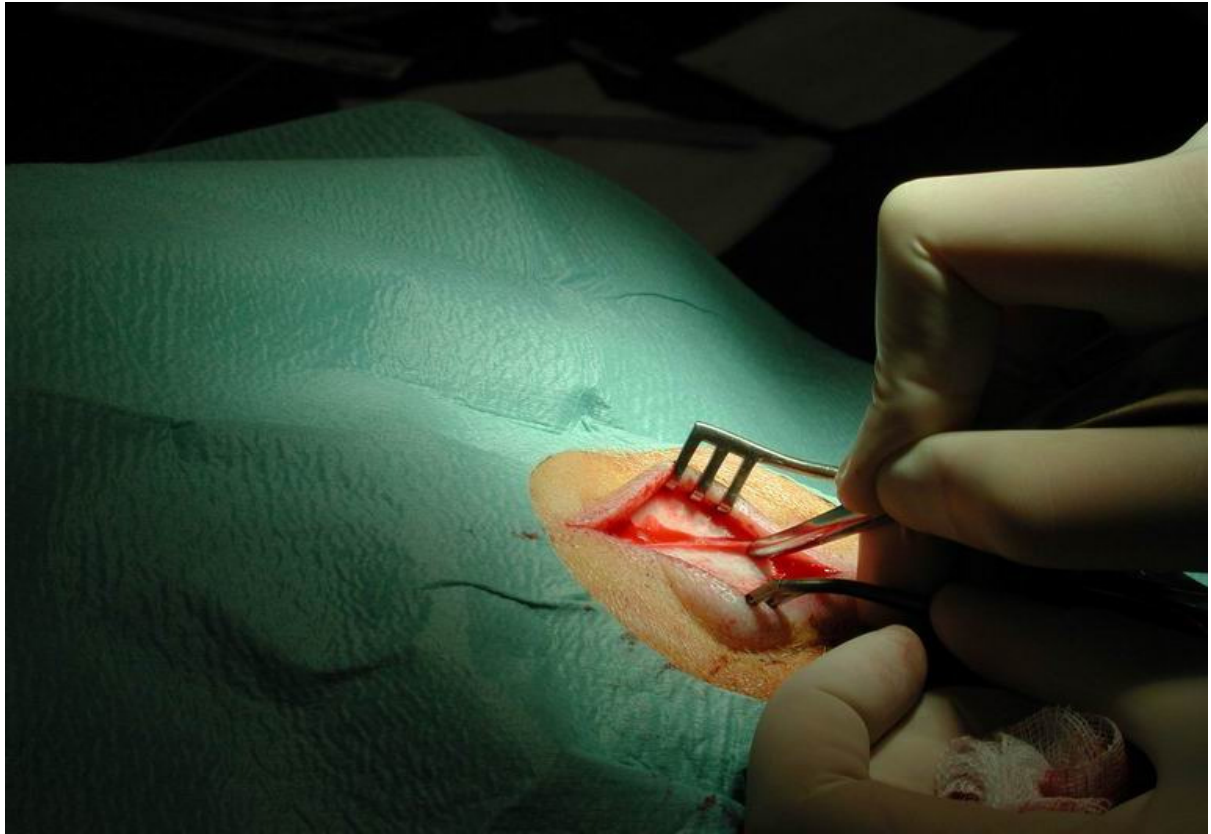


ABBILDUNG 4: MARKIERUNG DER BOHRLOCHTREPANATION

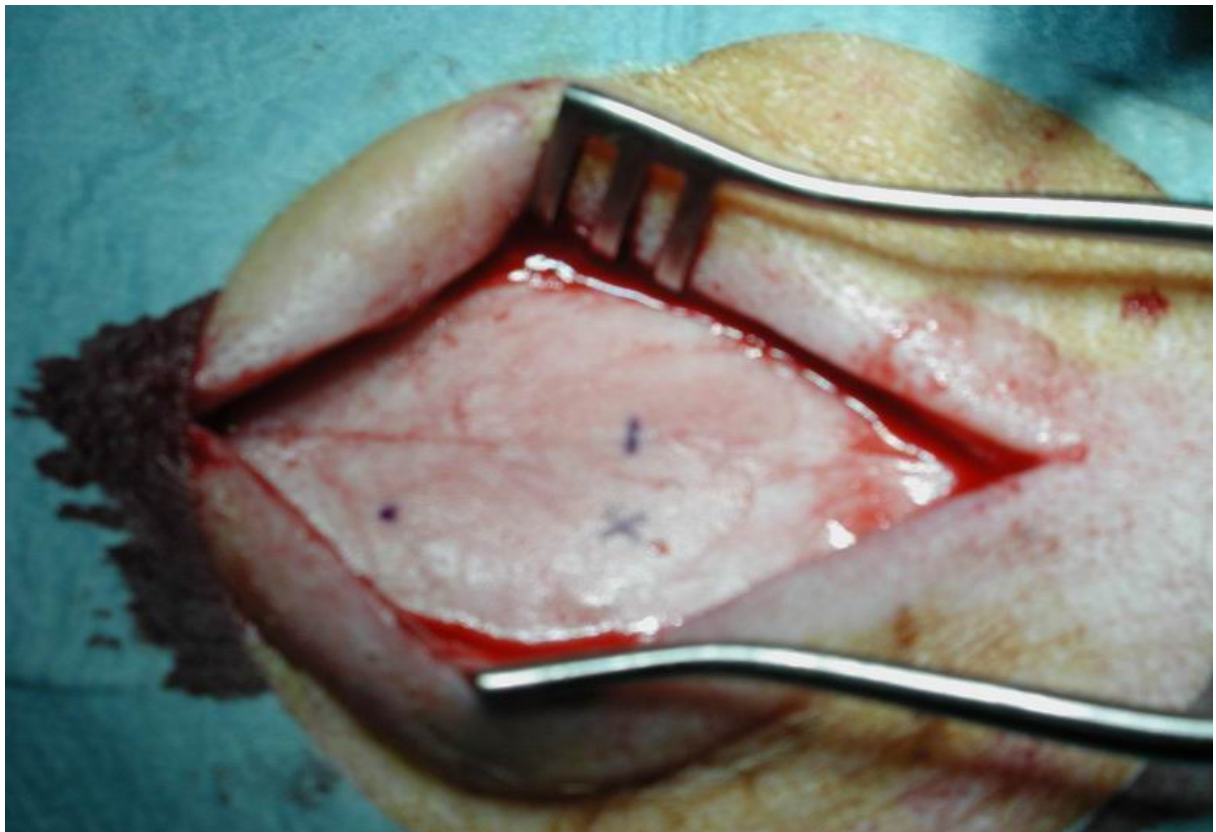
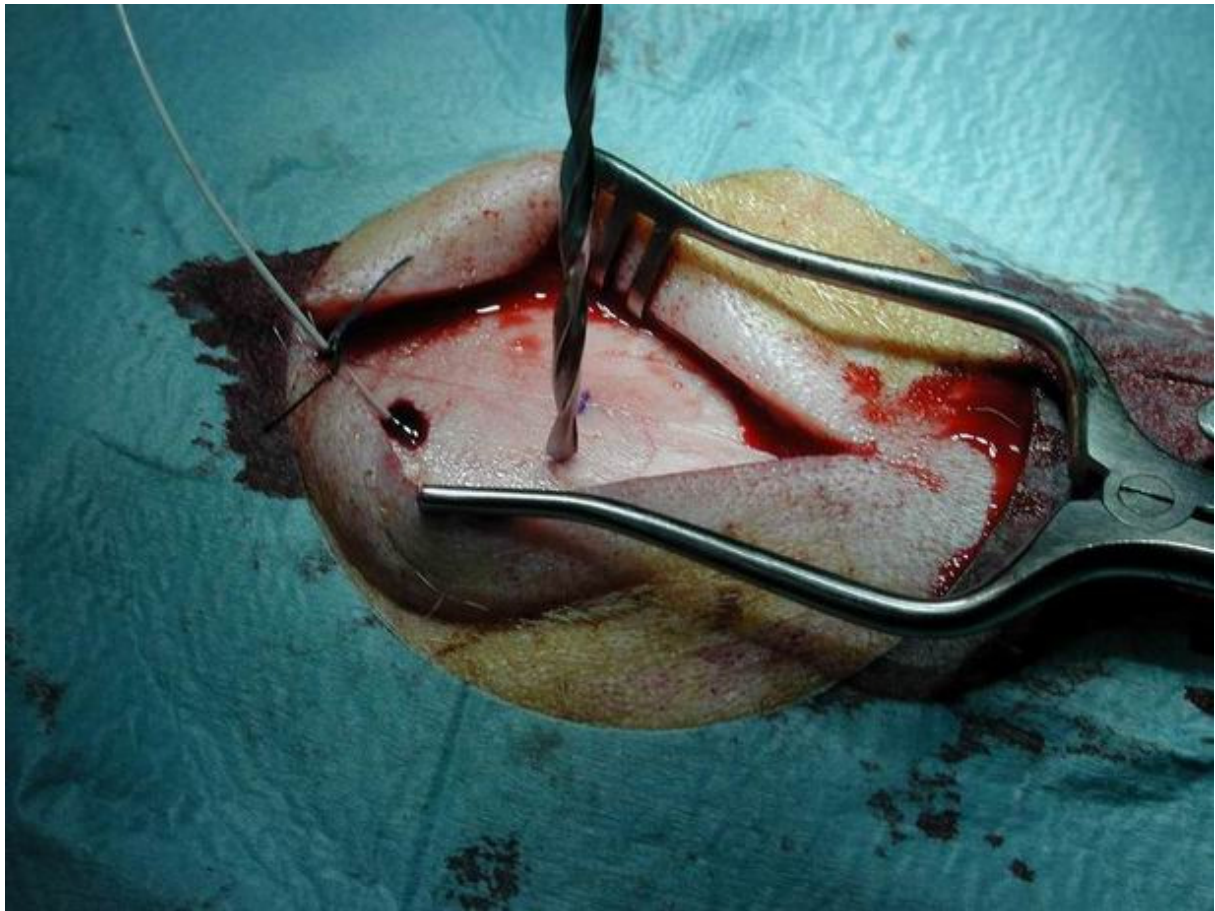


ABBILDUNG 5: TREPANATION



Zur Formierung einer Höhle im rechten frontalen Marklager der Versuchstiere wurde ein Ballonkatheter (Embolektoball® der Firma Vygon) mit einem Volumen von 3 ml durch den Bohrkanal ca. 1,5 cm tief eingeführt. In situ wurde der Ballon des Katheters insgesamt drei Mal für jeweils 2 Sekunden insuffliert. Bei den Tieren, die zur Simulation des alleinigen Volumeneffekt untersucht wurden (n=11), endete hiermit der Eingriff. Nach Entfernung des Ballonkatheters wurde das Bohrloch mit Knochenwachs (Tabotamp®, Firma Ethicon GmbH, Norderstedt) verschlossen. Es folgte die Hautnaht mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial und das Auftragen eines Sprühverbandes.

Bei den verbleibenden Tieren wurde nach Ballondilatation eine Rickham-Kapsel subgaleal eingesetzt, deren 1,2 cm langer angeschlossener Katheter durch das Bohrloch geschoben wurde und dessen Spitze in der präformierten Höhle zu liegen kam. Das Reservoir der Kapsel wurde mit 1 ml autologem Blut, das aus einer Ohrrendvene entnommen wurde, aufgefüllt. Nach drei Minuten Wartezeit, in der es zur Gerinnung des injizierten Blutes gekommen war, wurden in Abhängigkeit vom ICP (Zielwert <40 mmHg) 3,5 bis 7 ml Blute nachinjiziert (im Mittel 5 ml).

Abschließend wurde die ICP-Sonde entfernt und die Wunde verschlossen, wobei die Rickham-Kapsel subgaleal belassen wurde.

ABBILDUNG 6: INJEKTION DES AUTOLOGEN BLUTES IN DIE RICKHAM-KAPSEL



Nach den MRT-Aufnahmen wurde bei 7 Tieren die Hautnaht wieder eröffnet, die Rickham-Kapsel entfernt und mit einer Diamantfräse das Bohrloch der Trepanation weiter eröffnet. Die darunterliegende Dura mater wurde kreuzförmig eröffnet und ihre Ränder koaguliert. Nachfolgend wurde ein Sauger mit einem Durchmesser von 2 mm durch den Stichkanal eingeführt und das Koagel abgesaugt. Sollte das Einführen des Saugers durch den Stichkanal nicht gelingen, wurde die Arachnoidea des Gehirns bipolar koaguliert und somit durch eine kortikale Inzision ein größerer Zugang geschaffen. Nach Absaugen des Blutes wurde der Kalottendefekt mittels Knochenwachs (Tabotamp[®], Firma Ethicon GmbH, Norderstedt) verschlossen und eine erneute Hautnaht angelegt. Im Anschluss erfolgte eine erneute MRT-Kontrolle.

Als Kontrolltiere dienten die Kontrolltiere und Lysetiere aus den vorausgegangenen Versuchen von Rohde und Thies^{108,124}. Bei den Lysetieren wurde rt-PA über das Rickham-Reservoir appliziert unmittelbar nach dem initialen MRT. Die Menge an rt-PA in mg entsprach der Größe

der Blutung in cm^3 in den T2*-gewichteten Sequenzen. 20 Minuten später wurde das lysierte Hämatom vorsichtig aspiriert. Bei den Kontrolltieren wurde die Blutung nicht therapiert, sondern folgte dem spontanen Verlauf der Hämatomresorption.

2.4 MRT-Kontrollen

Im direkten Anschluss an die Operation wurden MRT-Aufnahmen durchgeführt, wobei die Tiere, die sich noch in Narkose befanden, für die Dauer des Transportes und der Aufnahmen manuell mit einem Beatmungsbeutel beatmet wurden. Als Gerät stand ein Phillips Gyroscan[®] (ACS-NT, Best, Niederlande) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla zur Verfügung. Es wurden T1-gewichtete (TR 500 ms, TE 25 ms), T2-gewichtete Turbospinecho- (TR 3000 ms, TE 120 ms, TSE-Faktor 16), T2-gewichtete Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) Turbospinecho- (FLAIR, TR 6000 ms, TE 150 ms, TI 2000 ms, TSE-Faktor 24) und T2*-gewichtete Gradienten-Echo- (TR 487 ms, TE 35 ms, flip angle 15°) Sequenzen durchgeführt. Die gleichen Sequenzen wurden auch bei den Verlaufskontrollen verwandt, die am 2., 4. und 10. postoperativen Tag durchgeführt wurden. Die Größe des Ödems wurde anhand der FLAIR-Sequenzen unter Verwendung der MRT-Software bestimmt. Die MRT-Kontrollen wurden unter Vollnarkose der Tiere durchgeführt, wobei Prämedikation und Narkoseführung nicht von der oben beschriebenen abwichen.

2.5 Tötung der Tiere und Aufbereitung der Gehirne

Nach der MRT-Kontrolle am 10. postoperativen Tag wurden die Tiere mittels einer Barbituratüberdosis eingeschläfert. Nach Entfernung der umgebenden Weichteile wurde die Schädelkalotte mit Hilfe einer Knochenfräse eröffnet und das Gehirn samt Kleinhirn in toto entnommen. Es wurde dann für mindestens 14 Tage in einer 10%igen Formalinlösung fixiert. Die entsprechenden histologischen Ergebnisse sind Gegenstand einer anderen Dissertation⁵⁰.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, Version 11.0.1 vom 15.11.2001, Copyright © SPSS Inc., 1989–2001. Alle zur statistischen Auswertung herangezogenen Werte werden hier als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich der Versuchsgruppen untereinander wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da von unabhängigen, stetigen und nicht normalverteilten Stichproben ausgegangen wurde. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

16 der 18 in dieser Studie untersuchten Tiere (Tabelle 1, Seite 35) überlebten die Eingriffe ohne funktionelles Defizit.

Eines der mittels Kraniotomie behandelten Tiere (Kraniotomie-Tier Nr. 6 in Tabelle 1) und ein Tier aus der Ballongruppe (Ballon-Tier Nr. 11 in Tabelle 1) verstarben im Beobachtungszeitraum an Komplikationen, die mit der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose zusammenhingen. Diese Tiere wurden in den statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt.

Beim Ballon-Tier Nr. 1 fehlte die 2. Kontrolle, beim Ballon-Tier Nr. 8 die finale Kontrolle, was auf technische Schwierigkeiten beim MRT zurückzuführen war. Diese Tiere wurden ebenfalls bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt.

Alle zur Auswertung gelangten Tiere werden in Tabelle 2 (Seite 36) gesammelt dargestellt.

3.1 Ödemverläufe in den einzelnen Gruppen

3.1.1 Ödemverlauf in der Ballongruppe

Die Tiere, bei denen lediglich ein Ballon im rechten Frontalhirn zur Schaffung einer präformierten Höhle dilatiert wurde ($n=8$), entwickelten unmittelbar postoperativ ein mittleres Ödemvolumen von $0,28 \pm 0,25 \text{ cm}^3$. Zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolle am 2. postoperativen Tag betrug das mittlere Ödemvolumen $1,64 \pm 0,66 \text{ cm}^3$, bei der dritten Kontrolle am 4. postoperativen Tag $1,69 \pm 0,52 \text{ cm}^3$ und bei der vierten Kontrolle am 10. postoperativen Tag $0,49 \pm 0,2 \text{ cm}^3$.

Die Zunahme des Ödemvolumens zwischen der direkt postoperativen Kontrolle und der Kontrolle am 2. postoperativen Tag war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Gleiches galt für die Abnahme des Ödems zwischen dem 4. und 10. postoperativen Tag ($p < 0,001$). Ebenso erwies sich die Veränderung des Ödems am Tag der Operation im Vergleich zum 10. postoperativen Tag als signifikant ($p < 0,02$).

ABBILDUNG 7. ÖDEMENTWICKLUNG NACH BALLONDILATATION

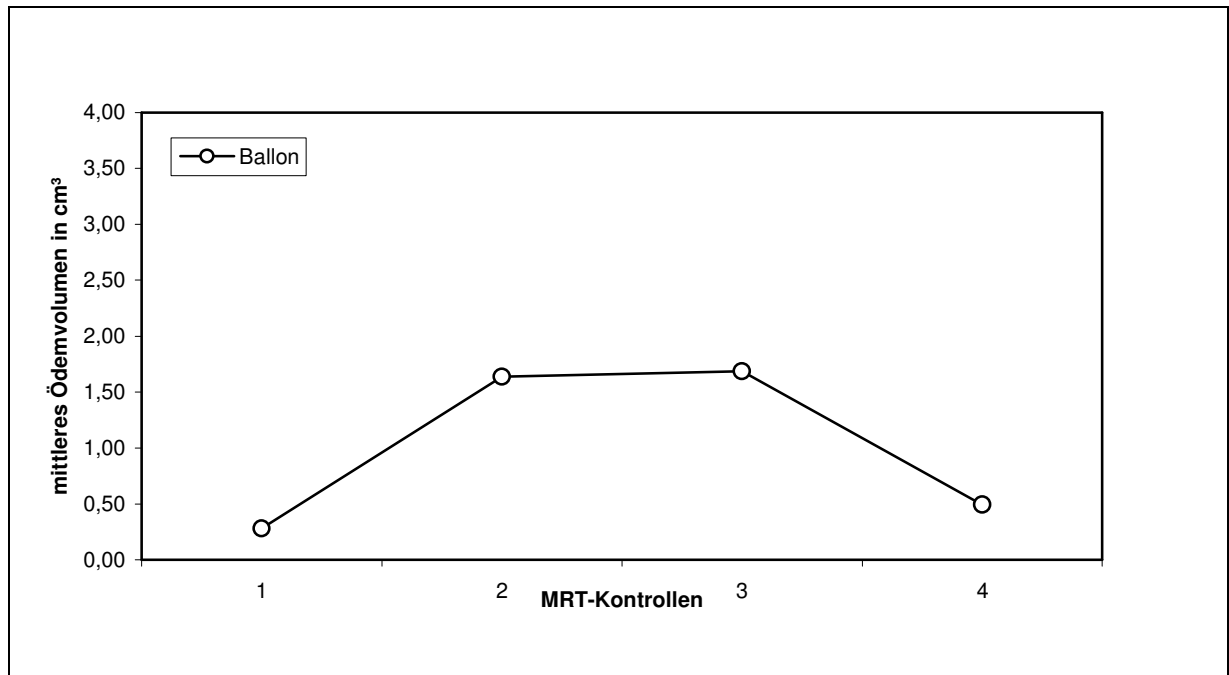
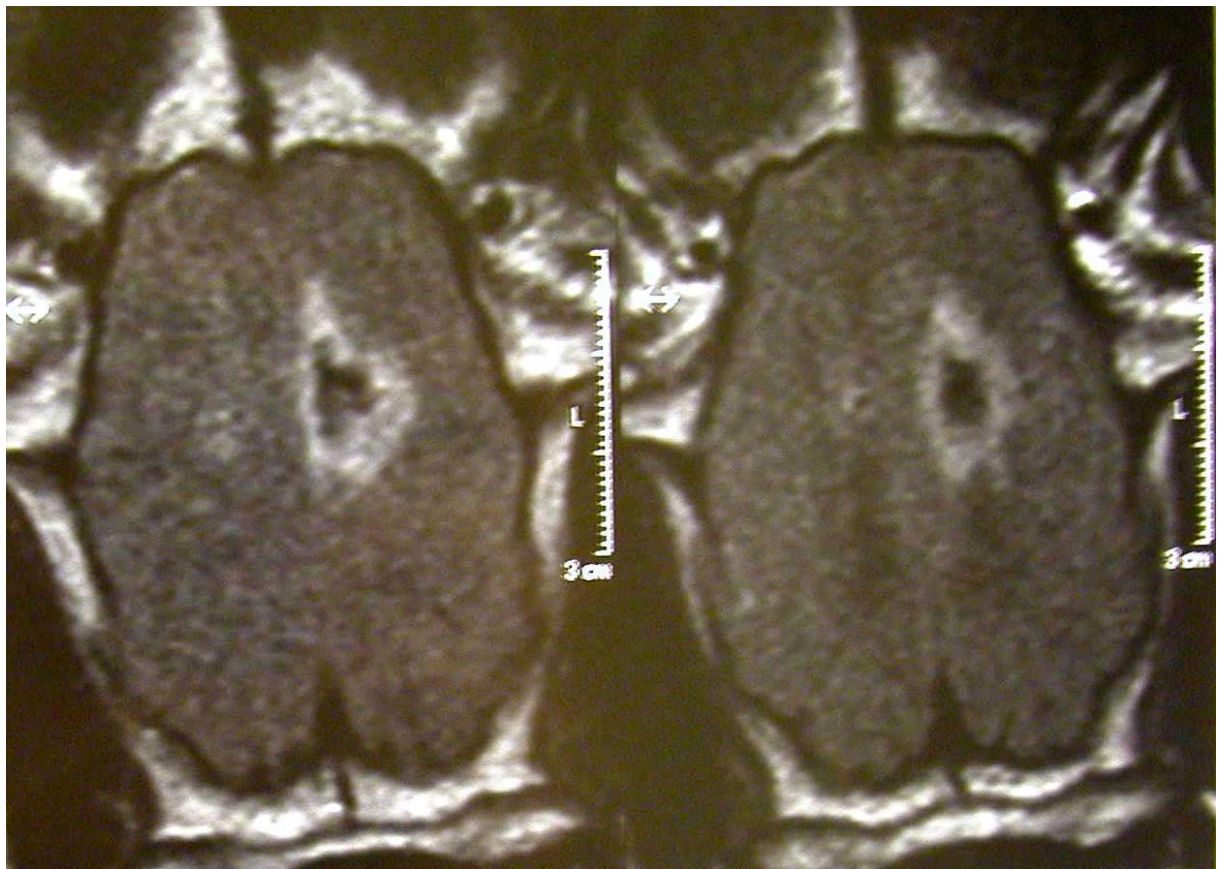


ABBILDUNG 8: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 0 IN FLAIR (TIER4); DAS ÖDEM ZEIGT SICH HIER ALS FOKALE HYPERINTENSITÄT UM DAS HYPOINTENSE AREAL DER DURCH BALLONDILATATION FORMIERTEN HÖHLE MIT GERINGEN ANTEILEN EINES HÄMATOMS



Ergebnisse

ABBILDUNG 9: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 4 IN FLAIR (TIER4); DAS ÖDEM IST WEITERHIN ALS FOKALE HYPERINTENSITÄT ERKENNBAR, DIE FORMIERTE HÖHLE IST DEUTLICH VERKLEINERT MIT ISOINTENSEN ANTEILEN EINES HÄMATOMS

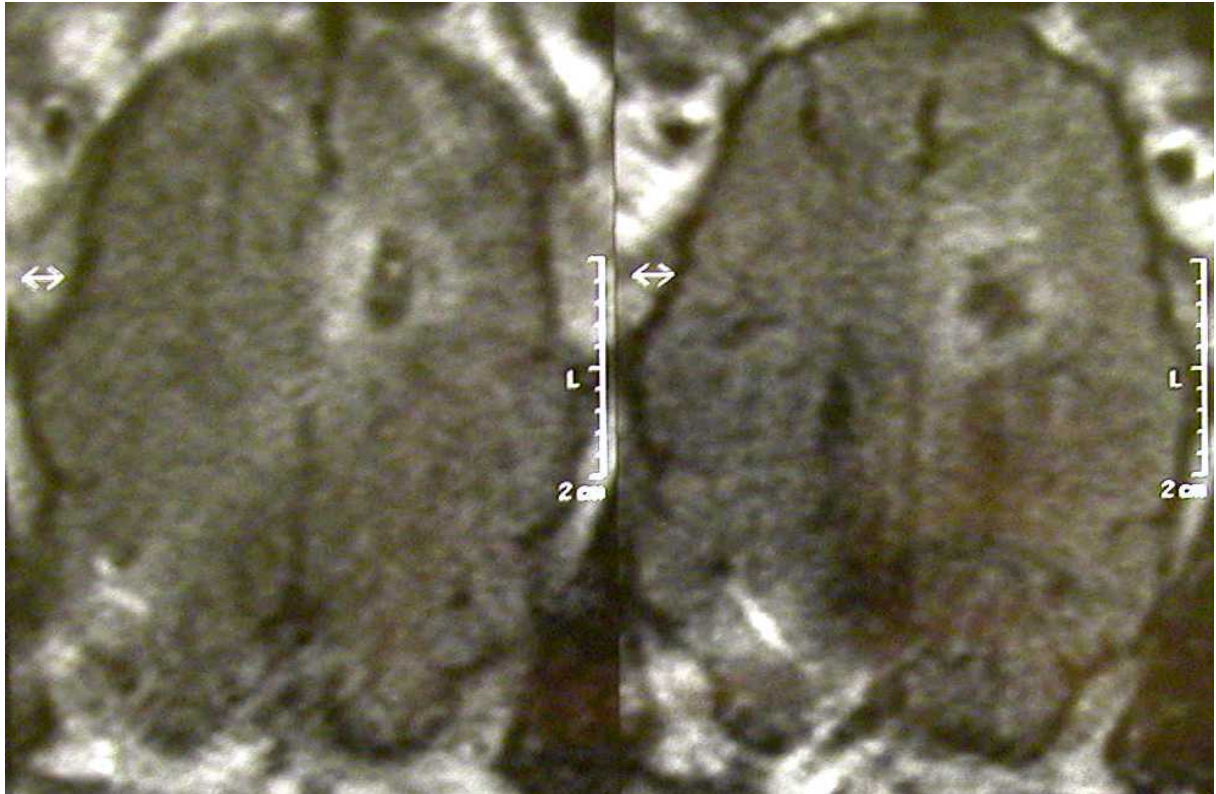
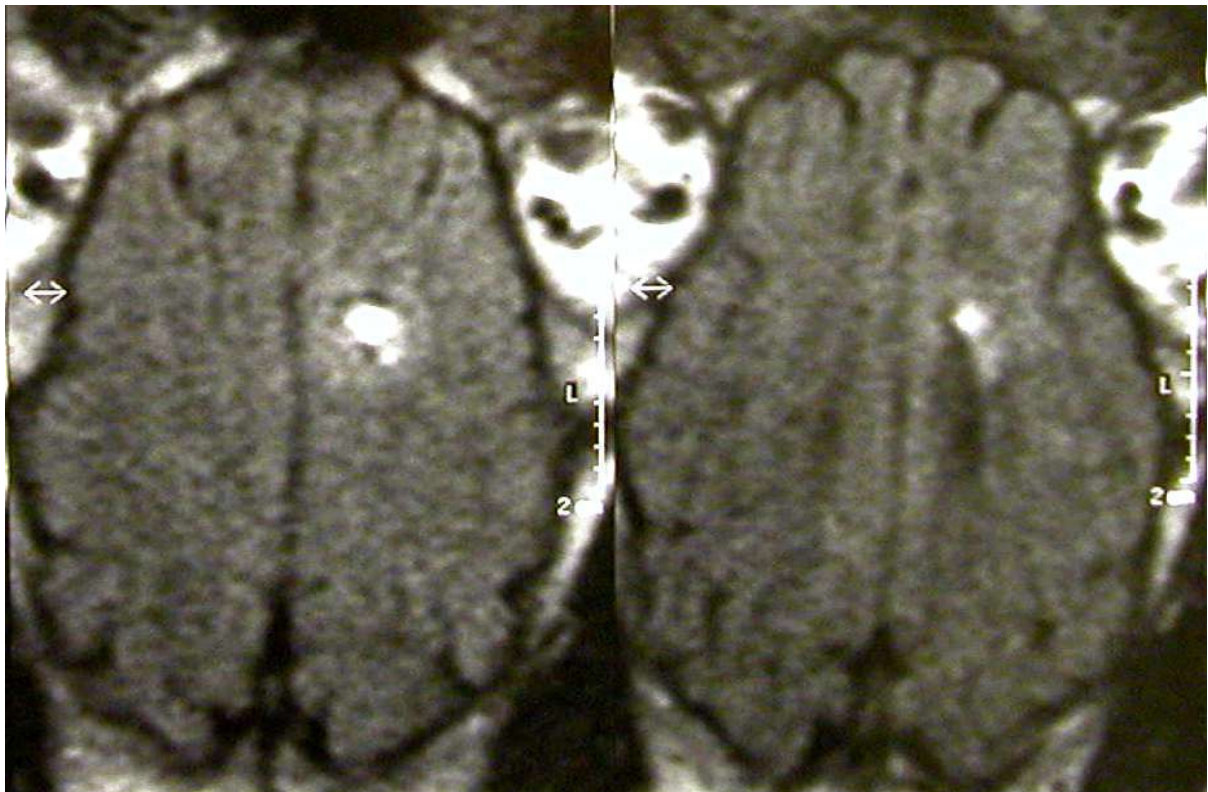


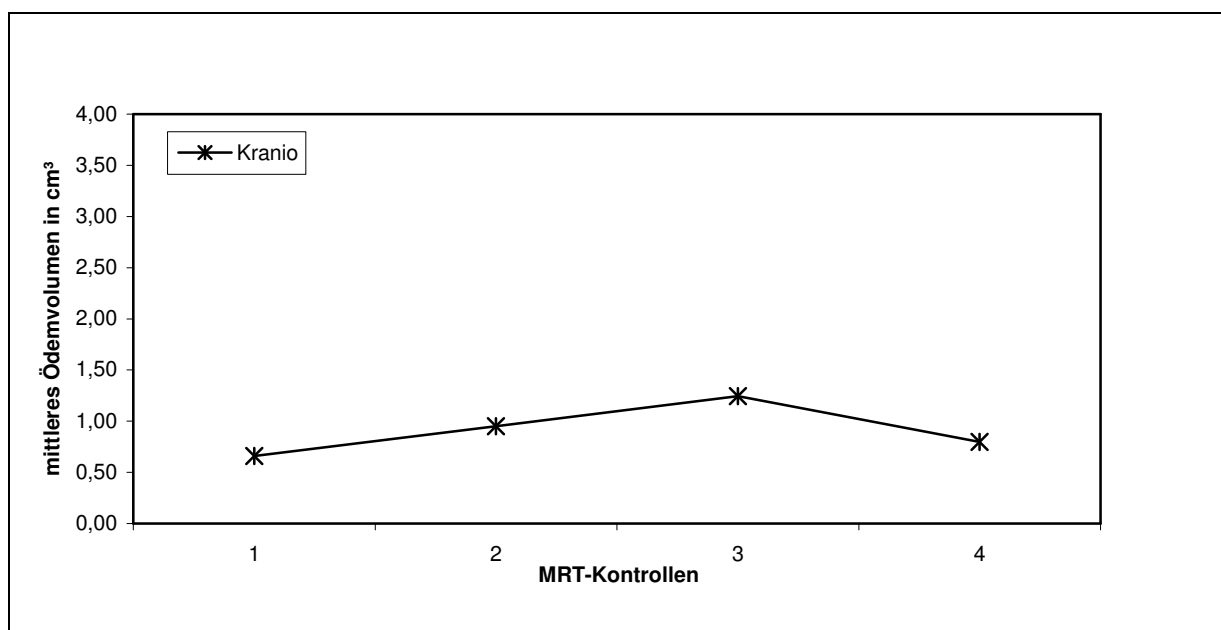
ABBILDUNG 10: ÖDEM NACH BALLONDILATATION AM TAG 10 IN FLAIR (TIER 4); DAS ÖDEM IST NUR NOCH ALS GERINGE HYPERINTENSITÄT NACHWEISBAR, HÄMATOMANTEILE STELLEN SICH NICHT MEHR DAR



3.1.2 Ödemverlauf in der Kraniotomiegruppe

Nach operativer Hämatomausräumung (n=6) betrug das mittlere Ödemvolumen unmittelbar postoperativ $0,66 \pm 0,39 \text{ cm}^3$, am 2. postoperativen Tag $0,95 \pm 0,52 \text{ cm}^3$, am 4. postoperativen Tag $1,25 \pm 0,75 \text{ cm}^3$ und am 10. postoperativen Tag betrug es $0,80 \pm 0,77 \text{ cm}^3$.

ABBILDUNG 11: ÖDEMENTWICKLUNG NACH KRANIOTOMIE



Die Veränderungen des perifokalen Hirnödems erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ($p < 0,2$ zwischen postoperativer und zweiter Kontrolle, $p < 0,23$ zwischen zweiter und dritter Kontrolle und $p < 0,38$ zwischen dritter und finaler Kontrolle). Auch von Tag 0 auf Tag 10 zeigte sich keine signifikante Veränderung des Ödemvolumens ($p < 0,69$).

ABBILDUNG 12: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 0 IN FLAIR (TIER 4); DAS ÖDEM STELLT SICH ALS HYPERINTENSITÄT DAR

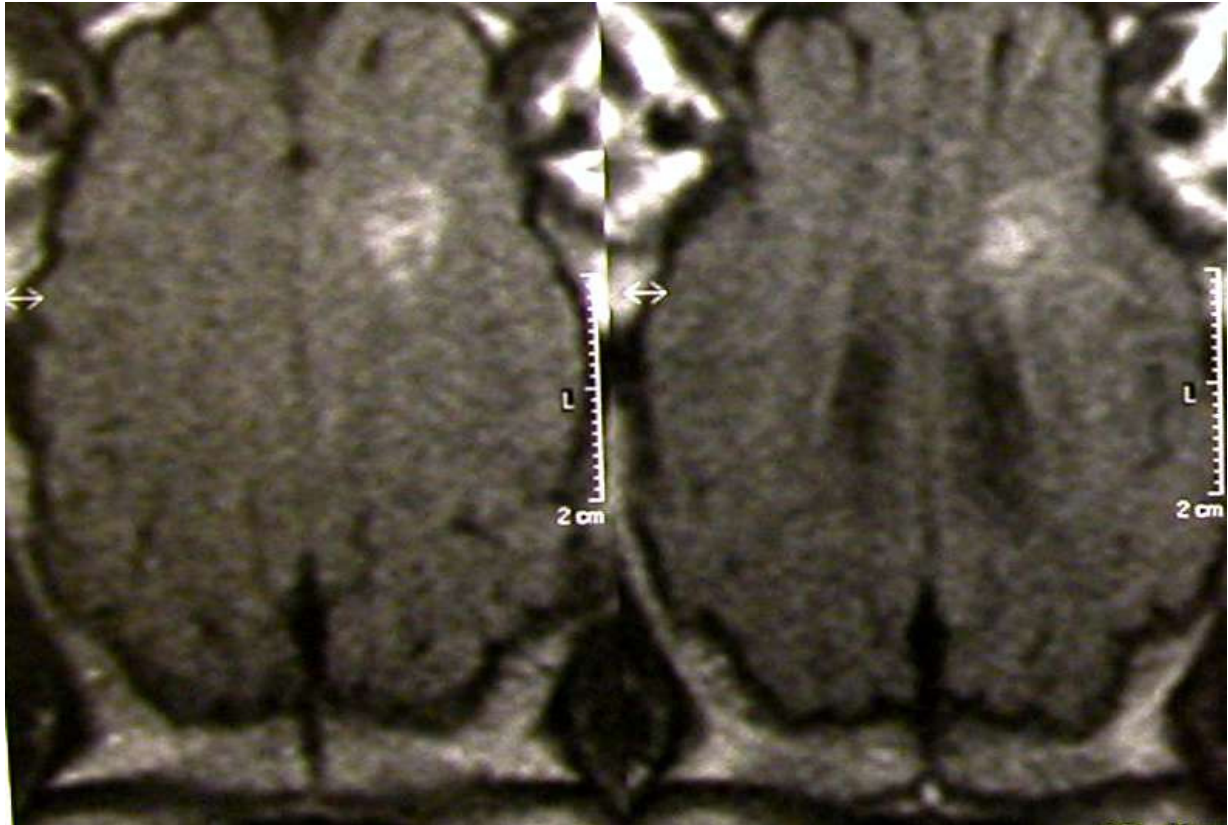


ABBILDUNG 13: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 4 IN FLAIR (TIER 4); DAS PERIFOKALE ÖDEM BLEIBT HYPERINTENS, HÄMATOMANTEILE ZENTRAL STELLEN SICH HYPOINTENS UND INHOMOGEN DAR

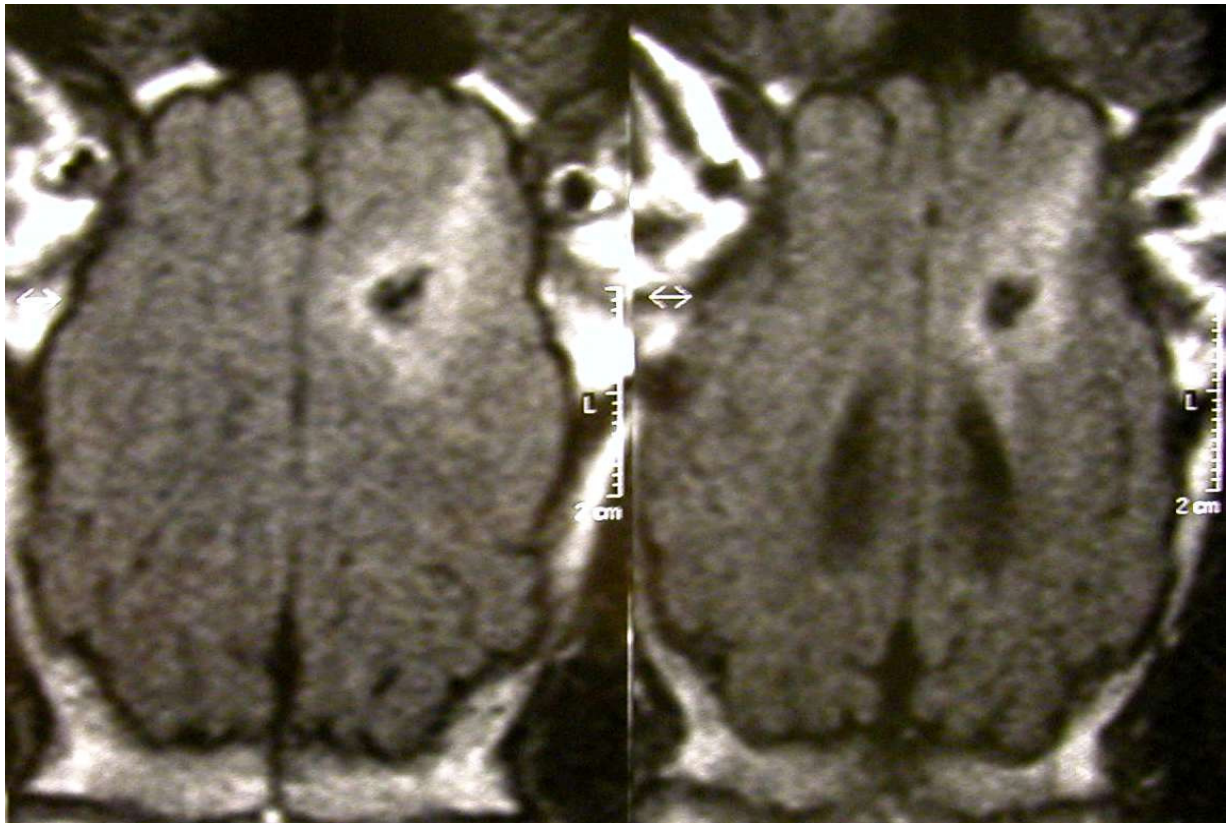
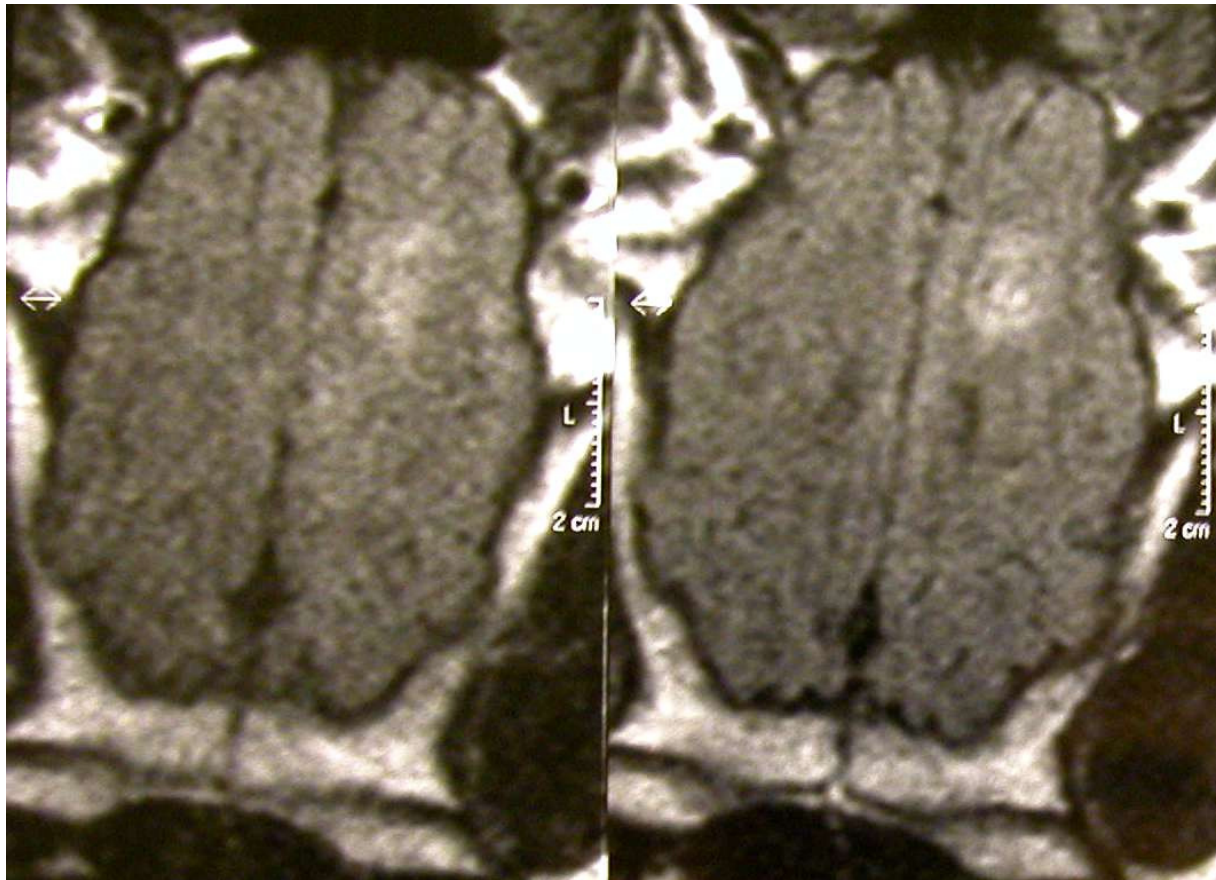


ABBILDUNG 14: ÖDEM NACH KRANIOTOMIE AM TAG 10 IN FLAIR (TIER 4); RÜCKLÄUFIGE TENDENZ DES PERIFOKALEN ÖDEMS ALS HYPERINTENSITÄT



3.1.3 Ödemverlauf bei Tieren aus vorigen Untersuchungen

Im Vergleich dazu zeigte sich bei den konservativ behandelten Tieren ($n=6$, Kontrolle in Tabelle 2, Seite 36) unmittelbar nach Induktion der Blutung ein mittleres Ödemvolumen von $1,28 \pm 0,56 \text{ cm}^3$, bei der zweiten Kontrolle von $2,36 \pm 0,87 \text{ cm}^3$, bei der dritten von $2,94 \pm 1,61 \text{ cm}^3$ und bei der vierten Kontrolle von $1,88 \pm 1,17 \text{ cm}^3$. Lediglich die Zunahme des Ödems zwischen der ersten und zweiten Kontrolle war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Selbst zwischen Tag 0 und Tag 10 erwies sich die Veränderung des Ödemvolumens als nicht signifikant ($p < 0,42$).

Die Tiere, die einer Lyse der ICB mit rt-PA und anschließender Aspiration unterzogen wurden ($n=7$, rt-PA in Tabelle 2 Seite 36), zeigten direkt postoperativ ein mittleres Ödemvolumen von $1,0 \pm 0,77 \text{ cm}^3$, bei der zweiten Kontrolle von $2,35 \pm 1,35 \text{ cm}^3$, bei der dritten Kontrolle von $2,63 \pm 0,91 \text{ cm}^3$ und bei der vierten Kontrolle von $3,91 \pm 3,64 \text{ cm}^3$. Damit ergab sich eine signifikante Zunahme des Ödemvolumens zwischen der ersten und zweiten Kontrolle ($p < 0,04$). Im weiteren Verlauf erwies sich die Ödemzunahme jeweils als statistisch nicht signifikant ($p < 0,34$ zwischen zweiter und dritter Kontrolle, $p < 0,95$ zwischen dritter und finaler Kontrolle). Bei

Betrachtung der Ödementwicklung zwischen erster und letzter Kontrolle zeigte sich eine signifikante Zunahme des Ödemvolumens ($p < 0,05$).

3.2 Vergleich der Ödemverläufe der Gruppen untereinander

3.2.1 Initiales Blutungsvolumen in den unterschiedlichen Versuchsgruppen

Nach statistischer Analyse zeigte sich hier das mittlere Hämatomvolumen vor Kraniotomie ($1,04 \pm 0,65 \text{ cm}^3$) signifikant geringer als vor Lyse mit rt-PA ($1,51 \pm 0,27 \text{ cm}^3$, $p < 0,01$). Im Vergleich mit den Kontrolltieren ($1,38 \pm 0,39 \text{ cm}^3$) konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden^{108,124}.

Am 10. Tag war das Resthämatom der Kontrollgruppe ($0,84 \pm 0,25 \text{ cm}^3$) signifikant größer als das der Kraniotomietiere ($0,22 \pm 0,14 \text{ cm}^3$, $p < 0,001$), gegenüber den mit rt-PA behandelten Tieren ($0,52 \pm 0,39$) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,12$).

Auch nach alleiniger Ballondilatation fand sich in den postoperativen MRT-Kontrollen eine Blutbeimengung, die jedoch signifikant geringer ausfiel als bei den Tieren, bei denen eine Blutung induziert wurde.

3.2.2 Ödementwicklung in der Ballongruppe im Vergleich zu den Therapiegruppen

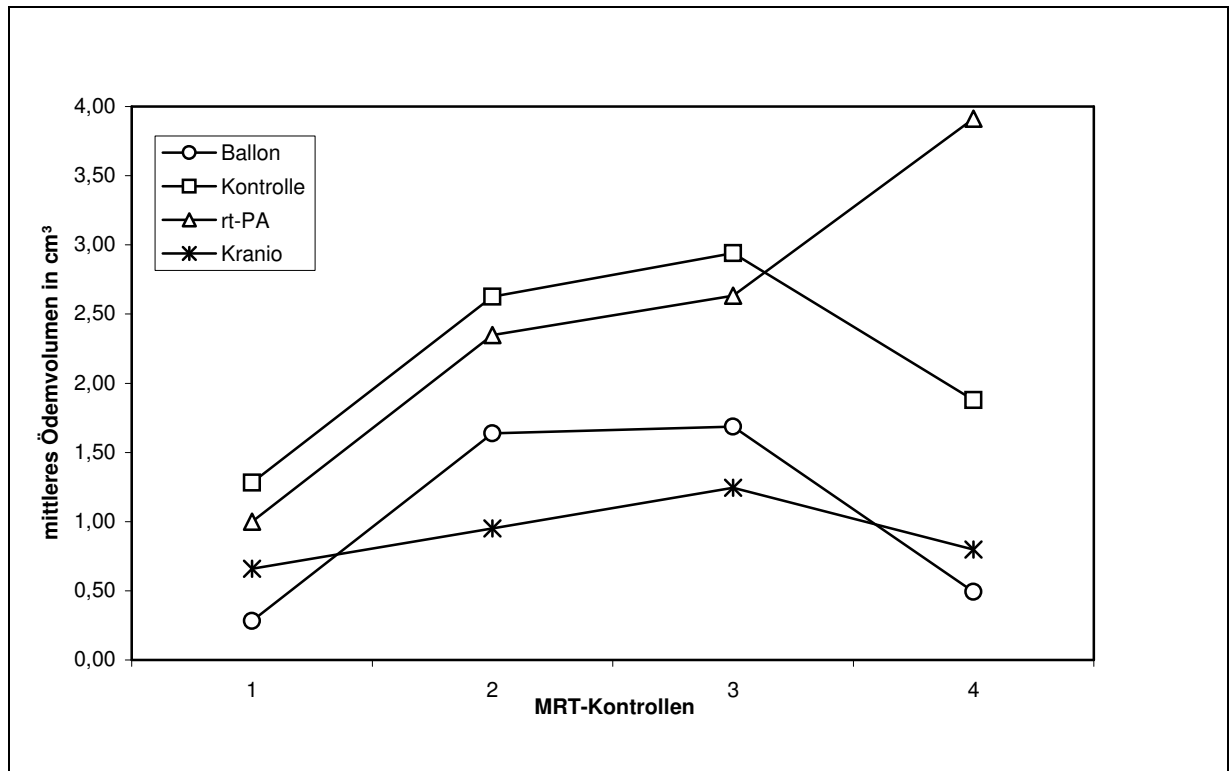
Das mittlere Ödem nach Ballondilatation zeigte am Tag 0 die geringste Ausprägung und war damit auch signifikant geringer als bei konservativ behandelter ICB ($p < 0,003$), nach Lyse mit rt-PA ($p < 0,03$) und nach Kraniotomie ($p < 0,04$).

Am Tag 2 zeigten die Tiere nach Ballondilatation ein größeres mittleres Ödem als die Tiere nach Kraniotomie, jedoch ein kleineres mittleres Ödem als die Tiere mit konservativ behandelter ICB und die Tiere nach Lyse mit rt-PA. Signifikante Unterschiede zeigten sich hier nur im Vergleich mit den Kontrolltieren ($p < 0,03$).

Am Tag 4 war nach Ballondilatation wieder ein größeres Ödem als nach Kraniotomie zu verzeichnen. Auch zu diesem Zeitpunkt war das mittlere Ödem bei den Kontrollen und den mit rt-PA behandelten Tieren größer als nach Ballondilatation. Signifikante Unterschiede zeigten sich hierbei zu den mit rt-PA behandelten Tieren ($p < 0,03$).

Bei der finalen Kontrolle an Tag 10 zeigten die Tiere nach Ballondilatation wie bei der initialen Kontrolle das geringste mittlere perifokale Ödem. Statistisch signifikante Unterschiede konnten hier zu den Kontrolltieren ($p < 0,02$) und den mit rt-PA behandelten Tieren ($p < 0,002$) festgestellt werden.

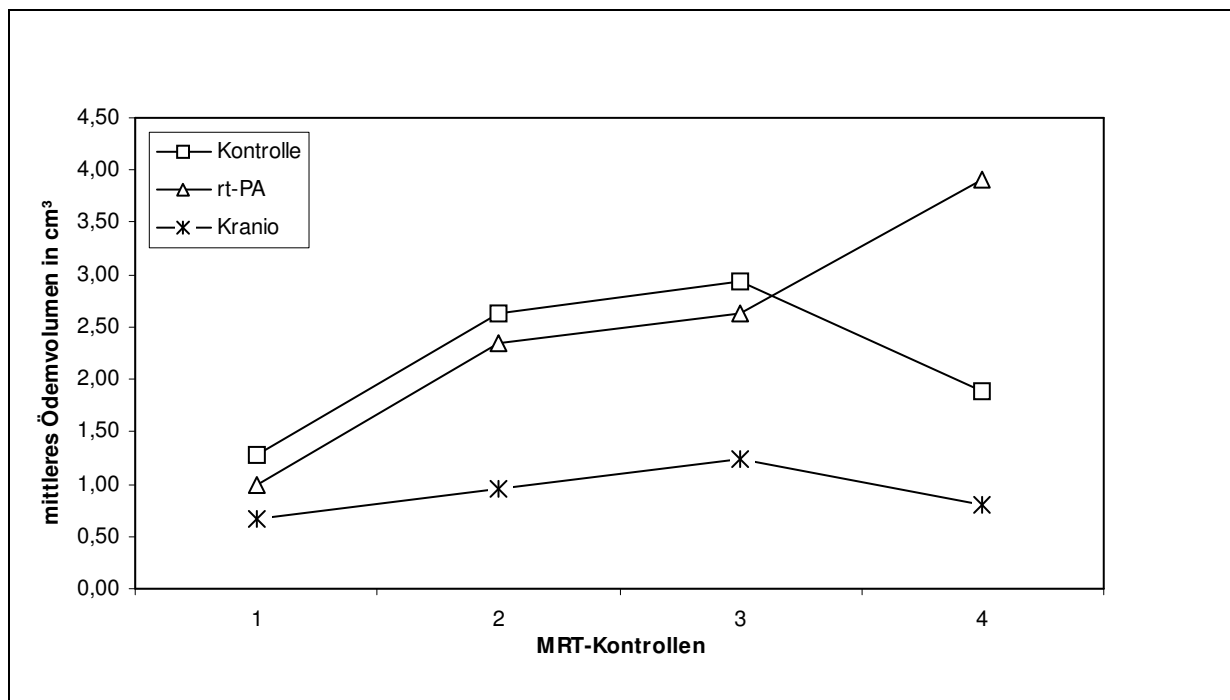
ABBILDUNG 15: ÖDEMVERLÄUFE IN ALLEN GRUPPEN



3.2.3 Ödementwicklung in der konservativ behandelten Gruppe im Vergleich zu den operierten Tieren

Die Tiere, bei denen die intrakranielle Blutung konservativ behandelt wurde, zeigten während der ersten drei Kontrollen im Mittel ein größeres perifokales Hirnödem, wobei die Größenunterschiede in Bezug zu den kraniotomierten Tieren an Tag 2 und 4 statistisch signifikant waren ($p < 0,004$ am 2. postoperativen Tag und $p < 0,03$ am 4. postoperativen Tag). In Bezug zu den Tieren, bei denen die Blutung vor Aspiration lysiert worden war, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,57$ unmittelbar postoperativ, $p < 0,67$ am 2. postoperativen Tag und $p < 1,0$ am 4. postoperativen Tag).

ABBILDUNG 16: ÖDEMVERLÄUFE DER GRUPPEN MIT ICB

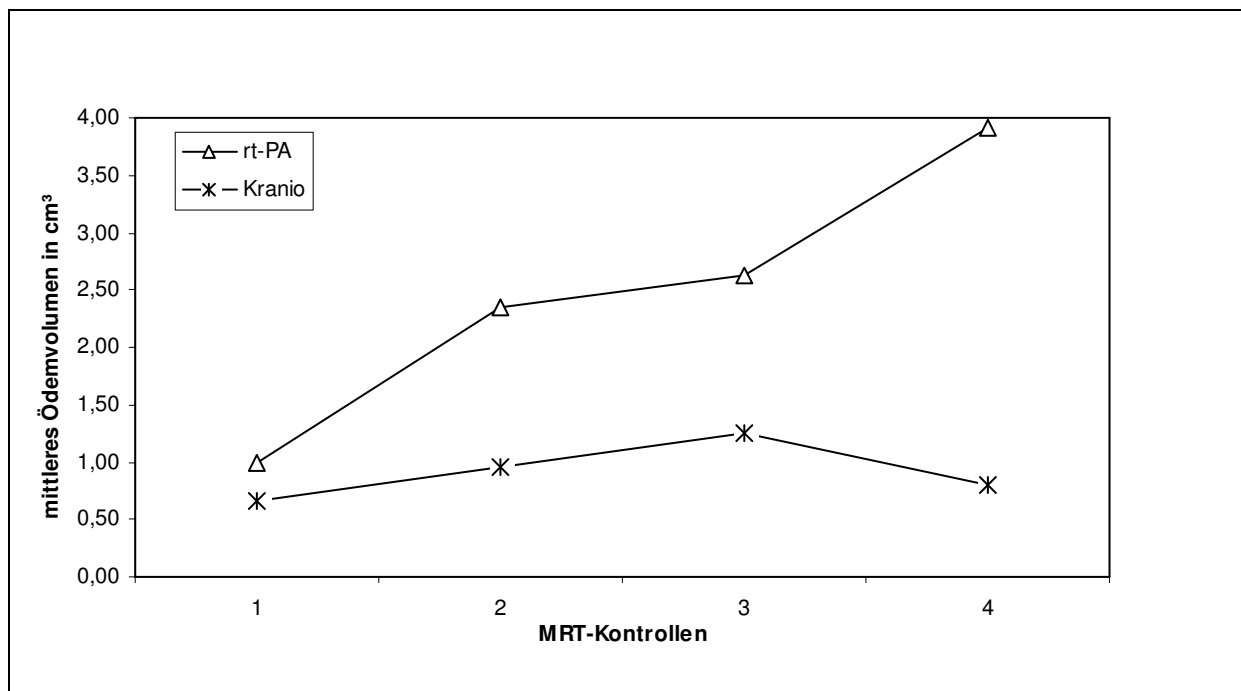


Am Tag 10 war das perifokale Hirnödeme bei konservativ behandelter ICB geringer als nach Lyse mit rt-PA und anschließender Aspiration. Dieser Größenunterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p < 0,67$ am 10. postoperativen Tag). Das Ödem nach Kraniotomie war am Tag 10 am geringsten ausgeprägt, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zur konservativ behandelten ICB ($p < 0,11$ am 10. postoperativen Tag).

3.2.4 Vergleich der operierten Tiere untereinander

Beim Vergleich der operativen Therapien untereinander zeigt sich, dass die Ödementwicklung bei mit rt-PA behandelten Tieren in allen Kontrollen stärker ausgeprägt war als bei den Tieren, die einer Kraniotomie unterzogen wurden. Direkt postoperativ war dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant zu bewerten ($p < 0,39$). In den darauf folgenden Kontrollen zeigt sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung des Ödems ($p < 0,02$ am 2., $p < 0,012$ am 4. und $p < 0,02$ am 10. postoperativen Tag).

ABBILDUNG 17: ÖDEMVERLÄUFE DER OPERIERTEN TIERE



3.3 Zusammenfassende Betrachtung aller untersuchten Gruppen

3.3.1 Postoperatives perifokales Ödem

Bei den direkt postoperativ gemessenen mittleren Ödemvolumina erzielte die Kontrollgruppe (unbehandelte ICB) die höchsten Werte ($1,28 \pm 0,5 \text{ cm}^3$). Die geringsten Volumina zeigten sich nach Kraniotomie ($0,66 \pm 0,39 \text{ cm}^3$). Die mit rt-PA behandelten Tiere zeigten ein mittleres Ödem von $1,00 \pm 0,77 \text{ cm}^3$, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen konnten nicht festgestellt werden.

3.3.2 Ödem am 2. postoperativen Tag

Bei der zweiten postoperativen Kontrolle des perifokalen Ödems zeigten die mit Kraniotomie behandelten Tiere das geringste Ödem ($0,95 \pm 0,52 \text{ cm}^3$), das auch signifikant niedriger war als bei unbehandelter intrakranieller Blutung ($p < 0,004$) und nach Lyse mit rt-PA ($p < 0,02$). Die stärkste Ödementwicklung konnte bei den Tieren mit konservativ behandelte ICB beobachtet werden ($2,63 \pm 0,87 \text{ cm}^3$).

3.3.3 Ödem am 4. postoperativen Tag

Auch hier zeigte die mit Kraniotomie behandelte Gruppe das geringste Ödem ($1,25 \pm 0,75 \text{ cm}^3$), das wiederum signifikant niedriger war als bei unbehandelter Blutung ($p < 0,03$) und nach Lyse mit

rt-PA ($p < 0,01$). Das größte perifokale Ödem entwickelten die Tiere, bei denen die ICB konservativ behandelt wurde ($2,94 \pm 1,61 \text{ cm}^3$).

3.3.4 Ödem am 10. postoperativen Tag

Zum Zeitpunkt der finalen Kontrolle zeigten wiederum die Tiere der Kraniotomiegruppe das geringste mittlere Ödem ($0,80 \pm 0,77 \text{ cm}^3$). Das größte perifokale Ödem wurde im Mittel bei den Tieren erreicht, die mit rt-PA lysiert wurden ($3,91 \pm 3,64 \text{ cm}^3$), welches sich auch statistisch signifikant größer als das der Kraniotomiegruppe erwies ($p < 0,02$).

Tabelle 1: Ödemvolumina in cm^3 aller untersuchten Tiere in FLAIR

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	postOp	2. Kontrolle 2. Tag	3. Kontrolle 4. Tag	Final 10. Tag
Ballon	1	0,36	-	0,97	0,58
	2	0,32	1,08	1,24	0,57
	3	0,21	1,07	1,92	0,49
	4	0	0,64	0,96	0,41
	5	0,2	2,36	1,43	0,27
	6	0,84	2,42	2,47	0,93
	7	0,08	2,15	2,3	0,49
	8	2,16	3,25	3,02	-
	9	0,33	1,82	1,7	0,4
	10	0,27	1,57	1,47	0,38
	11	1,27	-	-	-
Kraniotomie	1	1,38	1,48	1,61	0,74
	2	0,67	0	0	0
	3	0,69	1,11	1,81	0,45
	4	0,39	1,06	1,65	0,78
	5	0,26	0,8	0,65	0,56
	6	0,46	-	-	-
	7	0,56	1,26	1,75	2,26

Tabelle 2: Ödemvolumina in cm³ der zur Auswertung verwendeten Tiere in FLAIR

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	direkt postOp	2. Kontrolle 2. Tag	3. Kontrolle 4. Tag	Final 10. Tag
Kontrolle	1	2,07	3,2	5,96	3,58
	2	1,48	2,54	2,98	1,12
	3	0,47	1,82	2,31	2,72
	4	1,59	3,93	2,36	2,19
	5	1,21	2,67	2,83	1,27
	6	0,87	1,6	1,2	0,39
	Mittelwert	1,28	2,63	2,94	1,88
	Standardabw.	0,56	0,87	1,61	1,17
rt-PA	1	1,04	1,85	2,73	1,07
	2	0	0,8	3,09	5,37
	3	0,92	1,71	1,81	0,81
	4	0,51	2,69	3,02	6,57
	5	1,63	1,61	1,63	1,08
	6	0,59	5,01	1,94	2,14
	7	2,31	2,77	4,21	10,35
	Mittelwert	1,00	2,35	2,63	3,91
Ballon	1	0,32	1,08	1,24	0,57
	2	0,21	1,07	1,92	0,49
	3	0	0,64	0,96	0,41
	4	0,2	2,36	1,43	0,27
	5	0,84	2,42	2,47	0,93
	6	0,08	2,15	2,3	0,49
	7	0,33	1,82	1,7	0,4
	8	0,27	1,57	1,47	0,38
Kraniotomie	1	1,38	1,48	1,61	0,74
	2	0,67	0	0	0
	3	0,69	1,11	1,81	0,45
	4	0,39	1,06	1,65	0,78
	5	0,26	0,8	0,65	0,56
	6	0,56	1,26	1,75	2,26
	Mittelwert	0,66	0,95	1,25	0,80
	Standardabw.	0,39	0,52	0,75	0,77

4 Diskussion

Trotz der großen sozioökonomischen Relevanz des Krankheitsbildes und jahrelanger experimenteller und klinischer Forschung existiert keine evidenzbasierte Therapie der spontanen intrazerebralen Blutung^{10,30,40,57,77,97,128,129}. Auch wenn Befürworter der operativen Hämatomausräumung die Meinung vertreten, dass die schnellstmögliche Entfernung des intrazerebralen Blutes zu einer Verminderung von ödematogenen Substanzen im umgebenden Hirngewebe und damit zu einer verminderten Ausprägung des perifokalen Hirnödems und besserem klinischen Verlauf führt¹³⁰, so konnte dies in klinischen Studien bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden^{6,8,51,82,122}.

Die jüngste prospektive, randomisierte Multizenterstudie⁸² (STICH-Trial) hatte zum Ergebnis, dass sich nach operativer Hämatomausräumung oder initial konservativer Therapie spontaner intrazerebraler Blutungen keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Mortalität und Morbidität ergaben. Lediglich bezüglich der Lokalisation der Blutung zeigten sich signifikante Unterschiede: Mortalität und Morbidität lagen bei Patienten mit oberflächlichen Hämatomen (<1 cm vom Cortex entfernt) signifikant niedriger als bei tief gelegenen Hämatomen. Bei eben jenen Patienten mit oberflächlichen Hämatomen erweist sich die Kraniotomie von Vorteil, da durch den operativen Zugang kaum der Blutung benachbartes, gesundes Hirnparenchym verletzt wird, und wird daher in der Mehrzahl der neurochirurgischen Kliniken angewandt. Eine generelle Therapieempfehlung spontaner intrazerebraler Blutungen kann jedoch auch nach dieser großen prospektiven Studie nicht ausgesprochen werden. Trotz des jüngeren Datums dieser Studie wurde in der Gruppe der operativ behandelten Patienten nur zu einem geringen Teil von minimalinvasiven Verfahren Gebrauch gemacht.

Um die Traumatisierung des benachbarten normalen Hirngewebes im Zuge einer Kraniotomie zur Hämatomausräumung gering zu halten, wurden minimalinvasive Methoden wie die stereotaktische Kathetereinlage in die Blutung mit anschließender lokaler Gabe eines Fibrinolytikums entwickelt^{7,43,44,78,94}. Durch die Anwendung fibrinolytischer Substanzen konnte ein signifikant größerer Anteil des Hämatoms entfernt werden^{7,26,43,78,83}. Hondo et al.⁴⁵ beschrieben bereits im Jahre 1987, dass der neurologische Status von Patienten nach stereotaktischer Aspiration besser war als nach konservativer Therapie. In Anbetracht der Mortalitäts- und Morbiditätsraten kamen sie zu dem Schluss, dass die stereotaktische Aspiration die Therapie der Wahl sei bei Einblutungen in die Basalganglien mit neurologischen Ausfällen und abnehmender Vigilanz des Patienten.

Akdemir et al.¹ veröffentlichten im Jahre 1994 Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 112 Patienten, die nach einer ICB entweder mittels Kraniotomie, mit stereotaktischer

Aspiration unter der Verwendung von Urokinase oder konservativ behandelt wurden. Sie fanden eine deutlich höhere Komplikationsrate nach Kraniotomie (59,8%) als nach Lyse samt Aspiration (16%) oder konservativer Therapie (24%). Einschränkend ist zu bemerken, dass die Patienten, die einer chirurgischen Therapie zugeführt wurden, raumfordernde Hämatome mit Mittellinienverlagerung und Hirnstammkompression zeigten und damit schon von vorne herein eine schlechtere Prognose hatten.

In einer großen klinischen Studie aus Japan in den 80er Jahren⁵² wurden konservative und chirurgische Therapie intrazerebraler Blutungen im Putamen in Bezug auf Mortalitäts- und Komplikationsrate verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Kraniotomie die Mortalität bei initial wachen aber verwirrten Patienten signifikant erhöhte, während sie bei initial vigilanzgeminderten Patienten die Mortalität signifikant verringerte.

Nasser et al.⁹⁰ zeigten an 10 Patienten mit Hämatom in den Basalganglien zufriedenstellende klinische Ergebnisse nach stereotaktischer Aspiration und Lyse mit rt-PA. Bereits am dritten Tag nach dem Insult war es zu einer Hämatomreduktion von 80% und Normalisierung des intrakraniellen Druckes gekommen. Auch Zhao et al.¹⁴⁵ beschrieben bessere Langzeitergebnisse nach minimalinvasiven Verfahren als nach konventioneller Kraniotomie. In einer retrospektiven Analyse untersuchten sie 2464 Patienten mit hypertensiven Blutungen an unterschiedlichen Lokalisationen. Die Mortalität nach Kraniotomie lag höher als nach minimalinvasiver Chirurgie, die Komplikationsrate erwies sich als signifikant höher (29,9% vs. 17,6% nach endoskopischer Chirurgie, 20,6% nach Aspiration). Auch Cho et al.²² zeigten in einer klinischen Studie im Jahre 2006 sowohl geringere Mortalität und Morbidität als auch bessere funktionelle Ergebnisse nach endoskopischer Hämatomentfernung und stereotaktischer Aspiration als nach konventioneller Kraniotomie. Sie randomisierten 90 Patienten mit Basalganglienblutungen, die bei Ankunft im Krankenhaus nicht komatös waren. Die Kraniotomie zeigte die höchste Mortalität (13,3% vs. 6,7 % nach Aspiration und 0% nach endoskopischer Chirurgie), die höchste Komplikationsrate (16,6% vs. 10 und 33%) und die schlechtesten funktionellen Ergebnisse.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden retrospektiven Studie von Thiex et al.¹²⁶ wurden 126 Patienten mittels stereotaktischer Kathetereinlage und anschließender lokaler Fibrinolyse behandelt. Trotz einer effizienten und raschen Verringerung des Hämatomvolumens erreichten nur 17% der Patienten einen Langzeit-GOS (Glasgow Outcome Scale) von mehr als 3. Um die Ursache für dieses schlechte funktionelle Outcome der Patienten trotz minimalinvasiver Therapie zu beleuchten, wurde von Rohde et al.¹⁰⁸ und Thiex et al.¹²⁴ ein Großtiermodell an Schweinen zur Untersuchung der kernspintomographischen und histologisch-morphologischen Veränderungen entwickelt. Hierbei zeigte sich, dass rt-PA trotz einer raschen Hämatomreduktion die Ausbildung

eines verspäteten Ödems begünstigt und zu einer vermehrten Entzündungsreaktion im an die Blutung angrenzenden Hirngewebe führt. Dieses verspätete Ödem manifestiert sich nach dem 3. Tag nach Hämatominduktion und korreliert damit zeitlich mit der sekundären klinischen Verschlechterung bei Patienten. Anlass der vorliegenden Studie war es deshalb, das Ausmaß von Sekundärschäden nach operativer oder minimalinvasiver Behandlung intrazerebraler Blutungen zu vergleichen.

Die Wahl des Schweins als Versuchstier in der vorliegenden Studie beruht auf dem gyrierten Gehirn des Tieres und der gut ausgebildeten weißen Substanz¹³⁰. Die Blutung wird durch die ICP-kontrollierte Injektion autologen venösen Blutes nach der Doppelinjektionsmethode²⁴ gesetzt. Allerdings wird zuvor eine Ballondilatation im frontalen Marklager durchgeführt, die dieses Modell der Hämatominduktion von anderen experimentellen Studien intrakranieller Blutungen unterscheidet. Die Ballondilatation ist notwendig, um eine präformierte Höhle zu schaffen, damit sich das Blut nicht dem geringeren Widerstand folgend in das Ventrikelsystem ergießt, sondern in situ verbleibt. Um den traumatischen Effekt auf das umliegende Hirngewebe und den potentiellen ödembegünstigenden Effekt zu analysieren, wurde daher in einer Gruppe von Tieren nur der Ballon dilatiert.

Sinar et al.¹¹⁸ zeigten in ihrer Studie an Ratten im Jahre 1987, dass die Ödembildung nach der Inflation eines Ballons innerhalb von 4 Stunden nach dem Ereignis nicht zur Ausbildung eines Ödems führte. Die Limitierung des Beobachtungszeitraumes auf 4 Stunden schließt allerdings nicht aus, dass zu einem späteren Zeitpunkt mit einem Ödem zu rechnen ist. Nehls et al.⁹³ kamen im Gegensatz dazu in einer experimentellen Studie an Ratten zu dem Ergebnis, dass nach einer Ballondilatation über 10 Minuten ein perifokales Ödem im Gehirn der Versuchstiere entstand. Das spezifische Gewicht der umgebenden Hirnregionen war deutlich reduziert im Vergleich zu kontralateral gelegenen Strukturen und deckt sich damit mit den Ergebnissen dieser Studie.

Nach Ansicht von Qureshi et al.¹⁰² ist das Ballonmodell zur Simulation einer intrazerebralen Blutung unzureichend, da es die Ausdehnung des Blutes an den Nervenfasern entlang nicht simulieren kann. Zum anderen baue die glatte Berührungsfläche zwischen Ballon und Hirngewebe sowohl lokal als auch in weiter entfernten Regionen einen höheren Druck auf, als dieser durch das gleiche Volumen an Flüssigkeit erreicht werden könne. In unserer Untersuchung war das Ödem nach Ballondilatation zu allen Beobachtungszeiträumen geringer als bei unbehandelter ICB, so dass nicht alleine der Masseneffekt für die Entstehung des perifokalen Ödems verantwortlich ist.

Kingman et al.⁶⁵ konnten mittels Ballondilatation nachweisen, dass allein durch eine temporäre Dilatation mit großen Volumina bei Ratten eine perifokale Ischämiezone erzeugt wird.

In den histopathologischen Untersuchungen fand das perifokale Ödem jedoch keine Erwähnung. Zusätzlich wiesen sie eine Verringerung des Blutflusses im Bereich der Läsion nach. Allerdings fiel diese geringer aus als bei Nath et al.^{91,92}, die autologes Blut gleichen Volumens in das Gehirn der Versuchstiere injizierten. Eine Erklärung für die ausgeprägte Reduktion des Blutflusses bei Nath et al. wurde in den ödematogenen Faktoren aus dem Blut gesehen. Auch Nehls et al.⁹³ betonten abschließend, dass mit rein mechanischen Mitteln im Rattenmodell nur unzureichend eine Blutung simuliert werden könne. Dies entspricht auch der Auffassung von Yang et al.¹⁴², die auf die schädigenden Eigenschaften des Blutes aufmerksam machen und ihnen zumindest einen Anteil an der Ödemformation zusprechen.

Die in unserem Modell verwendete Doppelinjektionsmethode in Anlehnung an die von Deinsberger et al.²⁴ beschriebene Methode hatte zum Ziel, einen retrograden Fluss des Blutes entlang des Katheters in den Subduralraum und nach epidural zu verhindern. Die in der vorliegenden Studie angewandte Injektion autologen Blutes geht auf vorausgegangene Studien anderer Forschungsgruppen zurück: Suzuki und Ebina¹¹⁹ injizierten 2 cm³ autologes Blut in das Gehirn von Hunden. In der Kontrollgruppe wurde den Tieren das gleiche Volumen einer Paraffin-Öl-Mischung injiziert. Die Tiere entwickelten nach Blutinjektion einen Status spongiosus mit perivaskulären Blutungen und Nekrosen, der viel stärker ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe. Dies wurde von den Autoren auf die Infiltration von Plasmakomponenten in das umgebende Hirngewebe zurückgeführt.

Enzman et al.²⁸ zeigten 1981 ebenfalls an Hunden, dass intrazerebrales Blut zu Ödem und Entzündung im umliegenden Nervengewebe führt. Die Autoren injizierten 1 – 3 cm³ Blut in das Gehirn der Tiere und untersuchten diese im Anschluss bis zu 21 Tage lang mit Ultraschall, CT und abschließend histopathologisch. Sie beschrieben im CT eine verstärkte Kontrastierung um die Blutung nach 4 bis 8 Tagen und führten diese auf die Abnahme der Integrität der Bluthirnschranke und nachfolgende Neovaskularisation zurück.

Die ICP-kontrollierte Gabe autologen Blutes wurde ebenfalls von Lee et al. und Wagner et al.^{24,71,130} verwandt, während andere Studien^{3,25,111,132} lokal Kollagenase injizierten. Diese baut die Gefäßwand an und führt durch die Zerstörung der extrazellulären Matrix um die Kapillaren zu einer Gefäßruptur¹¹¹. Dieser Pathomechanismus der Gefäßruptur kommt dem der hypertensiven Blutung zugrunde liegenden Mechanismus am nächsten. Diese Methode erlaubt es, Dosis-abhängige Hämatomgrößen zu induzieren, besitzt selbst jedoch auch ödematogene Eigenschaften^{111,112}. Altumbabic et al.³ induzierten 1998 in einem Rattenmodell eine ICB durch Kollagenase und führten anschließend eine Hämatomaspiration unter Verwendung von Streptokinase durch. Die operativ behandelten Tiere zeigten bessere funktionelle Ergebnisse als

die Kontrolltiere, in der histopathologischen Untersuchung zeigte sich ein verminderter Untergang von Neuronen.

Im Rahmen der Methodik der Hämatominduktion ergibt sich auch die Frage, zu welchem Zeitpunkt das Hämatom entfernt werden muss, um Sekundärschäden gering zu halten. In der Literatur herrscht Uneinigkeit über den optimalen Zeitpunkt einer chirurgischen Intervention nach ICB. Suzuki und Ebina¹¹⁹ schlossen aus ihren Versuchen an Hunden, dass eine Entfernung des Blutkoagels innerhalb von sechs Stunden sekundäre Hirnschädigungen vermeiden könnte. Auch Nehls et al.⁹³ konnten bei frühzeitiger Entfernung einer intrazerebralen Masse eine signifikante Verbesserung des zerebralen Blutflusses (CBF) und einen damit einhergehenden geringeren ischämischen Schaden am umliegenden Nervengewebe nachweisen. Die Autoren untersuchten dabei Gehirne von Ratten, in denen ein Ballon zur Simulation des Masseneffektes unterschiedlich lange in situ verblieb. Wagner et al.¹³¹ führten in einem Schweinmodell eine Hämatomaspiration bereits nach weniger als 4 Stunden durch und konnten hier ein geringes perifokales Hirnödem und eine protektive Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke nachweisen. Auch in anderen klinischen und experimentellen Studien konnte bestätigt werden, dass eine frühzeitige Intervention mit Hämatomentfernung oder –Reduktion die Schäden am umliegenden Nervengewebe begrenzt^{25,28,49,73,120,139}. Sinar et al.¹¹⁸ kamen jedoch zu dem Schluss, dass eine Schädigung des perifokalen neuronalen Gewebes schon zum Zeitpunkt der Läsion eintritt und damit nicht durch eine therapeutische Intervention beeinflusst werden kann. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Kingman et al.⁶⁵. Lee et al.⁷¹ beschrieben bei Hunden innerhalb der ersten Stunde nach Injektion von autologem Blut Veränderungen in der Integrität der Blut-Hirn-Schranke mit selektivem Austritt von Plasmaproteinen. Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Intervention fand im Mittel nach 120 min statt.

Zudem stellt sich die Frage nach dem Verlaufsintervall. In Anlehnung an die klinisch manifeste Verschlechterung nach drei Tagen in der Mehrzahl der Patienten im Zuge des Ödems wurde in der vorliegenden Studie ein Zeitraum von 10 Tagen gewählt mit Zwischenkontrollen am 2. und 4. postoperativen Tag. Deinsberger et al.²³ führten bei intrazerebralen Blutungen an Ratten die Lyse mit rt-PA und nachfolgender Aspiration durch und fanden eine signifikante Verkleinerung des Hämatomvolumens und des Volumens der umgebenden ischämischen Gewebeschädigung. Auch Wagner et al.¹³⁰ fanden in ihrem Blutungsmodell am Schwein nach Lyse mit rt-PA und Aspiration signifikant geringere Volumina des intrazerebralen Hämatoms und des umliegenden Ödems als nach unbehandelter ICB. Jedoch waren die Tiere in beiden oben genannten Studien^{23,130} 24 h nach Hämatominduktion getötet worden, so dass keine Aussage über ein verspätetes Ödem getroffen werden kann.

Neben der verspäteten Ödementwicklung und der damit einhergehenden klinischen Verschlechterung gilt es auch die Komplikationen der chirurgischen Therapie zu berücksichtigen: Akdemir et al.¹ beschrieben eine Nachblutungsrate nach Kraniotomie von 18,8%, während in ihrer Untersuchung nach stereotaktischer Aspiration keine Nachblutung auftrat. Kandel et al.⁵⁴ beschrieben Nachblutungen nach stereotaktischer Aspiration von 12% ohne die Applikation von Fibrinolytika, Niizuma et al.⁹⁵ von nur 11% trotz der Anwendung von Urokinase. In Bezug auf das Nachblutungsrisiko hielten einige Autoren den Zeitpunkt der Intervention für ausschlaggebend: Niizuma et al.⁹⁵ und Findlay et al.³³ rieten dazu, eine Aspiration nicht innerhalb der ersten 24 h nach einem hämorrhagischen Insult durchzuführen. Allerdings beschrieben Yamanaka et al.¹⁴¹ und Hondo et al.⁴⁶ Nachblutungsraten von 3 und 4% bei Aspiration innerhalb von 5 und 48 h nach der initialen Blutung, und Montes et al.⁸⁵ berichteten bei 12 Patienten, die innerhalb der ersten 24 h unter der Verwendung von Urokinase therapiert worden waren, über nur einen Patienten mit Vergrößerung des Hämatoms unter der Therapie.

Hingegen kamen nicht alle Autoren zu dem Schluss, dass die Kraniotomie mit höherer Mortalität und Morbidität verbunden ist: Mahaffey et al.⁷⁴ beschrieben im Jahre 1999 in einer retrospektiven Analyse an 268 Patienten mit ICB eine Assoziation der chirurgischen Therapie in Form der Kraniotomie mit einer statistisch signifikant höheren 30-Tage-Überlebensrate (65 vs. 35%) und einer Tendenz zu besserem neurologischem Outcome. Bei diesen Patienten war nach einem akuten Myokardinfarkt eine Thrombolyse durchgeführt worden, die zur intrakraniellen Blutung geführt hatte. Allerdings konnte auch hier die chirurgische Therapie nicht als unabhängige Variable für ein besseres klinisches Endergebnis der Patienten identifiziert werden. Kaneko et al.⁵⁵ zeigten in einer retrospektiven Analyse von 100 Patienten, die bei einer hypertensiven Massenblutung ins Putamen chirurgisch mittels Kraniotomie therapiert worden waren, eine Mortalität von 7% und ein gutes klinisches Langzeitergebnis in 50% der Fälle. Indikation zur operativen Therapie waren hier Hemiplegie und Vigilanzminderung.

Tan et al.¹²¹ führten eine kleine prospektive randomisierte Studie durch, in die insgesamt 34 Patienten eingeschlossen wurden. Patienten mit einer Blutung größer 30 ml in den Basalganglien wurden entweder einer konventionellen Kraniotomie oder konservativer Therapie zugeführt. In den klinischen Nachuntersuchungen konnten keine Unterschiede nach 3, 6 und 12 Monaten im neurologischen Outcome der beiden Patientengruppen festgestellt werden. Es zeigten sich aber auch keine Unterschiede bezüglich Mortalität und Morbidität.

In unserem Tiermodell zog die Kraniotomie keine höheren Komplikationen nach sich als die anderen Therapieformen, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass die Hämatome nicht in den Basalganglien, sondern im rechten frontalen Marklager lokalisiert waren, um ein Überleben der Tiere für 10 Tage unter würdigen Bedingungen zu gewährleisten. Damit war der

traumatische Einfluss auf eloquente Regionen durch die Operation geringer als bei tief liegenden Hämatomen. Keines der Kraniotomie-Tiere verstarb im Beobachtungszeitraum oder zeigte Hinweise auf eine Komplikation im Sinne einer Nachblutung oder Infektion. Da die Blutung bei unseren Versuchstieren auf die Injektion von autologem Blut zurückging anstelle einer Gefäßruptur, ist eine Nachblutung auch unwahrscheinlich, es sei denn durch den Masseneffekt. Der Eingriff wurde von den Kraniotomie-Tieren in gleichem Maße toleriert wie das minimalinvasive Verfahren der lokalen Lysetherapie.

Als Ergebnis unserer tierexperimentellen Studie ergibt sich zusammenfassend, dass unter den dargestellten Versuchsbedingungen die Hämatomentfernung mittels Kraniotomie in Bezug auf die Ausbildung eines verspäteten perifokalen Hirnödems als Ausdruck der Sekundärschäden der Lyse mit rt-PA überlegen ist.

Diskussion

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Ödemverläufe bei Schweinen mit experimentell induzierter rechts frontaler Marklagerblutung mit nachfolgender Lysetherapie oder operativer Hämatomausräumung über 10 Tage kernspintomographisch verglichen. Als Kontrollen dienten Tiere mit alleiniger Ballondilatation und solche ohne Therapie ihrer Blutungen. Während rt-PA trotz signifikanter Hämatomreduktion die Entwicklung des verspäteten Ödems begünstigte, zeigten sich bei den mittels Kraniotomie zur Hämatomausräumung behandelten Tieren zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Änderungen des mittleren Ödemvolumens. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass sich eine Verringerung toxischer Blutabbauprodukte durch Hämatomentfernung günstig auf die Ödementwicklung nach intrazerebralen Blutungen auswirkt.

6 Literaturverzeichnis

1. Akdemir H, Selcuklu A, Pasaoglu A, Canbay S, Kavuncu I. Management of primary intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev* 17(4):267-73, 1994
2. Akenami FO, Siren V, Koskiniemi M, Siimes MA, Teravainen H, Vaheri A. Cerebrospinal fluid activity of tissue plasminogen activator in patients with neurological diseases. *J Clin Pathol* 49(7):577-80, 1996
3. Altumbabic M, Peeling J, Del Bigio MR. Intracerebral hemorrhage in the rat: effects of hematoma aspiration. *Stroke* 29(9):1917-22; discussion 1922-3, 1998
4. Andersson PB, Perry VH, Gordon S. The kinetics and morphological characteristics of the macrophage-Mikroglial response to kainic acid-induced neuronal degeneration. *Neuroscience* 42(1):201-14, 1991
5. Andrews BT, Chiles BW, 3rd, Olsen WL, Pitts LH. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. *J Neurosurg* 69(4):518-22, 1988
6. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Korner E, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 70(4):530-5, 1989
7. Backlund EO, von Holst H. Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique. *Surg Neurol* 9(2):99-101, 1978
8. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 47(10):1103-6, 1990
9. Bradley WG, Jr. MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology* 189(1):15-26, 1993
10. Brambilla GL, Rodriguez y Baena R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli D. Spontaneous intracerebral hemorrhage: medical or surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 27(2):95-101, 1983

11. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 34(5):882-7; discussion 887, 1994
12. Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30(4):905-15, 1999
13. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78(2):188-91, 1993
14. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24(7):987-93, 1993
15. Broseta J, Gonzalez-Darder J, Barcia-Salorio JL. Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas. *Appl Neurophysiol* 45(4-5):443-8, 1982
16. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28(1):1-5, 1997
17. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 27(3):373-80, 1996
18. Bullock R, Brock-Utne J, van Dellen J, Blake G. Intracerebral hemorrhage in a primate model: effect on regional cerebral blood flow. *Surg Neurol* 29(2):101-7, 1988
19. Carroll PM, Tsirka SE, Richards WG, Frohman MA, Strickland S. The mouse tissue plasminogen activator gene 5' flanking region directs appropriate expression in development and a seizure-enhanced response in the CNS. *Development* 120(11):3173-83, 1994
20. Chambers IR, Banister K, Mendelow AD. Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg* 15(2):140-1, 2001

21. Chen X, Yang H, Czherig Z. A prospective randomised trial of surgery and conservative treatment of hypertensive intracranial haemorrhage. *Acta Acad Med Shanghai* 19:237-240, 1992
22. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol* 65(6):547-55; discussion 555-6, 2006
23. Deinsberger W, Vogel J, Fuchs C, Auer LM, Kuschinsky W, Boker DK. Fibrinolysis and aspiration of experimental intracerebral hematoma reduces the volume of ischemic brain in rats. *Neurol Res* 21(5):517-23, 1999
24. Deinsberger W, Vogel J, Kuschinsky W, Auer LM, Boker DK. Experimental intracerebral hemorrhage: description of a double injection model in rats. *Neurol Res* 18(5):475-7, 1996
25. Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates. *Stroke* 27(12):2312-9; discussion 2319-20, 1996
26. Doi E, Moriwaki H, Komai N, Iwamoto M. [Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22(6):461-7, 1982
27. Ebina K, Okabe S, Manabe H, Iwabuchi T. [Experimental study on liquefaction of intracranial hematoma: usefulness of tissue-plasminogen activator (t-PA), a hemolytic agent, and its combination]. *No Shinkei Geka* 18(10):927-34, 1990
28. Enzmann DR, Britt RH, Lyons BE, Buxton JL, Wilson DA. Natural history of experimental intracerebral hemorrhage: sonography, computed tomography and neuropathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2(6):517-26, 1981
29. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 31(10):2511-6, 2000
30. Fernandes HM, Mendelow AD. Spontaneous intracerebral haemorrhage: a surgical dilemma. *Br J Neurosurg* 13(4):389-94, 1999
31. Findlay JM, Grace MG, Weir BK. Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 32(6):941-7; discussion 947, 1993

32. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru K, Grace M, Baughman R. The effect of timing of intrathecal fibrinolytic therapy on cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 26(2):201-6, 1990
33. Findlay JM, Weir BK, Steinke D, Tanabe T, Gordon P, Grace M. Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. *J Neurosurg* 69(5):723-35, 1988
34. Findlay JM, Weir BK, Stollery DE. Lysis of intraventricular hematoma with tissue plasminogen activator. Case report. *J Neurosurg* 74(5):803-7, 1991
35. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 19(5):547-54, 1988
36. Gasque P, Singhrao SK, Neal JW, Gotze O, Morgan BP. Expression of the receptor for complement C5a (CD88) is up-regulated on reactive astrocytes, Mikroglia, and endothelial cells in the inflamed human central nervous system. *Am J Pathol* 150(1):31-41, 1997
37. Gebel JM, Brott TG, Sila CA, Tomsick TA, Jauch E, Salisbury S, Khoury J, Miller R, Pancioli A, Duldner JE, Topol EJ, Broderick JP. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31(3):596-600, 2000
38. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 33(11):2631-5, 2002
39. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 33(11):2636-41, 2002
40. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 28(11):2126-32, 1997

41. Hayashi M, Hasegawa T, Kobayashi H, Munemoto S, Yamamoto S. [Aspiration of hypertensive intracerebral hematoma by stereotactic technique (author's transl)]. No Shinkei Geka 9(12):1365-71, 1981
42. Higgins AC, Nashold BS, Cosman E. Stereotactic evacuation of primary intracerebral hematomas: new instrumentation. Appl Neurophysiol 45(4-5):438-42, 1982
43. Higgins AC, Nashold BS, Jr. Stereotactic evacuation of large intracerebral hematoma. Appl Neurophysiol 43(3-5):96-103, 1980
44. Hondo H, Matsumoto K. [CT guided stereotactic evacuation of hypertensive and traumatic intracerebral hematomas--experiences with 35 cases]. No Shinkei Geka 11(1):35-48, 1983
45. Hondo H, Matsumoto K, Tomida K, Shichijo F. CT-controlled stereotactic aspiration in hypertensive brain hemorrhage. Six-month postoperative outcome. Appl Neurophysiol 50(1-6):233-6, 1987
46. Hondo H, Uno M, Sasaki K, Ebisudani D, Shichijo F, Toth Z, Matsumoto K. Computed tomography controlled aspiration surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage. Experience of more than 400 cases. Stereotact Funct Neurosurg 54-55:432-7, 1990
47. Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 92(6):1016-22, 2000
48. Jakobsson KE, Lofgren J, Zwetnow NN, Morkrid L. Cerebral blood flow in experimental intracranial mass lesions. Part I: The compression phase. Neurol Res 12(3):147-52, 1990
49. Jenkins A, Maxwell WL, Graham DI. Experimental intracerebral haematoma in the rat: sequential light microscopical changes. Neuropathol Appl Neurobiol 15(5):477-86, 1989
50. Jungbluth P. Histopathologische Veränderungen einer intrazerebralen Blutung nach operativer Ausräumung im Vergleich zur fibrinolytischen und konservativen Therapie derselben. Department of Neurosurgery. Aachen: Rheinisch-westphälische technische Hochschule, 2004. pp. 84.
51. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, Troupp H. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. J Neurosurg 70(5):755-8, 1989

52. Kanaya H, Kuroda K. Development in neurosurgical approaches to hypertensive intracerebral hemorrhage. *In* Kaufman HH, ed. Intracerebral hematomas. New York, NY: Raven Press Publishers. pp. 197-210, 1992
53. Kandel EI, Peresedov VV. Stereotaxic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 62(2):206-13, 1985
54. Kandel EI, Peresedov VV. Stereotactic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 54-55:427-31, 1990
55. Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 58(6):838-42, 1983
56. Kang BK, Na DG, Ryoo JW, Byun HS, Roh HG, Pyeun YS. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral hemorrhage. *Korean J Radiol* 2(4):183-91, 2001
57. Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, Mitsuyama F. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg* 61(6):1091-9, 1984
58. Kase CS. Cerebellar infarction. *Heart Dis Stroke* 3(1):38-45, 1994
59. Kaufman HH. Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas. A review. *Stroke* 24(12 Suppl):I101-6; discussion I107-8, 1993
60. Kaufman HH, Schochet S, Koss W, Herschberger J, Bernstein D. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 20(3):403-7, 1987
61. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28(12):2370-5, 1997
62. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 27(10):1783-7, 1996

63. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 292(15):1823-30, 2004
64. Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral mass: time-related effects on local cerebral blood flow. *J Neurosurg* 67(5):732-8, 1987
65. Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral mass: description of model, intracranial pressure changes and neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 47(2):128-37, 1988
66. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29(12):2501-6, 1998
67. Krystosek A, Seeds NW. Plasminogen activator secretion by granule neurons in cultures of developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78(12):7810-4, 1981
68. Kuker W, Thiex R, Rohde I, Rohde V, Thron A. Experimental acute intracerebral hemorrhage. Value of MR sequences for a safe diagnosis at 1.5 and 0.5 T. *Acta Radiol* 41(6):544-52, 2000
69. Lee EJ, Chio CC, Chang CH, Chen HH. Prognostic significance of altered cerebral blood flow velocity in acute head trauma. *J Formos Med Assoc* 96(1):5-12, 1997
70. Lee EJ, Chio CC, Lin HJ, Yang LH, Chen HH. Application of transcranial Doppler sonography in surgical aspects of hypertensive putaminal haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 138(1):60-7, 1996
71. Lee EJ, Hung YC, Lee MY. Early alterations in cerebral hemodynamics, brain metabolism, and blood-brain barrier permeability in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 91(6):1013-9, 1999
72. Lippitz BE, Mayfrank L, Spetzger U, Warnke JP, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results. *Acta Neurochir (Wien)* 127(3-4):157-60, 1994

73. Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, Grau M, Cabello A, Gomez-Escalonilla C. Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci* 174(1):40-6, 2000
74. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Green CL, Gore JM, Weaver WD, White HD, Simoons ML, Barbash GI, Topol EJ, Califf RM. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and tissue-plasminogen activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 138(3 Pt 1):493-9, 1999
75. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (1). *N Engl J Med* 318(23):1512-20, 1988
76. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (2). *N Engl J Med* 318(24):1585-95, 1988
77. Masdeu JC, Rubino FA. Management of lobar intracerebral hemorrhage: medical or surgical. *Neurology* 34(3):381-3, 1984
78. Matsumoto K, Hondo H. CT-guided stereotaxic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 61(3):440-8, 1984
79. Mayfrank L, Lippitz B, Groth M, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Effect of recombinant tissue plasminogen activator on clot lysis and ventricular dilatation in the treatment of severe intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 122(1-2):32-8, 1993
80. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: A controlled trial of surgery and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 2:221-226, 1961
81. Mendelow AD. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 24(12 Suppl):I115-7; discussion I118-9, 1993
82. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365(9457):387-97, 2005

83. Mohadjer M, Braus DF, Myers A, Scheremet R, Krauss JK. CT-stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev* 15(2):105-10, 1992
84. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 28(8):754-62, 1978
85. Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA. Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma : protocol and preliminary experience. *Stroke* 31(4):834-40, 2000
86. Morgan BP, Gasque P, Singhrao S, Piddlesden SJ. The role of complement in disorders of the nervous system. *Immunopharmacology* 38(1-2):43-50, 1997
87. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 51(5):1359-63, 1998
88. Mori T, Wang X, Kline AE, Siao CJ, Dixon CE, Tsirka SE, Lo EH. Reduced cortical injury and edema in tissue plasminogen activator knockout mice after brain trauma. *Neuroreport* 12(18):4117-20, 2001
89. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 100(4):672-8, 2004
90. Nasser JA, Falavigna A, Bezerra M, Martinez V, Freitas G, Alaminos A, Bonatelli A, Ferraz F. Stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematoma using infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Arq Neuropsiquiatr* 60(2-B):362-6, 2002
91. Nath FP, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Early hemodynamic changes in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 65(5):697-703, 1986
92. Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. *J Neurosurg* 66(4):555-62, 1987

93. Nehls DG, Mendelow DA, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: early removal of a spontaneous mass lesion improves late outcome. *Neurosurgery* 27(5):674-82; discussion 682, 1990
94. Niizuma H, Otsuki T, Johkura H, Nakazato N, Suzuki J. CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma--result of a hematoma-lysis method using urokinase. *Appl Neurophysiol* 48(1-6):427-30, 1985
95. Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasato N, Suzuki J. Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 24(6):814-9, 1989
96. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 75(2):197-201, 1991
97. Ojemann RG. Spontaneous brain hemorrhage: what treatment should we recommend? *Stroke* 14(4):467, 1983
98. Park CC, Shin ML, Simard JM. The complement membrane attack complex and the bystander effect in cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 87(2):294-300, 1997
99. Patel SC, Mody A. Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 42(3):217-33, 1999
100. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 316(20):1229-33, 1987
101. Prasad K, Browman G, Srivastava A, Menon G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Neurol Scand* 95(2):103-10, 1997
102. Qureshi AI, Suri MF, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Regional intraparenchymal pressure differences in experimental intracerebral hemorrhage: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 30(2):435-41, 2002
103. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology* 52(2):266-72, 1999

104. Regan RF, Panter SS. Neurotoxicity of hemoglobin in cortical cell culture. *Neurosci Lett* 153(2):219-22, 1993
105. Reith W. [Spontaneous intracerebral hemorrhage: the clinical neuroradiological view]. *Radiologe* 39(10):828-37, 1999
106. Rieber A, Tomczak R, Brambs HJ. [Radiologic diagnosis of apoplexy--imaging of cerebral ischemia]. *Röntgenpraxis* 51(8-9):323-30, 1998
107. Rogove AD, Lu W, Tsirka SE. Mikroglial activation and recruitment, but not proliferation, suffice to mediate neurodegeneration. *Cell Death Differ* 9(8):801-6, 2002
108. Rohde V, Rohde I, Thiex R, Ince A, Jung A, Duckers G, Groschel K, Rottger C, Kuker W, Muller HD, Gilsbach JM. Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral hemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation. *J Neurosurg* 97(4):954-62, 2002
109. Rohde V, Schaller C, Hassler WE. Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for lysis of intraventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58(4):447-51, 1995
110. Rosen AD, Frumin NV. Focal epileptogenesis after intracortical hemoglobin injection. *Exp Neurol* 66(2):277-84, 1979
111. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 21(5):801-7, 1990
112. Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat. *Neurology* 48(4):921-6, 1997
113. Sadrzadeh SM, Anderson DK, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *J Clin Invest* 79(2):662-4, 1987
114. Schaller C, Rohde V, Hassler W. [Local thrombolytic treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with plasminogen activator (rt-PA). Indications and limits]. *Nervenarzt* 66(10):792, 1995

115. Schaller C, Rohde V, Meyer B, Hassler W. Stereotactic puncture and lysis of spontaneous intracerebral hemorrhage using recombinant tissue-plasminogen activator. *Neurosurgery* 36(2):328-33; discussion 333-5, 1995
116. Siao CJ, Fernandez SR, Tsirka SE. Cell type-specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or Mikroglia after excitotoxic injury. *J Neurosci* 23(8):3234-42, 2003
117. Siao CJ, Tsirka SE. Tissue plasminogen activator mediates Mikroglial activation via its finger domain through annexin II. *J Neurosci* 22(9):3352-8, 2002
118. Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. *J Neurosurg* 66(4):568-76, 1987
119. Suzuki J, Ebina T. Sequential changes in tissue surrounding ICH. *In* Pia HW, Langmaid C, Zierski J, eds. *Spontaneous intracerebral hematomas*. Berlin Heidelberg New York: Springer. pp. 121-128, 1980
120. Takasugi S, Ueda S, Matsumoto K. Chronological changes in spontaneous intracerebral hematoma--an experimental and clinical study. *Stroke* 16(4):651-8, 1985
121. Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venketasubramanian N. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 56(5):287-92; discussion 292-3, 2001
122. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 34(4):968-74, 2003
123. Thiex R, Kuker W, Jungbluth P, Kayser C, Muller HD, Rohde I, Gilsbach JM, Rohde V. Minor inflammation after surgical evacuation compared with fibrinolytic therapy of experimental intracerebral hemorrhages. *Neurol Res* 27(5):493-8, 2005
124. Thiex R, Kuker W, Muller HD, Rohde I, Schroder JM, Gilsbach JM, Rohde V. The long-term effect of recombinant tissue-plasminogen-activator (rt-PA) on edema formation in a large-animal model of intracerebral hemorrhage. *Neurol Res* 25(3):254-62, 2003
125. Thiex R, Mayfrank L, Rohde V, Gilsbach JM, Tsirka SA. The role of endogenous versus exogenous tPA on edema formation in murine ICH. *Exp Neurol* 189(1):25-32, 2004

126. Thiex R, Rohde V, Rohde I, Mayfrank L, Zeki Z, Thron A, Gilsbach JM, Uhl E. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 251(12):1443-50, 2004
127. Tsirka SE, Gualandris A, Amaral DG, Strickland S. Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator. *Nature* 377(6547):340-4, 1995
128. Unwin DH, Batjer HH, Greenlee RG, Jr. Management controversy. Medical versus surgical therapy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 3(3):533-7, 1992
129. Waga S, Yamamoto Y. Hypertensive putaminal hemorrhage: treatment and results. Is surgical treatment superior to conservative one? *Stroke* 14(4):480-5, 1983
130. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke* 27(3):490-7, 1996
131. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Zuccarello M, de Courten-Myers GM, Broderick JP, Brott TG. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection. *J Neurosurg* 90(3):491-8, 1999
132. Wang J, Rogove AD, Tsirka AE, Tsirka SE. Protective role of tuftsin fragment 1-3 in an animal model of intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 54(5):655-64, 2003
133. Wang J, Tsirka SE. Contribution of extracellular proteolysis and Mikroglia to intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 3(1):77-85, 2005
134. Wang J, Tsirka SE. Tuftsin fragment 1-3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36(3):613-8, 2005
135. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lipton SA. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. *Nat Med* 4(2):228-31, 1998

136. Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 34(12):2964-9, 2003
137. Wu J, Hua Y, Keep RF, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 953(1-2):45-52, 2002
138. Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT. Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats. *Stroke* 32(1):162-7, 2001
139. Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Courten-Myers GM, Broderick JP, Brott TG, Hoff JT, Muizelaar JP. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29(12):2580-6, 1998
140. Xue M, Del Bigio MR. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death. *Neurosci Lett* 283(3):230-2, 2000
141. Yamanaka R, Satoh S. Comparison of stereotactic aspiration, craniotomy, and conservative treatment for putaminal hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 28(10):986-90, 1988
142. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 81(1):93-102, 1994
143. Yoshida Y, Ueki S, Takahashi A, Takagi H, Torigoe H, Kudo S. [Intrathecal irrigation with urokinase in ruptured cerebral aneurysm cases. Basic study and clinical application]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 25(12):989-97, 1985
144. Zazulia AR, Dinger MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30(6):1167-73, 1999
145. Zhao JZ, Zhou DB, Zhou LF, Wang RZ, Wang DJ, Wang S, Yuan G, Kang S, Zhao YL, Ji N, Ye X. [The efficacy of three different approaches in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: a multi-center single-blind study of 2464 patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 85(32):2238-42, 2005
146. Zimmerman RA. Recent advances in MR imaging: FLAIR imaging. *Critical Reviews in Neurosurgery* 8(3):188-92, 1998

147. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 30(9):1833-9, 1999

Literaturverzeichnis

7 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Veit Rohde und Frau PD Dr. med. Ruth Thiex für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie deren Begutachtung.

Besonderer Dank gebührt dabei Frau PD Dr. med. Ruth Thiex. Ihre kompetente und gewissenhafte Unterstützung bei der Durchführung aller wissenschaftlicher Versuche und ihre Geduld und Hilfe bei der Verfassung dieser Arbeit haben deren Fertigstellung erst möglich gemacht.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. M. Gilsbach (Neurochirurgische Klinik) und Prof. Dr. med. A. Thron (Neuroradiologische Klinik) für die freundliche Unterstützung und für die zur Verfügung gestellten Geräte und Räumlichkeiten. Außerdem danke ich Frau Dr. med. Azize Ince für ihre tatkräftige und unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche.

Ein persönlicher Dank ist an Dr. med. Pascal Jungbluth, meinen Mitdoktoranden, gerichtet. Seine Fähigkeit, mir auch in schweren Tagen mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, hat eine Freundschaft entstehen lassen, die weit über die gemeinsame Arbeit hinausgeht.

Ebenso möchte ich Dr. med. Alexander Blumberg für seine Freundschaft danken und die Zeit, die wir miteinander verbringen konnten.

Inniger und liebevoller Dank gebührt meinen Eltern, Herrn Ronald Kayser und Frau Inge Kayser, dir mir mein Leben, so wie es heute ist, ermöglicht haben. Auch in den Höhen und Tiefen haben sie immer an mich geglaubt und ich konnte mir ihrer Unterstützung und Liebe gewiss sein.

Danksagung

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Carolin Kayser

geboren am 28. Februar 1977

in Stuttgart

ledig

Schulbildung

1983-1987 Grundschule Abstatt

1987-1996 Herzog-Christoph-Gymnasium Beilstein

27.06.1996 Abitur (Note 2,0)

Universitätsausbildung:

10/1996 – 3/1998 Vorklinischer Studienabschnitt an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena

22.09.1998 Ärztliche Vorprüfung (Note 2,33)

10/1998 – 3/1999 Erster klinischer Studienabschnitt an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena

21.09.1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)

10/1999 – 5/2003 Zweiter klinischer Studienabschnitt an der Rheinisch-
Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

11.04.2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 1,66)

27.05.2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 1,0)

Praktische Tätigkeiten:

8/1997-9/1997 Pflegepraktikum im Krankenhaus am Gesundbrunnen in
Heilbronn

- Kardiologie
- Gynäkologie

Lebenslauf

- 3/1999 Famulatur am Gesundheitsamt Heilbronn, Dr. Zolg
- psychiatrischer Dienst
 - Begutachtungen
 - Seuchenhygiene
- 3/2000 Famulatur in der Neurochirurgischen Klinik am
Universitätsklinikum Aachen,
Univ.-Prof. Dr. J. M. Gilsbach
- 8/2000-9/2000 Famulatur in der Klinik für Anästhesie und Operative
Intensivmedizin am Universitätsklinikum Aachen,
Univ.-Prof. Dr. R. Rossaint
- 4/2002-7/2002 Praktikum in der Chirurgischen Klinik des Medizinischen
Zentrums Kreis Aachen,
Priv.-Doz. Dr. I. M. Krüger
- 8/2002-11/2002 Praktikum in der Klinik für Wiederherstellende Chirurgie am
Kantonsspital Basel,
Prof. Dr. G. Pierer
- 12/2002-3/2003 Praktikum in der Klinik für Innere Medizin am Medizinischen
Zentrum Kreis Aachen,
Prof. Dr. J. Kindler

Berufserfahrung:

- Seit 11/2003 Assistenzärztin an der Chirurgischen Universitätsklinik am
Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Prof. Dr. Dr. h. c. U. T. Hopt