

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke



Untersuchung zur klinischen Anwendung eines Multimodalen Monitorings bei neurochirurgischen komatösen Intensivpatienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Hillmann

geb. am 28.07.1975 in Arnsberg (Westfalen)

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Burkert, Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Halle
2. Priv.-Doz. Dr. med. Mühlnickel, Univ.-Klinik für Anästhesiologie u. Intensivtherapie, Magdeburg
3. Priv.-Doz. Dr. med. Menzel, Univ.-Klinik für Anästhesiologie u. Operative Intensivmedizin, Halle

03.12.2002

19.08.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005526

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005526>]

Referat:

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, im interstitiellen Hirngewebe komatöser Intensivpatienten nach schwerer neuronaler Schädigung die Konzentrationen von Laktat, Pyruvat, Glukose und Glycerol mittels Mikrodialyse sowie die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid durch die Verwendung einer Multiparametersonde (Paratrend 7) zu bestimmen.

Dazu wurden bei sieben Patienten ein Mikrodialysekatheter bzw. bei sechs Patienten eine Multiparametersonde über eine fronto-parietale Bohrlochtrepation und eine darin eingesetzte Fixationsschraube implantiert. Die Messwerte wurden auf statistische Zusammenhänge zu klinischen und bildgebenden Befunden analysiert und eine Beurteilung der cerebralen Autoregulation anhand dieser Werte durchgeführt.

Als Ergebnis lässt sich eine ausgeprägte Variabilität insbesondere der Gaspartialdrücke im Extrazellulärraum feststellen. Statistische Zusammenhänge der überwachten Parameter zu klinischen und bildgebenden Befunden konnten im Rahmen der Auswertung für die prozentualen Änderungen der Überwachungsparameter dargestellt werden. Der Einfluss der Lage des Monitorings zur Lage der Hirnschädigung konnte als signifikante Determinante für die absolute Höhe der gemessenen Werte identifiziert werden. Weiterhin zeigten sich besonders bei "läsionsnaher" Sondenlage erhebliche intra- und interindividuelle Unterschiede. Die Beurteilung der unteren Autoregulationsschwelle mittels Hirngewebesauerstoffmessung war klinisch hinreichend sensitiv und valide. Bei Unterschreiten der individuellen unteren Druckautoregulationsschwelle konnte ein signifikanter Abfall der Sauerstoffspannung festgestellt werden.

Unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten konnte festgestellt werden, dass es sich um ein relativ einfach zu handhabendes, komplikationsarmes und weitgehend artefaktfreies Monitoring handelt, welches durch die cerebrale Sauerstoffpartialdruckmessung eine Optimierung der CPP-orientierten Intensivtherapie ermöglicht.

Bibliographische Beschreibung:

Hillmann, Andreas: Untersuchung zur klinischen Anwendung eines Multimodalen Monitorings bei neurochirurgischen komatösen Intensivpatienten.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2002

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|--|--|
| $\% \Delta \text{CPP}$ | Mittlere prozentuale Änderung des CPP |
| $\% \Delta p_{\text{ti}}\text{O}_2$ | Mittlere prozentuale Änderung des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ |
| $\Delta_{\text{MABW}}p_{\text{ti}}\text{O}_2$ | absolute Änderung des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ bezogen auf die mittlere Abweichung |
| $\Delta_{\text{range}}p_{\text{ti}}\text{O}_2$ | absolute Änderung des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ pro 1 mmHg CPP-Änderung in der beobachteten Spannweite der Messwerte |
| AR | Autoregulation |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AvDO_2 | Arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz |
| BBB | Blut-Hirn-Schranke (blood-brain-barrier) |
| BERA | Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (brainstem evoked response audiometry) |
| BGA | Blutgasanalyse |
| Bvj | Bulbus venae jugularis |
| CBF | Cerebraler Blutfluss |
| cCT | Cranielle Computertomographie |
| CMRO_2 | Cerebrale Sauerstoffextraktion (cerebral metabolic rate of oxygen) |
| COR | Cerebrale Perfusionsdruck-Sauerstoffreaktivität (cerebral perfusion pressure oxygen reactivity) |
| CPP | Cerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure) |
| CPP_{max} | absolutes beobachtetes Maximum des CPP |
| CPP_{min} | absolutes beobachtetes Minimum des CPP |
| CSF | Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid) |
| CVR | Cerebraler Gefäßwiderstand (cerebral vascular resistance) |
| ECF | Interstitielle Flüssigkeit (extracellular fluid) |
| EEG | Elektroencephalogramm |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| etCO_2 | endexpiratorische Kohlendioxidspannung |
| F_iO_2 | Inspiratorische Sauerstofffraktion (inspiratory oxygen fraction) |
| Gluc_{ti} | Glukosekonzentration im Hirngewebe (brain tissue glucose concentration) |

| | |
|---|---|
| Glyc _{ti} | Glycerolkonzentration im Hirngewebe (brain tissue glycerol concentration) |
| ICP | Intracranieller Druck (intracranial pressure) |
| L/P-Ratio | Quotient aus der interstitiellen Konzentration von Laktat und Pyruvat |
| Lac _{ti} | Laktatkonzentration im Hirngewebe (brain tissue lactate concentration) |
| MABW | Mittlere Abweichung des entsprechenden Parameters |
| MABW _{CPP} | mittlere Abweichung des CPP |
| MABW _{p_{ti}O₂} | mittlere Abweichung des p _{ti} O ₂ |
| MAP | Mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure) |
| MCA | Arteria cerebri media (middle cerebral artery) |
| MD | Mikrodialyse |
| mittl | Index für Mittelwerte |
| MM | Multimodales Monitoring |
| MOV | Multiorganversagen |
| MRT | Kernspintomographie (magnetic resonance tomography) |
| NaCl | 0.9%-ige Natriumchloridlösung |
| oAR | obere Druck-Autoregulationsschwelle |
| OEF | Sauerstoffausschöpfung (oxygen extraction fraction) |
| P7 | Paratrend 7 |
| pAR | Blutdruckvermittelte Autoregulation |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| p _{ti} CO ₂ | loko-regionaler Kohlendioxidpartialdruck im Hirngewebe (brain tissue carbon dioxide partial pressure) |
| p _{ti} O ₂ | loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (brain tissue oxygen partial pressure) |
| p _{ti} O _{2max} | absolutes beobachtetes Maximum des p _{ti} O ₂ |
| p _{ti} O _{2min} | absolutes beobachtetes Minimum des p _{ti} O ₂ |
| Pyr _{ti} | Pyruvatkonzentration im Hirngewebe (brain tissue pyruvate concentration) |
| RR | Recovery-Rate |
| SAB | Subarachnoidalblutung |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |

| | |
|-------------------------------|---|
| SEP | Somatosensibel evozierte Potentiale |
| SHT | Schädel-Hirn-Trauma |
| S _j O ₂ | Jugularvenöse Sauerstoffsättigung |
| SPECT | Single photon emission computerized tomography |
| SS | Sekundäre Schädigung |
| TCD | Transcranielle Dopplersonographie |
| uAR | untere Druck-Autoregulationsschwelle |
| XeCT | Computertomographie unter Einsatz stabilen Xenon-Gases zur Bestimmung des cerebralen Blutflusses |
| ZVD | Zentralvenöser Druck |

Inhaltsverzeichnis:

| | | |
|--------|--|-----------|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Zielstellung | 10 |
| 3. | Theoretische Grundlagen | 11 |
| 3.1. | Cerebraler Metabolismus und Substratbedarf | 11 |
| 3.2. | Cerebrale Autoregulation | 12 |
| 3.2.1. | CO ₂ -Vasoreaktivität | 13 |
| 3.2.2. | O ₂ -Vasoreaktivität | 14 |
| 3.2.3. | Lokal-metabolisch vermittelte Vasoreaktivität | 15 |
| 3.2.4. | Blutdruckvermittelte Autoregulation (pAR) | 15 |
| 3.2.5. | Neurogene Autoregulation | 17 |
| 3.3. | Indirekte Einschätzung des CBF durch die SjO ₂ –Messung und Bestimmung der AvDO ₂ | 17 |
| 3.4. | Indirekte Einschätzung des CBF durch den Einsatz einer Multiparametersonde | 19 |
| 3.5. | Neurochemisches Monitoring mittels Mikrodialyse | 20 |
| 4. | Material und Methoden | 25 |
| 4.1. | Patienten | 25 |
| 4.2. | Standardmonitoring | 25 |
| 4.3. | Erweitertes Neuromonitoring | 26 |
| 4.3.1. | Kontinuierliche Überwachung mit Paratrend 7 | 26 |
| 4.3.2. | Parenchymatöse Mikrodialyse | 27 |
| 4.4. | Datenverarbeitung | 28 |
| 4.5. | Statistische Auswertung | 29 |
| 5. | Ergebnisse | 32 |
| 5.1. | Mikrodialyse | 32 |
| 5.2. | Hirngewebebiaspartialdruckmessung | 33 |
| 5.3. | Einfluss der Sondenlage auf die Messwerte von Mikrodialyse und Hirngewebebiaspartialdruckmessung | 34 |

| | | |
|------|--|-----------|
| 5.4. | Auswertung der Messwerte in bezug auf die Entwicklung einer Sekundärschädigung | 35 |
| 5.5. | Darstellung der Messwerte für die Interpretation der Autoregulation | 37 |
| 5.6. | Beschreibung der Praktikabilität des Multimodalen Monitorings unter klinischen Gesichtspunkten | 40 |
| 5.7. | Patientenbeispiel | 42 |
| 6. | Diskussion | 48 |
| 6.1. | Mikrodialyse | 48 |
| 6.2. | Hirngewebegaspialdruckmessung | 52 |
| 6.3. | Beurteilung der cerebralen Autoregulation | 54 |
| 6.4. | Methodologische Aspekte des Multimodalen Monitorings | 60 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 65 |
| 8. | Anhang | 71 |
| 8.1. | Abbildungsverzeichnis | 71 |
| 8.2. | Tabellenverzeichnis | 76 |
| 8.3. | Thesen | 77 |

1. Einleitung

Erkrankungen mit einer primären neuronalen Schädigung stellen eine große Gruppe sowohl in der Akutmedizin als auch in der Rehabilitationsmedizin dar. Schädel-Hirn-Trauma (SHT), intracranielle Blutung und ischämischer Insult bedingen eine Schädigung der Nervenzellen im Gehirn, und das SHT stellt die häufigste Todesursache im Alter bis 45 Jahren dar. In vielen Fällen ist eine vollständige Rehabilitation der Patienten nicht möglich, es verbleiben interindividuell unterschiedlich ausgeprägte neurologische Defizite, verbunden mit hohen Kosten für Rehabilitation und Pflege. Nach Unterlagen des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden wurden im Jahr 1993 273.000 Patienten wegen intracranieller Verletzungen mit und ohne Schädelfraktur hospitalisiert. Mehr als 10.000 dieser Patienten verstarben und fast 5.000 aus dieser Gruppe behielten eine neurologische Restsymptomatik, die eine lebenslange Pflege notwendig machte (75).

Die primäre Hirnschädigung ist in den allermeisten Fällen irreversibel und daher einer medizinischen Intervention nicht zugänglich. Um so wichtiger ist es, das Ausmaß eines solchen Insultes möglichst schnell einzuschätzen und die auf die Primärläsion folgende sekundäre Schädigung der betroffenen und der benachbarten Areale durch eine gezielte Therapie zu minimieren.

Die Therapie der neuronalen Schädigung muss bereits präklinisch beginnen, um die Prognose des Patienten zu optimieren. Es ist die Aufgabe des Notarztes, anhand klinisch-neurologischer Parameter die Diagnose zu stellen und umgehend Maßnahmen einzuleiten, die die pathophysiologischen Vorgänge der sekundären Schädigung unterbrechen oder deren Auftreten zumindest verzögern. Hierbei kommt vor allem der ausreichenden Oxygenierung des Patienten sowie der Therapie eines erhöhten intracraniellen Druckes (ICP) als Folge eines traumatisch oder ischämisch bedingten Hirnödems eine erhebliche Bedeutung zu. Die Morbidität und Mortalität des Patienten wird entscheidend von der Qualität der präklinischen Erstversorgung mitbeeinflusst (4, 47, 55). Der Patient ist so schnell wie möglich in eine geeignete medizinische Einrichtung zu transportieren, wo dann eine erweiterte Diagnostik und Therapie möglich ist und der Patient, wenn notwendig, unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht werden kann.

Eine erste Beurteilung der Schädigung in der Klinik erfolgt in der Regel durch eine klinische neurologische Untersuchung, ergänzt durch eine cranielle Computertomographie (cCT). Die klinische Untersuchung ist allerdings nur bei wachen und kooperativen Patienten in vollem

Umfang durchführbar. Die Pupillenreaktion ist bei komatösen Patienten mit supratentorieller Raumforderung nach wie vor einer der verlässlichsten Prognosefaktoren (33) und liefert zusammen mit den verschiedenen Reflexen Hinweise auf eine Verschlechterung des Zustandes. Die hier erhobenen pathologischen Befunde sind allerdings bereits Ausdruck einer ICP-Erhöhung als Folge der Primärläsion und eignen sich somit nur bedingt zur Prävention einer Sekundärschädigung. Hier kann allenfalls deren Ausmaß durch die schnelle Einleitung einer adäquaten Therapie vermindert werden.

Ein ischämisches Geschehen kann aber auch klinisch stumm verlaufen und dann mit einer besonders schlechten Prognose verbunden sein (45).

Des Weiteren ist die Aussagekraft des cCT zurückhaltend zu beurteilen, denn viele Schädigungen sind erst sichtbar, wenn es bereits zum Zusammenbruch der Zellintegrität und zum Hirnödem, also einer sekundären Läsion, gekommen ist. Ein MRT ist zur Frühdiagnostik cerebraler Läsionen sensitiver, allerdings auch mit höheren Kosten verbunden und nicht in jeder Einrichtung verfügbar. Ein weiterer Nachteil der bildgebenden Verfahren ist der hohe Aufwand bei analgosedierten und beatmeten Patienten und im Falle des cCT die erhebliche Strahlenbelastung. Aus diesen Gründen kann diese Art der Diagnostik nur zu ausgewählten Zeitpunkten erfolgen und ist somit nur als ergänzende Maßnahme in der intensivmedizinischen Überwachung geeignet.

Elektrophysiologische Methoden wie das Elektroencephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale besitzen zusätzlich zur klinischen Beurteilung einer neuronalen Schädigung einen hohen Stellenwert und liefern eine detaillierte Momentaufnahme der aktuellen Funktion der entsprechenden Anteile des zentralen und peripheren Nervensystems (45). EEG-Monitoring ist abhängig von der kortikalen Aktivität (=Vigilanz) des Patienten und stellt somit kein quantitatives Verfahren dar. Auch die Interpretation der Ergebnisse ist schwierig; die persönliche Qualifizierung des Untersuchers spielt eine große Rolle. Weiter gibt es Dissens über die Validität der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach der neuronalen Schädigung und der Lokalisation der EEG-Elektroden. EEG-Monitoring wird aufgrund des hohen Aufwandes kaum in der kontinuierlichen Intensivüberwachung verwendet (45).

Krieger et al. konnten zeigen, dass BERA in Patienten mit akuter supratentorieller Raumforderung zur Frühdiagnostik einer Hirnstammdysfunktion eingesetzt werden kann und pathologische Befunde zunächst reversibel sind (33). SEP stellen generell eine zuverlässige Untersuchungsmethode dar. Sie sind, im Gegensatz zum EEG, zumindest teilweise

unabhängig von der kortikalen neuronalen Aktivität und liefern quantitative Ergebnisse, sind allerdings nicht zur kontinuierlichen Anwendung geeignet (45).

Das Gehirn ist mehr als alle anderen Organe auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glucose angewiesen, weil es praktisch keine Reserven hat. Im Falle eines Zirkulationsstillstandes sind die Energievorräte nach ca. 3 Minuten erschöpft (16). Dementsprechend kommt dem cerebralen Blutfluss (CBF) eine entscheidende Bedeutung zu, denn er gewährleistet die Versorgung mit Substraten und den Abtransport von Metaboliten. Eine Reduktion des CBF wird sich dementsprechend lokal oder globalisiert zunächst in einer Reduzierung des Funktionsstoffwechsels und entsprechenden Ausfällen bemerkbar machen, bevor der Erhaltungstoffwechsel und somit die Zellintegrität gefährdet sind. Bei analgosedierten oder komatösen Patienten ist die Reduzierung des Funktionsstoffwechsels klinisch nicht zu diagnostizieren bzw. schon manifest, und eine weitere Einschränkung des Stoffwechsels führt zum Verlust der Zellintegrität und einer irreversiblen Schädigung. Die klinische Abgrenzung zwischen noch ausreichender und mangelhafter Perfusion ist nicht zufriedenstellend. So konnten an über 90% der Gehirne von an einem SHT verstorbenen Patienten morphologische Merkmale eines hypoxisch-ischämischen Geschehens nachgewiesen werden (20).

Der CBF kann Mittels bildgebender Verfahren wie XeCT, PET, SPECT oder MRT mit hoher Auflösung dargestellt werden. Allerdings eignen sich diese Verfahren aus technischen Gründen nicht zur kontinuierlichen Überwachung auf einer Intensivstation. Strahlenbelastung, erheblicher Aufwand und hohe Kosten schränken die Anwendbarkeit in der klinischen Routine ein. Daher wird versucht, durch andere Verfahren einzuschätzen, ob die Substratversorgung des Gehirns dem Bedarf entspricht.

Ein Versuch, den aktuellen Sauerstoffbedarf des Gehirns im Verhältnis zum aktuellen CBF für die klinische Routine einschätzbar zu machen ist die Messung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (A_vDO_2) und der jugularvenösen Sauerstoffsättigung (S_jO_2).

Hierdurch stand erstmals ein semikontinuierliches Verfahren zur Verfügung, welches schnell, komplikationsarm und kostengünstig eine Überwachung der cerebralen Hämodynamik mit metabolischer Aussage ermöglichte. Die Differenz zwischen arterieller und jugularvenöser O_2 -Konzentration (A_vDO_2) stellt den absoluten cerebralen Sauerstoffverbrauch dar. Bei Annahme einer konstanten cerebralen O_2 -Metabolisierungsrate ($CMRO_2$) des Hirngewebes bedingen Änderungen des CBF und somit des Sauerstoffangebotes eine Änderung der O_2 -

Ausschöpfung des Blutes. Diese stellt sich dar als eine Veränderung der absoluten O_2 -Konzentrationsdifferenz ($AvDO_2$) und der jugularvenösen O_2 -Sättigung (S_jO_2). So ist beispielsweise bei einer Erhöhung des CBF mit höherem O_2 -Angebot ein Abfall der $AvDO_2$ und ein Anstieg der S_jO_2 zu erwarten, da relativ zum Bedarf mehr Sauerstoff zur Verfügung steht. Umgekehrt stellt sich eine Hypoperfusion mit einer erhöhten $AvDO_2$ und einer erniedrigten S_jO_2 dar. Seit ca. 15 Jahren wird die S_jO_2 durch kontinuierlich messende fiberoptische Katheter direkt im Bulbus venae jugularis (Bvj.) gemessen (17, 31).

Die Zuverlässigkeit beider Methoden (kontinuierlich vs. diskontinuierlich) ist allerdings umstritten, die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Messwerte wird von vielen Autoren unterschiedlich beurteilt (19, 35, 48, 81). Die intermittierende S_jO_2 -Messung ist schnell durchführbar und die Blutgasanalyse kann noch am Patientenbett ausgewertet werden. Auch aus Kostengründen ist diese Methode weit verbreitet, denn sie ist im Gegensatz zur kontinuierlichen S_jO_2 -Messung um ein Vielfaches preiswerter. Latronico et al. haben die Eignung der intermittierenden S_jO_2 -Messung für klinische Zwecke untersucht (35) und festgestellt, dass die Qualität der Messwerte stark von der Erfahrung des Arztes abhängig ist. Besondere Vorsicht bei der Gewinnung der Proben ist erforderlich, um eine Kontamination mit extracerebralem Blut zu vermeiden. Die Autoren stellen die gängige Praxis in Frage, die dominante V. jugularis (19, 40, 78) zu punktieren. So sind in dieser Studie erhebliche Seitendifferenzen in der S_jO_2 aufgetreten, und Phasen erhöhter oder erniedrigter jugularvenöser Sauerstoffsättigung wurden in vielen Fällen ausschließlich auf der nichtdominanten Seite beobachtet, wobei erwähnt werden muss, dass die intermittierende S_jO_2 -Messung nur eine Momentaufnahme darstellt und im zeitlichen Verlauf nicht auf zwischenzeitliche Änderungen der Sättigung schließen lässt. Zuletzt haben in dieser Studie die Ergebnisse in 96% der Fälle die Therapieentscheidungen nicht beeinflusst (35). Die kontinuierliche S_jO_2 -Messung hat den entscheidenden Vorteil, dass die zeitliche Auflösung sehr hoch ist und auch kurze Ereignisse erfaßt werden können. Ein Nachteil dieser Methode sind die höheren Kosten. Aber auch die Zuverlässigkeit der Messwerte lässt zu wünschen übrig. Die "time of good data quality" der kontinuierlichen S_jO_2 -Messung wird von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich angegeben, liegt aber insgesamt bei etwa 40-60%, abhängig von der Erfahrung des Teams und der Verweildauer des Katheters (17, 19, 31, 40, 81). Technische und organisatorische Probleme können sich auch aus der Notwendigkeit ergeben, den Jugulariskatheter regelmäßig zu kalibrieren. Im allgemeinen werden die gemessenen Werte nicht ohne Verifizierung über eine BGA aus dem Bvj. verwendet (17, 31, 40). Nicht zuletzt kann durch Änderungen der Kopflage eine Verfälschung der Werte aufgrund der veränderten Abflußverhältnisse oder einer Dislokation des Katheters erfolgen.

Einige Studien zeigen hinsichtlich Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit dieser Methode widersprüchliche Ergebnisse auf (19, 40, 48, 81).

Eine weitere, gut etablierte diagnostische Maßnahme ist die transcranielle Dopplersonographie (TCD), die insbesondere zur Erkennung eines cerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (SAB) zur klinischen Routine gezählt wird (85). Allerdings konnten Sarrafzadeh et al. in einer Falldarstellung zeigen, dass pathologische Flussmuster im TCD erst 36 Stunden nach Beginn eines mittels Mikrodialyse wahrscheinlich gemachten Vasospasmus auftraten (68). Kontrovers diskutiert wird auch die Annahme, ob eine Änderung der Flußgeschwindigkeit im untersuchten Gefäß tatsächlich eine Änderung des Blutflusses darstellt. Es gibt Hinweise dafür, dass auch die großen intracraniellen Arterien konstringieren können und so den CBF beeinflussen (10, 23, 85). Auch sind nach Vora et al. die Kriterien für das Vorliegen eines Vasospasmus im TCD nicht ausreichend definiert (82). Eine weitere Einschränkung ist die Tatsache, dass der positive bzw. negative prädikative Vorhersagewert nur im Falle von sehr niedrigen respektive sehr hohen Flussgeschwindigkeiten für den Kliniker akzeptabel ist und somit das Vorliegen eines Vasospasmus mit ausreichender Sicherheit angenommen oder ausgeschlossen werden kann (82).

Die Einführung der kontinuierlichen ICP-Messung geht auf die Arbeiten von Lundberg in den sechziger Jahren zurück und bot erstmals die Möglichkeit, den Hirndruck objektiv zu bestimmen. Bis dahin war die Beurteilung der Pupillenreaktion, auch heute noch im Rahmen der klinischen Untersuchung wichtig (33), fast die einzige Möglichkeit, eine intracranielle Hypertension festzustellen. Diese ist seitdem als Prognosefaktor einer neuronalen Schädigung eindeutig identifiziert worden. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das Outcome eines hirnverletzten Patienten mit steigendem ICP einen ungünstigeren Verlauf zeigt (29, 55, 87).

Die objektive Bestimmung des ICP brachte zwar eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse, ließ allerdings keine direkten Rückschlüsse über die Blutversorgung im intracraniellen Raum zu. Seitdem wird deshalb mit Hilfe des ICP der effektive Perfusionsdruck der Hirngefäße (CPP) bestimmt, indem vom mittleren arteriellen Blutdruck der intracranielle Druck abgezogen wird ($CPP = MAP - ICP$). Der CPP liefert eine orientierende Vorstellung über das Blutangebot im Gehirn, ist allerdings relativ ungenau, denn die intracraniellen Gefäße unterliegen einer blutdruckadaptierten Autoregulation, um den CBF auch bei Schwankungen des MAP konstant zu halten. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Bereich der Autoregulation einen MAP von ca. 60-150 mmHg umfaßt (56, 64). Somit kann bei gesunden Probanden in diesem Bereich ein ausreichender Blutfluss im Gehirn angenommen werden.

Bei vorgeschädigten Gefäßen, z.B. im Rahmen einer arteriellen Hypertonie oder einer Arteriosklerose, aber auch nach Schädel-Hirn-Verletzungen kann die Autoregulation gestört sein (85). Hier ist aufgrund des CPP keine Aussage über einen ausreichenden CBF möglich, denn die untere Grenze der Autoregulation kann mittels alleiniger ICP-Messung nicht bestimmt werden. Daraus folgt, dass es zu einer kritischen Minderperfusion trotz im Normalbereich liegender CPP-Werte kommen kann (2, 17, 60). Rosner et al. schlagen deshalb vor, statt des ICP den CPP als therapeutische Variable zu verwenden in der Annahme, dass nach einer neuronalen Schädigung die Autoregulationskurve nach rechts verschoben ist und zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden CBF ein höherer CPP notwendig ist. Die Autoren halten einen CPP von mindestens 70 mmHg für angemessen; empfohlen wird ein CPP von 85 mmHg oder höher (64).

Nach Bederson et al. tritt eine akute Vasokonstriktion der Hirnarterien nach einer SAB unabhängig von Veränderungen von ICP und CPP auf und führt zu einer Verminderung des CBF und schlechtem Outcome des Patienten (5). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Intensivüberwachungsmethoden zu finden, die sensitiver für die Erfassung ischämischer Episoden sind als die ICP-Messung.

Es konnte gezeigt werden, dass bei etwa 40% der Patienten bis 24 Stunden nach SHT unabhängig von Ventilation und Kreislaufsituation eine drastische CBF-Verminderung eintritt mit einer darauf folgenden Hyperämie (8, 27, 37, 43, 55, 69). Gleichzeitig war die metabolische Aktivität und damit die Glukoseverwertung der neuronalen Zellen gesteigert und fiel erst am zweiten Tag auf ein niedriges Niveau ab (6, 30, 84). Dies wird auf einen erhöhten Energiebedarf zur Aufrechterhaltung der zellulären Integrität und der Ionenhomöostase nach einer exzessiven Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter zurückgeführt (58).

Diese Kombination von CBF-Regulationsstörungen und gesteigerter metabolischer Aktivierung scheint zu einer Minderversorgung mit Substraten zu führen, die letztendlich zum ischämisch-anaeroben Stoffwechsel und einer schlechten Prognose führt (3, 72). Diese Situation ist mittels Monitoring der Vitalparameter und durch bildgebende Verfahren in der Frühphase nicht zu erkennen, denn ischämische Bezirke sind erst mit Ablauf mehrerer Stunden durch das entstehende Hirnödem im cCT sichtbar.

In den letzten Jahren wurde es aufgrund technischer Fortschritte möglich, die Oxygenierung im Hirngewebe direkt zu messen. Weiterentwicklungen der seit den fünfziger Jahren verfügbaren Clark-Sonde ermöglichen nun die kontinuierliche Überwachung des loko-

regionalen Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe ($p_{ti}O_2$). Diese im Durchmesser 0.5 mm dicken Sonden werden über eine Bohrlochtrepantation in das Hirngewebe implantiert. Das Meßverhalten dieser Sonden wird in der Literatur als sehr präzise beurteilt (31, 80, 81). In Anbetracht der Tatsache, dass diese Sonden in-vivo nicht rekali­briert werden können, haben viele Arbeitsgruppen nach Explantation die Meßgenauigkeit überprüft und dabei nur geringe Abweichungen festgestellt (2, 19, 31, 46, 80, 81).

Mittlerweile sind Sonden auf dem Markt verfügbar, die gleichzeitig zum $p_{ti}O_2$ auch $p_{ti}CO_2$, pH und Temperatur messen können. Sarrafzadeh et al. haben in einer vergleichenden Studie zwischen Clark-Sonde (Licox, GMS, Deutschland) und Multiparametersonde (Paratrend 7, Diametrics Medical, UK) eine gute Übereinstimmung der $p_{ti}O_2$ -Werte festgestellt (67).

Viele Studien konnten belegen, dass die cerebrale Oxygenierung einen deutlichen Einfluss auf die Prognose des Patienten hat. Eine definierte Ischämieschwelle ist der Literatur derzeit nicht zu entnehmen. Z.B. identifizierten van Santbrink et al. einen $p_{ti}O_2$ von 5 mmHg als Grenzwert. Patienten mit einem $p_{ti}O_2$ von ≤ 5 mmHg innerhalb der ersten Stunden nach einer neuronalen Schädigung zeigten ein schlechteres Outcome 6 Monate nach der Verletzung (81). Menzel et al. zeigten einen $p_{ti}O_2$ von 20 mmHg auf, unterhalb dessen alle Patienten starben (47). Kiening et al. und Sarrafzadeh et al. definierten die Ischämieschwelle bei einem $p_{ti}O_2$ von < 10 mmHg (31, 67).

Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Angaben liefert eine Studie von van den Brink et al., in der der $p_{ti}O_2$ mit zwei baugleichen Sonden (Licox) in nicht geschädigtem Hirngewebe gemessen wurde. Die absoluten Werte der beiden Sonden waren nicht identisch, Veränderungen waren aber zeitgleich und in die selbe Richtung (80). Die Autoren führen dies auf die bekannte Heterogenität der cerebralen Oxygenierung sowie auf die Lage der Sonden zu dem Kapillarnetz zurück. Sie folgern, dass es aus diesen Gründen schwierig sei, eine absolute Ischämieschwelle zu definieren.

In einer Vielzahl von Studien ist der gleichzeitige Einsatz der $p_{ti}O_2$ -Messung und der S_jO_2 -Messung beschrieben (19, 31, 67, 81). Der wichtigste Unterschied zwischen beiden Verfahren ist die Tatsache, dass die S_jO_2 -Messung eine globale Messung einer Hemisphäre darstellt. Dies sorgt für Interpretationsprobleme der gemessenen Parameter, denn der Einfluss lokaler Perfusionsunterschiede innerhalb einer Hemisphäre und der Einfluss von Ischämiezonen und Raumforderungen auf die globale cerebrale Oxygenierung und den venösen Abfluß ist nicht ausreichend untersucht. Die kontroversen Standpunkte verschiedener Autoren zur S_jO_2 -

Messung wurden bereits erörtert. Vorteilhaft bei diesem Monitoringverfahren ist dagegen der gut definierte Normbereich. S_jO_2 -Werte unter 50 – 54 % werden als Ischämiezeichen gewertet, wohingegen Werte über 75 % auf eine Hyperperfusion schließen lassen (10, 19, 31, 35, 40, 51).

Die Überwachung der cerebralen Oxygenierung mit Hilfe der $p_{ti}O_2$ -Sonden zeigt eine hohe Zuverlässigkeit der Messwerte auch über mehrere Tage (31, 80, 81). Normwerte aus gesunden Individuen sind allerdings nicht verfügbar. Die Literaturangaben aus neurochirurgischem Patientengut schwanken zwischen 7.7 ± 2.6 mmHg (13) und 60 ± 31 mmHg (14) in nicht geschädigtem Gewebe. Van Santbrink et al. konnten außerdem eine Abhängigkeit des $p_{ti}O_2$ von der Zeit nach dem neuronalen Insult feststellen (81). Die Abhängigkeit des $p_{ti}O_2$ vom CPP wird kontrovers beurteilt (2, 10, 31, 46, 67, 77, 80). Eine mögliche Ursache hierfür ist das variable Ausmaß der Störungen in der cerebralen Autoregulation. So kann die AR weitgehend intakt sein ($p_{ti}O_2$ unabh. vom CPP) oder in unterschiedlichem Ausmaß gestört sein ($p_{ti}O_2$ abhängig von CPP).

Die genannten Nachteile der S_jO_2 -Messung sind sicherlich ein Grund für den zunehmenden Einsatz der $p_{ti}O_2$ -Sonden. Viele der o.g. Autoren schlagen vor, S_jO_2 und $p_{ti}O_2$ simultan zu messen, um sowohl Informationen über die globale Oxygenierung zu erhalten als auch den O_2 -Partialdruck im Hirngewebe zu bestimmen. Dies liefert zusätzliche Informationen über die hämodynamischen Verhältnisse im intracraniellen Raum und damit über den Zustand des Patienten.

In den letzten Jahren hat sich das Verständnis der Pathophysiologie und Pathobiochemie des Gehirns nach neuronalen Schädigungen durch den Einsatz der cerebralen Mikrodialyse erheblich erweitert. Mit der Mikrodialyse steht ein semikontinuierliches Verfahren zur Überwachung des cerebralen Stoffwechsels zur Verfügung, denn zusätzlich zu den erwähnten Parametern wie $p_{ti}O_2$, $p_{ti}CO_2$, pH und Temperatur ist es nun möglich geworden, mit relativ geringem Aufwand Substrate und Metabolite des Gehirnstoffwechsels wie z.B. Laktat, Pyruvat, Glukose, Glycerol quantitativ zu bestimmen (18, 47, 54, 58, 76). Auch die Konzentrationen von Neurotransmittern wie z.B. Glutamat können auf diese Weise bestimmt werden (58). Normwerte sind der Literatur nicht zu entnehmen, vielmehr schwanken die gemessenen Werte der einzelnen Substanzen beträchtlich (18, 21, 25, 34, 47, 54, 58, 68, 76). In einer Studie von Menzel et al. konnte nachgewiesen werden, dass ein niedriger $p_{ti}O_2$ mit einem Anstieg der Laktatkonzentration im Interstitium und einem niedrigen CBF einhergeht

(47). Auch andere Studien belegen eine signifikante Korrelation zwischen der Laktatkonzentration im Dialysat und der Prognose des Patienten (18, 54, 76).

Die Temperatur im Gehirn stellt eine entscheidende Größe für den O₂-Verbrauch des Gehirns dar. Entsprechend der Gleichung nach Arrhenius verdoppelt sich die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion pro 10°C Temperaturanstieg bzw. halbiert sich die Geschwindigkeit pro 10°C Temperaturabfall. Die protektiven Effekte der intraoperativen Hypothermie sind lange bekannt und werden in der Kardio- und Neurochirurgie zur Verbesserung der Ischämietoleranz eingesetzt (70). Weniger Beachtung hat hingegen die Hyperthermie des Cerebrums gefunden. Aus der o.g. Gleichung ergibt sich ein signifikanter Anstieg des cerebralen Metabolismus und damit des O₂-Verbrauches auch bei geringen Anstiegen der Hirntemperatur, z.B. bei Fieber. Umgekehrt kann bei Ausschluß systemischer Ursachen aus einer Temperaturerhöhung im Gehirn auf eine metabolische Stimulation geschlossen werden. So konnten Schwab et al. in Patienten nach einem apoplektischen Insult eine im Durchschnitt $1.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$ höhere Hirntemperatur nachweisen (70). Die Autoren fanden außerdem signifikante Temperaturgradienten zwischen läsionsnahen und läsionsfernen Arealen. Die Autoren führen dies auf eine metabolische Stimulation durch exzessive Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren zurück und unterstützen den Einsatz leichter Hypothermie. Auch weitere Studien belegen den Nutzen leichter Hypothermie zur Einschränkung einer Sekundärschädigung und eine Verbesserung der Prognose bei neurochirurgischen Patienten (11, 42, 71).

Die genannten Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren zum multimodalen Monitoring erfordern eine Kombination der verschiedenen Methoden. Nicht oder unscharf definierte Normbereiche sowie die ungleiche Reliabilität der einzelnen Verfahren erschweren allerdings vergleichende Untersuchungen. Auch steht der Gegensatz lokaler (Multiparametersonden, Mikrodialyse) und globaler Messungen (S_jO₂, CPP, ICP) und die sich daraus ergebenden Implikationen im Raum. Die wenigen vergleichenden Studien sind geprägt von Interpretationsproblemen der gemessenen Parameter, so dass der klinische Nutzen bisher zwar vielversprechend erscheint, aber noch nicht eindeutig abzuschätzen ist.

2. Zielstellung

Zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung wurde im Rahmen der Intensivtherapie ein multimodales Monitoring eingesetzt.

So wurden neben der Standardüberwachung mit MAP, ICP, CPP und O₂-Sättigung auch p_{ti}O₂, p_{ti}CO₂, pH_{ti}, Temp_{ti} mittels eines Multiparametersensors (Paratrend 7) sowie Glukose, Laktat, Pyruvat und Glycerol im Hirngewebe (Gluc_{ti}, Lac_{ti}, Pyr_{ti} und Glyc_{ti}) mittels eines interstitiellen cerebralen Mikrodialysekatheters (CMA 70) bei insgesamt sieben Patienten auf einer kontinuierlichen respektive semikontinuierlichen Basis bestimmt.

Die folgenden Fragen wurden auf der Grundlage der erhaltenen Daten evaluiert:

- 1.) Ist es möglich, das multimodale Monitoring auf einer Intensivtherapiestation als bettseitige Überwachung zu etablieren?
- 2.) Sind die aus dem multimodalen Monitoring erhaltenen Werte mit klinischen und apparativen Befunden in Übereinstimmung zu bringen?
- 3.) Sind die hier erhaltenen Messwerte vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen?
- 4.) Sind durch den Einsatz eines multimodalen Monitorings frühzeitige Verlaufsbeurteilungen möglich?

3. Theoretische Grundlagen

3.1. Cerebraler Metabolismus und Substratbedarf

Das Gehirn ist eines der stoffwechselaktivsten Organe des menschlichen Körpers. Es erhält etwa 15% des Herzminutenvolumens in Ruhe (750 ml/min) und verbraucht etwa 20% des dem Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs (170 $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$). 25% des Glukoseverbrauches (31 $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$) finden im ZNS statt. Im Vergleich dazu beträgt das Gewicht des Gehirns nur etwa 2-3% des Gesamtkörpergewichtes. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Sauerstoffverbrauch 3-5 ml/100 g/min (40-70 ml/min), das Sauerstoffangebot 20 ml/100 ml Blut bzw. 50 ml Blut/100 g/min (150 ml/min) (16, 17). Diese O_2 -Reserve sorgt dafür, dass der aerobe Stoffwechsel (> 95% der Kohlenhydrate werden oxydativ metabolisiert (7)) mit ausreichender Sicherheit gewährleistet wird (16). So werden aus einem Mol Glukose unter Aufwendung von 6 Mol O_2 durch Glykolyse und Citrat-Zyklus 36 Mol ATP und 6 Mol CO_2 gewonnen. Da weder in den Neuronen noch in der Neuroglia nennenswerte Mengen an O_2 und Glukose gespeichert werden können, ergibt sich eine extreme Abhängigkeit des Gehirns von einer kontinuierlichen Substratversorgung über den cerebralen Blutfluss.

Der cerebrale Energiebedarf lässt sich unterteilen in:

- Funktionsstoffwechsel (ca. 60%)
- Erhaltungsstoffwechsel (ca. 40%)

Der Funktionsstoffwechsel umfaßt alle höheren neuronalen Funktionen wie die Generierung von elektrischen Signalen. Der Erhaltungsstoffwechsel sorgt für die Aufrechterhaltung der zellulären Integrität z.B. durch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und der Ionengradienten und durch die Synthese von Strukturproteinen (49). Folglich kann der cerebrale Metabolismus bis zu 60% abnehmen, bevor es zu einer Einschränkung des Erhaltungsstoffwechsels kommt und die zelluläre Integrität bedroht ist.

Der O_2 -Verbrauch (und damit der Blutfluss) des Gehirns ist eng an den Energiebedarf gekoppelt (38), d.h. ATP-Verbrauch und ATP-Neusynthese (unter O_2 -Verbrauch) halten sich die Waage. Unter physiologischen Bedingungen stehen alle Stoffwechselprodukte und Substrate in einem dynamischen Gleichgewicht.

Die Menge eines Substrates (Q), welche pro Zeiteinheit (dt) über das arterielle Blut (Qa/dt) an das Gewebe geliefert wird, muss der Summe aus der Menge im venösen Abfluß (Qv/dt), der metabolisierten Menge (Qm/dt) und der im Gewebe akkumulierten Menge (Qi/dt) entsprechen [Formel 1]:

$$[1] \quad \frac{Qa}{dt} = \frac{Qv}{dt} + \frac{Qm}{dt} + \frac{Qi}{dt}$$

Im Falle von O_2 kann die im Gewebe akkumulierte Menge vernachlässigt werden [Formel 2]:

$$[2] \quad \frac{Qa - Qv}{dt} = \frac{Qm}{dt}$$

Die Differenz aus der an- und abtransportierten Substratmenge (hier: O_2) entspricht also dem Verbrauch im Gewebe. Die mit dem arteriellen Blut transportierte Menge ist gleichzusetzen mit dem Blutfluss (F_a) multipliziert mit der Blutkonzentration des Stoffes (C_a), also $F_a \times C_a$; das gleiche gilt auch für das venöse Blut, also $F_v \times C_v$. Wenn arterieller und venöser Fluß übereinstimmen, gilt die Gleichung [Formel 3]:

$$[3] \quad \frac{Qm}{dt} = F \cdot (C_a - C_v)$$

F = Blutfluss

C_a = arterielle Konzentration der Substanz

C_v = venöse Konzentration der Substanz

Der Ausdruck Qm/dt entspricht der cerebralen Metabolisierungsrate von Sauerstoff ($CMRO_2$).

3.2. Cerebrale Autoregulation

Aus dem Verhältnis Energiebedarf - Energieangebot ergibt sich, dass das Gehirn über Regulationsmechanismen verfügen muss, welche den CBF den aktuellen Bedürfnissen anpassen und bei systemischen Schwankungen z.B. des Blutdruckes konstant halten. Die hierfür verantwortlichen Steuerungsmechanismen werden unter dem Begriff der cerebralen Autoregulation zusammengefaßt. Die Regulierung des CBF erfolgt angepasst an die metabolischen Bedürfnisse der Neuronen und der Neuroglia sowie angepasst an das

Substratangebot (O_2 , Glukose). So verhalten sich CBF und $CMRO_2$ weitgehend proportional zueinander.

Die cerebrale Autoregulation umfasst im wesentlichen folgende Elemente:

- 1.) Metabolische Autoregulation:
 - CO_2 -Vasoreaktivität
 - O_2 -Vasoreaktivität
 - lokal-metabolisch vermittelte Vasoreaktivität
- 2.) Blutdruckadaptierte Autoregulation
- 3.) Neurogene Autoregulation

Diese Unterteilung dient dem besseren Verständnis der hauptsächlich involvierten Regulationsmechanismen. Diese dürfen jedoch nicht isoliert voneinander betrachtet werden, denn die Regulation des CBF ergibt sich aus der Gesamtheit der obigen Faktoren und deren Wechselwirkungen untereinander.

3.2.1. CO_2 -Vasoreaktivität

Der Einfluss des CO_2 -Partialdruckes auf den Tonus der cerebralen Gefäßmuskulatur ist gut untersucht. Bei gesteigertem Metabolismus erhöht sich der O_2 -Verbrauch und damit auch die CO_2 -Produktion im Gewebe. CO_2 diffundiert schnell über die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur (32); der genaue Mechanismus ist allerdings noch unklar. Interessanterweise beeinflusst eine systemische metabolische Azidose bei intakter Blut-Hirn-Schranke (BBB) den cerebralen Gefäßwiderstand nicht, wohl aber ein Anfall saurer Valenzen im CSF oder im Interstitium durch den lokalen Metabolismus (85).

Die CO_2 -vermittelte Gefäßantwort ermöglicht es dem Gehirn, den Blutfluss in die entsprechenden Areale zu modulieren und innerhalb eines weiten Bereiches konstant zu halten. Dadurch kann der CBF dem Substratbedarf und dem Abtransport der Metabolite angepasst werden. Im Bereich eines p_aCO_2 von 20-80 mmHg verhält sich der CBF unter physiologischen Bedingungen nahezu linear (63). Anders ausgedrückt führt eine Halbierung des p_aCO_2 von 40 auf 20 mmHg zu einer Halbierung des CBF bzw. der CBF ändert sich um etwa 3% pro 1 mmHg Änderung des p_aCO_2 (50).

Die durch eine Hypokapnie vermittelte Vasokonstriktion hält unter physiologischen Bedingungen für etwa 6-10 Stunden an, wobei diese Zeit erheblichen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Verantwortlich hierfür ist die langsame Adaptation der

Puffersysteme im Liquor cerebrospinalis, v.a. durch den Transport von HCO_3^- über die Blut-Hirn-Schranke (61, 52).

Das Ausmaß der CO_2 -Reaktivität ist abhängig vom Grundtonus der Arteriolen und somit vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAP); so verhindert z.B. eine vorbestehende starke Vasokonstriktion eine weitere CO_2 -vermittelte Verengung der Gefäße. Mit zunehmender Hypotension nimmt die Fähigkeit des Gehirns, auf Änderungen im CO_2 -Partialdruck (pCO_2) zu reagieren, ab. Eine schwere Hypotonie mit einem MAP von 30 mmHg führt zu einer völligen Aufhebung der CO_2 -vermittelten Autoregulation (22). Umgekehrt beeinflusst der pCO_2 die blutdruckadaptierte Autoregulation derart, dass eine Hyperkapnie gegenüber einer Normokapnie den Autoregulationsbereich einengt, während eine Hypokapnie diesen erweitert (56). Eine prolongierte Hyperventilation (> 60 h) führt durch die Verringerung der intracerebralen Puffersysteme zu einer Hypersensitivität der Gefäßmuskulatur gegenüber von Änderungen im pCO_2 , was in der Folge zu starken ICP-Schwankungen führt (52).

3.2.2. O_2 -Vasoreaktivität

Unter Normoxie hat der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) keinen nennenswerten Einfluss auf die Regulierung des CBF. Es ist aber belegt, dass eine arterielle Hypoxämie über einen vasodilatatorischen Effekt zu einer Steigerung des CBF führen kann (47, 56). Der Schwellenwert liegt bei einem p_aO_2 von etwa 50 mmHg; ein Abfall des p_aO_2 auf 30 mmHg verdoppelt den Blutfluss im Vergleich zum Ausgangswert (9). Umgekehrt führt ein Anstieg des p_iO_2 auf supranormale Werte zu einer cerebralen Vasokonstriktion und dementsprechend zu einer Reduktion des CBF (47). Rostrup et al. konnten an sechs gesunden freiwilligen Probanden zeigen, dass bei normobarer Hyperoxie unter Einatmung von 100% Sauerstoff der CBF um 27% abnimmt (65).

Das anatomische Korrelat der CBF-Steigerung und Hypoxie ist eine Dilatation cerebraler Arteriolen. Ursächlich wird ein lokaler Anstieg der Laktatkonzentration und anderer vasodilatatorischer Substanzen durch die Gewebshypoxie diskutiert. Dies erscheint plausibel, da CBF und die cerebrale metabolische Aktivität unter physiologischen Bedingungen eng aneinander gekoppelt sind. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass direkte O_2 -sensitive Mechanismen der Gefäßmuskulatur an der cerebralen Autoregulation beteiligt sind (56). Die Physiologie der O_2 -Vasoreaktivität ist bislang nicht endgültig geklärt.

3.2.3. Lokal-metabolisch vermittelte Vasoreaktivität

Die Produktion vasoaktiver Metabolite wird zu einem gewissen Teil durch den $p_{ti}O_2$ moduliert. Absoluter oder relativer O_2 -Mangel führen zu einem Anstieg anaerober Stoffwechselprodukte wie z.B. Laktat oder Adenosin. Insbesondere scheint das Gefäßendothel mit seinen verschiedenen Mediatoren eine wichtige Rolle zu spielen (26, 56, 83). Dessen Entfernung führt zu einer schweren Beeinträchtigung der Autoregulation, wahrscheinlich durch Ausschaltung des autoregulatorischen Transduktionsprozesses zwischen Endothelzelle und glatter Gefäßmuskelzelle (56). In einer Studie an gesunden Probanden zeigten White et al. die Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) für die Autoregulation. Die mit dem NO-Synthetase-Hemmstoff L-NMMA behandelte Gruppe zeigte eine signifikant geringere Änderung des Autoregulations-Index als die Kontrollgruppe (83).

3.2.4. Blutdruckvermittelte Autoregulation (pAR)

Änderungen im Blutdruck bewirken eine myogene Antwort in der glatten Gefäßmuskulatur ("Bayliss-Effekt"), d.h. eine Vasokonstriktion bei erhöhtem MAP bzw. eine Vasodilatation bei erniedrigtem MAP (56). Dies führt dazu, dass bei CPP-Schwankungen im Bereich von 50-150 mmHg die cerebralen Widerstandsgefäße adaptieren und den CBF annähernd konstant halten. Außerhalb des Autoregulationsbereiches (AR-Bereiches) verhalten sich CPP und CBF nahezu linear. Bei Unterschreitung der unteren Autoregulationsgrenze steigt zuerst die O_2 -Ausschöpfung des arteriellen Blutes, bevor es zu einer Ischämie kommt. Bei Überschreitung der oberen Autoregulationsgrenze dagegen kommt es zu einem "Breakthrough-Phänomen": aus der passiven Dehnung der Gefäße entgegen ihres Tonus resultiert eine Hyperämie, die wiederum zu weiteren Sekundärschädigungen wie z.B. einem Hirnödem führen kann (56, 64). Unter der Annahme einer Newton'schen Flüssigkeit in starren Röhren gilt in diesem Zusammenhang das Ohm'sche Gesetz [Formel 4]:

$$[4] \quad I = \frac{U}{R}$$

Die Stromstärke I entspricht dem cerebralen Blutfluss (CBF) und die Spannung U dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP). R ist der cerebrale Gefäßwiderstand (CVR). Formel [4] lässt sich also auch schreiben [Formel 5]:

$$[5] \quad CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

Obwohl, wie auch im Falle des Ohm' schen Gesetzes, im menschlichen Organismus die für diese Gleichung geforderte Bedingung einer Newton' schen Flüssigkeit unter linearer Strömung durch starre Röhren nicht gegeben ist, lässt sich das Verhalten des cerebralen Gefäßwiderstandes am besten mit Hilfe des Gesetzes von Hagen-Poiseuille beschreiben [Formel 6]:

$$[6] \quad R = \frac{8 l \mu}{r^4}$$

l = Länge des Gefäßes

μ = Blutviskosität

r = Gefäßradius

R = Gefäßwiderstand (= CVR)

Die genaue Betrachtung dieser Gleichung zeigt, dass sowohl die Länge des Gefäßbettes als auch die Blutviskosität einen gewissen Beitrag zum Gesamtwiderstand leisten. Dies ist klinisch bedeutsam, weil in bestimmten Situationen die Beeinflussung der Blutviskosität die einzige verfügbare therapeutische Zielgröße darstellt. Hämatokrit und CBF verhalten sich gegensinnig; ob dies allerdings rheologische Ursachen hat oder indirekt über das veränderte O₂-Angebot vermittelt wird, ist nicht klar (79). Da der Gefäßradius in der vierten Potenz steht, kommt ihm bei der Regulierung des CVR die größte Bedeutung zu. Kaliberschwankungen der Widerstandsgefäße sind demnach die effektivsten Mechanismen zur Kontrolle des CBF.

Die untere AR-Grenze von 50 mmHg ist lediglich eine statistische Aussage und lässt Rückschlüsse auf eine adäquate cerebrale Perfusion auch bei gesunden Individuen nicht mit ausreichender Sicherheit zu (2, 17, 25). Viele Studien konnten belegen, dass bei Patienten mit SHT der AR-Bereich nach rechts zu höheren Werten verschoben ist (31, 56, 64, 66, 81). Ähnliches gilt für Patienten mit arterieller Hypertonie oder diabetischer Angiopathie (56). Dies bedeutet, dass ein im Normbereich liegender CPP bei diesen Patienten durchaus inadäquat sein kann. Weil es nicht ohne weiteres möglich ist, die untere Grenze der AR zu bestimmen, schlagen Rosner et al. vor, den CPP auf einem Wert von mindestens 70 mmHg und höher zu halten (64). In ihren Untersuchungen fanden die Autoren auch eine Abhängigkeit des ICP vom CBF. Sie postulieren, dass eine CPP-orientierte Therapie durch die autoregulatorische Vasokonstriktion den ICP durch Reduzierung des CBF kontrollieren kann.

3.2.5. Neurogene Autoregulation

Während die pAR überwiegend durch die kleineren Widerstandsgefäße vermittelt wird, übt der Sympathikus seine Wirkung hauptsächlich auf die größeren intracerebralen Gefäße aus. Die Aktivität des Sympathikus beeinflusst den CBF in Ruhe nicht oder nur marginal. Allerdings hängt der AR-Bereich durchaus von der sympathischen Aktivität ab. Ein hoher Sympathikotonus, beispielsweise bei starker körperlicher Aktivität, führt zu einer Rechtsverschiebung des AR-Bereiches. Dies stellt wahrscheinlich einen physiologischen Mechanismus dar, um das Gehirn vor einer hypertensiven Schädigung zu schützen. Umgekehrt bewirkt dementsprechend ein geringer Sympathikotonus eine Verschiebung des AR-Bereiches zu niedrigeren Blutdruckwerten. Dies ist insbesondere bei verschiedenen Schockzuständen bedeutsam, denn die Kombination aus sympathischer Aktivierung und Hypotonie führt zu einer Verstärkung der Minderperfusion im Gehirn (56).

Insgesamt sind die Auswirkungen der vegetativen Innervation weniger gravierend als die übrigen bereits erwähnten AR-Mechanismen. Dies zeigt sich daran, dass die Effekte der sympathischen Aktivierung durch lokale Faktoren wie Hypoxie oder Azidose komplett aufgehoben werden können (15).

3.3. Indirekte Einschätzung des CBF durch die S_jO_2 -Messung und Bestimmung der $AvDO_2$

Die arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$) ist abhängig von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Gehirn. Das O_2 -Angebot ist eine Funktion aus arteriellem p_aO_2 und CBF, der O_2 -Verbrauch eine Funktion der neuronalen Aktivität. Wir können mit hinreichender Sicherheit annehmen, dass die arterielle O_2 -Konzentration auch dem tatsächlichen O_2 -Angebot im Gehirn entspricht. Das bedeutet, dass bei bekanntem arteriellen pO_2 die Messung des jugularvenösen pO_2 eine grobe Einschätzung der cerebralen metabolischen Aktivität und der Suffizienz des CBF ermöglicht (73).

Die Bestimmung der $AvDO_2$ gibt also Hinweise auf eine Imbalance zwischen den einzelnen Parametern. Der Ausdruck Qm/dt in Formel [3] kann als $CMRO_2$ definiert werden. Formel [3] lässt sich also auch schreiben [Formel 7]:

$$[7] \quad CMRO_2 = CBF \cdot AvDO_2$$

Durch Umstellen ergibt sich [Formel 8]:

$$[8] \quad AvDO_2 = \frac{CMRO_2}{CBF}$$

Die AvDO₂ berechnet sich nach [Formel 9]:

$$[9] \quad AvDO_2 = \frac{Hb \cdot (S_aO_2 - S_jO_2) \cdot 2.01}{100} + (p_aO_2 - p_jO_2) \cdot 0.0031$$

| | | |
|-----------------------------------|---|-----------------------------|
| <i>AvDO₂</i> | = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz | [ml O ₂ /100 ml] |
| <i>Hb</i> | = Hämoglobinkonzentration | [mmol/l] |
| <i>S_aO₂</i> | = arterielle Sauerstoffsättigung | [%] |
| <i>S_jO₂</i> | = jugularvenöse Sauerstoffsättigung | [%] |
| <i>p_aO₂</i> | = arterieller Sauerstoffpartialdruck | [kPa] |
| <i>p_jO₂</i> | = jugularvenöser Sauerstoffpartialdruck | [kPa] |

Wie aus Formel [8] hervorgeht, ist die AvDO₂ der Quotient aus CMRO₂ und CBF. Unter physiologischen Bedingungen bleibt dieser Quotient annähernd konstant, da sich der CBF der O₂-Nachfrage des Gewebes anpaßt. An gesunden Probanden wurde ein Normwert von 5-6 ml O₂/100 ml Blut bestimmt. Eine Veränderung der AvDO₂ lässt auf ein relatives Über- respektive Minderangebot an Sauerstoff schließen, direkte Rückschlüsse auf den CBF sind allerdings nicht möglich.

Wird die Indikation für ein erweitertes Neuromonitoring gestellt, ist der Patient in der Regel analgosediert. Hierdurch wird der Funktionsstoffwechsel weitgehend reduziert und die CMRO₂ kann in einem definierten Beobachtungszeitraum als annähernd konstant angesehen werden, vorausgesetzt, andere Faktoren einer metabolischen Aktivierung wie z.B. Hyperthermie oder Krampfanfälle werden ausgeschlossen. Formel [8] kann dann vereinfacht werden [Formel 10]:

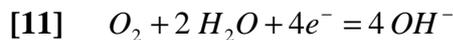
$$[10] \quad AvDO_2 = \frac{1}{CBF}$$

Somit erlaubt die intermittierende Bestimmung der AvDO₂ eine grobe Einschätzung der globalen cerebralen Perfusion. So lassen demnach Werte unter 4 mlO₂/100 ml auf eine

Hyperperfusion mit relativ erhöhtem O₂-Angebot schließen, wohingegen Werte über 7 bis 9 mlO₂/100 ml als globales Ischämiezeichen gilt (12, 41).

3.4. Indirekte Einschätzung des CBF durch den Einsatz einer Multiparametersonde

Die kombinierte intravasale Multiparametersonde Paratrend 7 (Diametrics Medical, UK) hat an der Sondenspitze einen Außendurchmesser von 0.5 mm. Es besteht aus zwei fiberoptischen Messstrecken für die Bestimmung von pH und pCO₂, einer Clark-Elektrode und einem Thermosensor. Die Sondenspitze ist mit einer Mikroporenmembran aus Polyethylen umhüllt, welche für Gas und Ionen permeabel ist. Im Inneren befindet sich ein mit Phenolrot versetztes Polyacrylamidgel. Das Polyacrylamidgel gewährleistet eine ausreichende Hydratation der Sondenspitze, während das Phenolrot seine optischen Eigenschaften entsprechend der Protonenkonzentration in der Messkammer ändert. Die pH-Optode erfaßt diese Änderungen durch Reflexionsphotometrie und wandelt sie in Messsignal um. Die pCO₂-Optode funktioniert nach demselben Prinzip, sie ist allerdings mit einer nur für CO₂ permeablen Beschichtung versehen. Die Clark-Elektrode ist in eine für O₂ diffusible Membran eingebettet, in deren Innern sich die Anode und Kathode sowie eine Pufferlösung befinden. An der Kathode wird O₂ unter Bildung von Hydroxyl-Ionen (OH⁻) reduziert. Dabei wird Wasser verbraucht [Formel 11]:



Der induzierte Stromfluss in der Elektrode stellt das Meßsignal dar und ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck.

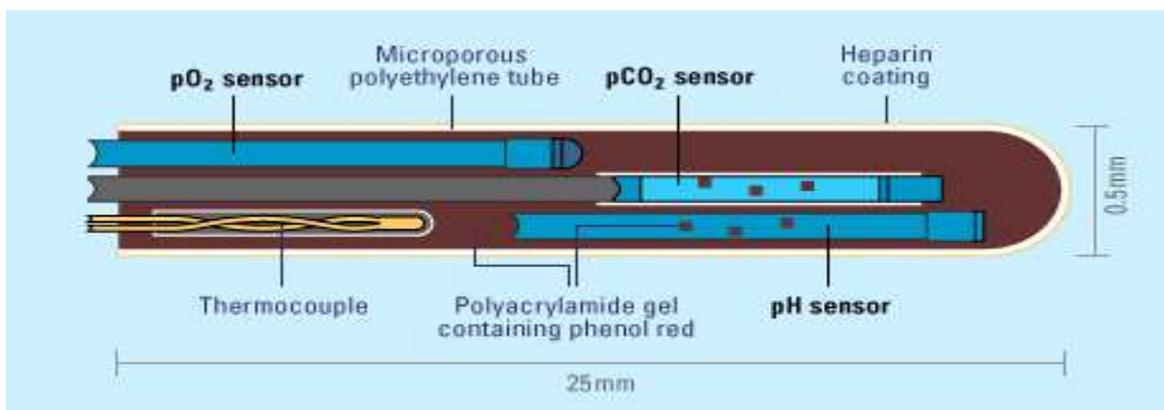


Abb. 1: Schematische Darstellung der Spitze einer Paratrend 7-Multiparametersonde

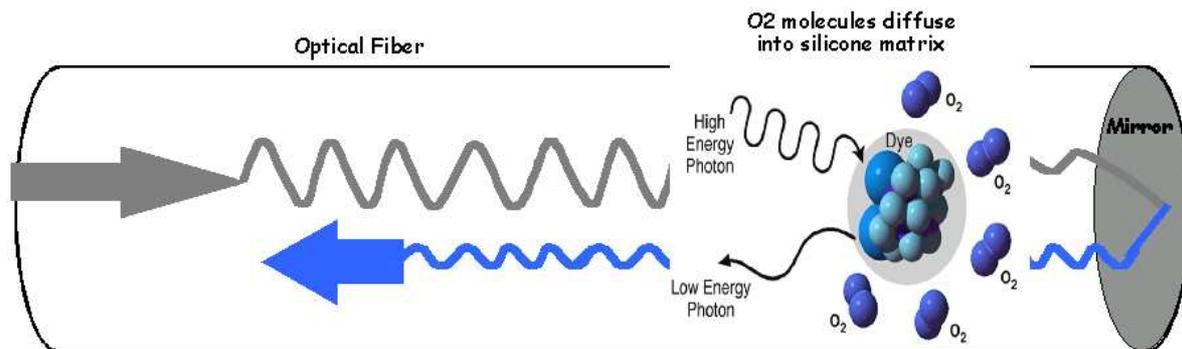


Abb. 2: Schematische Darstellung einer Optode (hier: O₂)

Die Multiparametersonde muss vor der Implantation in einem Spezialgerät kalibriert werden. Der Sensor befindet sich hierfür in einer Tonometriekammer, welche von drei Kalibrationsgasen bekannter Konzentration in festgelegter Reihenfolge für jeweils 10 min durchströmt wird. Ein Mikroprozessor steuert die gesamte Kalibration und zeigt die Ergebnisse am Ende der Prozedur auf einem Display an.

Der Paratrend 7 (P7) wurde für den intravasalen Einsatz konzipiert und weist aus diesem Grund eine Heparinbeschichtung an der Oberfläche auf. Der Katheter kann, nachdem er einmal kalibriert und implantiert worden ist, in-vivo nicht rekaliert werden. Aus Gründen der Sterilität verbietet sich die Explantation und Reimplantation nach Rekalibrierung. Der P7 zeigte jedoch intravasal ein gutes Meßverhalten und nur geringe Sensordrift (41), so dass sich der Katheter, wie auch bei intracerebraler Anwendung (19, 31, 46, 80, 81), als zuverlässig erwiesen hat.

3.5. Neurochemisches Monitoring mittels Mikrodialyse

Die Einführung der Mikrodialyse (MD) in klinische Studien geschah Ende der 1980er Jahre. Während das Verfahren zunächst intraoperativ angewandt wurde, ist heute der Einsatz im intensivmedizinischen Bereich als zusätzliche Indikation etabliert. 1992 berichteten Lennart und Persson über die Anwendung der cerebralen MD in der Intensivüberwachung (58).

Grundvoraussetzung für die Anwendung der Mikrodialyse ist die Identifizierung von biochemischen Markern für den cerebralen Stoffwechsel aufgrund der bekannten Rolle dieser Substanzen in den biochemischen und pathobiochemischen Prozessen. Dies führte in den 1970er und 1980er Jahren zur Aufklärung einiger Mechanismen der sekundären neuronalen Schädigung wie z.B. einer Laktatazidose oder einer exzessiven Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter.

Das Prinzip der Mikrodialyse beruht, wie bei der konventionellen Dialyse, auf einem Konzentrationsgradienten über einer semipermeablen Membran. Der MD-Katheter besteht aus zwei zirkulär angeordneten Kunststoffröhrchen mit einer semipermeablen Membran an der Sondenspitze. Die Dialysierflüssigkeit strömt über das innere Röhrchen zur Spitze und tritt dort in Kontakt mit der semipermeablen Membran. Von dort fließt das Dialysat über den äußeren Kanal zurück zur Basis, wo es dann gesammelt und später analysiert werden kann.

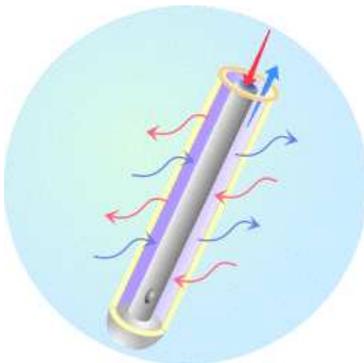


Abb. 3: Schematische Darstellung der Spitze eines Mikrodialysekatheters

Der Katheter hat zwei Anschlüsse, einen Zufluss für die Dialysierflüssigkeit und einen Abfluss für das Dialysat. Der Zufluss wird mit einer speziellen Pumpe (CMA 107) konnektiert, über welche dann ein kontinuierlicher Fluss der Dialysierflüssigkeit über die semipermeable Membran gewährleistet wird. Am Ausflussschenkel befindet sich eine Halterung für spezielle Mikroreagenzgläser, welche in definierten Zeitabständen manuell ausgetauscht werden und in der Analyseeinheit (CMA 600) verarbeitet werden.

Der Mikrodialysekatheter wird über eine Bohrlochtrepantation eingeführt. Die Fixation erfolgt entweder über eine Tunnelung unter der Kopfschwarte oder über eine Drei-Wege-Schraube, die in den Schädelknochen eingedreht wird. Die Verwendung der Schraube ermöglicht zusätzlich zum MD-Katheter eine Implantation einer Hirndruckmesssonde bzw. einer Ventrikeldrainage und einer Multiparametersonde durch dasselbe Bohrloch und gewährleistet einen guten Schutz vor einer Dislokation des Monitorings.

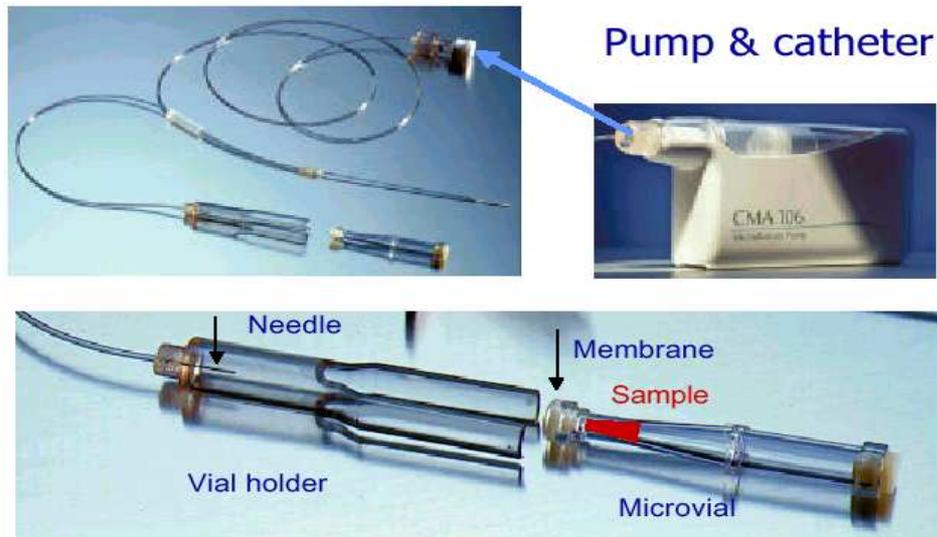


Abb. 4: Der Mikrodialyse-Katheter mit Pumpe



**Abb. 5: links: Die 3-Wege-Schraube (GMS)
rechts: Schematische Darstellung einer implantierten Schraube**

In früheren Studien wurden biochemische Marker in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) oder im Blut bestimmt, in Tierexperimenten auch an homogenisierten Gehirnen. Durch die Mikrodialyse wird dagegen die chemische Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit (ECF) analysiert. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres vergleichbar. Dies gilt insbesondere für die Basiskonzentrationen der einzelnen Stoffe. Die gemessenen Werte sind ausnahmslos aus Patienten mit neuronaler Schädigung verschiedener Art gewonnen, in denen auch in ungeschädigtem Gewebe nicht mit Sicherheit von physiologischen Konzentrationen der einzelnen Substanzen ausgegangen werden kann. Dies erschwert die Interpretation der gewonnenen Daten.

Die sog. "Recovery-Rate" (RR) ist die Konzentration im Dialysat dividiert durch die Konzentration im ECF, ausgedrückt in Prozent [Formel 12]:

$$[12] \quad RR = \frac{c_D}{c_{ECF}} \cdot 100 \quad [\%]$$

c_D = Konzentration im Dialysat

c_{ECF} = Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit

Je näher diese an 100% liegt, desto mehr nähert sich die Stoffkonzentration im Dialysat der wahren Konzentration im ECF an. Die Stoffkonzentration (und damit die Recovery-Rate) im Dialysat ist abhängig von:

- der Perfusionsrate des Katheters (in $\mu\text{l}/\text{min}$)
- der Länge der Membran
- den Permeabilitätseigenschaften der Membran
- den Diffusionseigenschaften im Gewebe

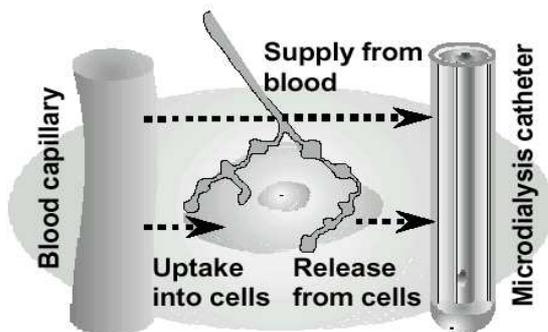


Abb. 6: Schematische Darstellung des Prinzips der Mikrodialyse

Beträgt die RR weniger als 100%, so hängt die Konzentration im Dialysat zusätzlich ab von

1. der Bereitstellung der Substanz über den Blutfluss oder aus den Zellen und
2. dem Abtransport der Substanz über den Blutfluss oder gesteigerte zelluläre Aufnahme.

So kann z.B. die Glukosekonzentration erniedrigt sein durch eine systemische Hypoglykämie, eine Hypoperfusion oder auch durch einen gesteigerten zellulären Stoffwechsel mit gesteigerter Glukoseaufnahme in die Zelle (59).

Es existiert eine Vielzahl an experimentellen und klinischen Studien über die Aussagekraft biochemischer Marker zur Einschätzung des Schweregrades und Prognose einer neuronalen Schädigung (5, 18, 21, 25, 34, 47, 54, 58, 59, 68, 76). Die Autoren sind sich nicht immer einig über die Relevanz der einzelnen Stoffe, die wichtigsten Marker sind jedoch Laktat, Pyruvat, die Laktat-Pyruvat-Ratio (L/P-Ratio), Glukose sowie Glutamat und Glycerol.

Leider sind keine zuverlässigen Normwerte verfügbar, und auch die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind aufgrund der nicht standardisierten Methoden nicht direkt miteinander vergleichbar. Dennoch hat sich diese Einschätzung des cerebralen Stoffwechsels anhand ausgewählter Metabolite als wertvolles Werkzeug im multimodalen Monitoring im intensivmedizinischen Bereich erwiesen (18, 25, 34, 47, 54, 58, 68, 76). Zusammen mit anderen Verfahren wie v.a. der cerebralen p_{iO_2} -Messung ist es somit möglich geworden, die Suffizienz oder Insuffizienz des CBF über die Stoffwechselaktivität zu bestimmen und die Entstehung sekundärer Schädigungen frühzeitig zu erkennen.

4. Patienten, Material und Methoden

4.1. Patienten

Vor Beginn dieser Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die Zustimmung zur Studiendurchführung eingeholt. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde vor dem Einschluß in die Untersuchungsauswertung im Rahmen eines Betreuungsverfahrens die Zustimmung dokumentiert.

Sieben Patienten (drei männlich, vier weiblich) im Alter zwischen 27 und 74 Jahren (48.42 ± 16.57 Jahre) ($_{\text{mittl}} \pm \text{SD}$) wurden in die Auswertung einbezogen. Bei einem Patienten lag eine schwere traumatische epi- u. subdurale Blutung vor, drei Patienten wurden mit einer intracerebralen Blutung eingeliefert, und drei Patienten hatten eine subarachnoidale Blutung erlitten. Die Patienten waren zu Beginn des Monitorings auf der Intensivtherapiestation (ITS) entweder komatös (GCS Score ≤ 8), analgosediert oder befanden sich in prolongierter Allgemeinanästhesie nach einem neurochirurgischen Eingriff. Der Beginn des multimodalen Monitorings lag zwischen 1 h und 240 h (58.29 ± 83.17 h) ($_{\text{mittl}} \pm \text{SD}$) nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation; die Dauer lag für die Mikrodialyse zwischen 37 und 128 h (78.29 ± 35.92 h), für die Hirngewebegaspialdruckmessung zwischen 39 und 138 h (76.86 ± 46.48 h). Im ersten Patienten konnte keine Multiparametersonde platziert werden, die restlichen Patienten erhielten einen Paratrend 7.

Bei allen Patienten wurde ein Ereignisprotokoll geführt, in dem medizinische und pflegerische Maßnahmen, Veränderungen der Beatmungsparameter usw. festgehalten wurden. Somit konnten Artefakte (z.B. MAP-Anstieg bei endotrachealer Absaugung oder beim Spülen der arteriellen Kanüle) identifiziert werden.

4.2. Standardmonitoring

Das Standardmonitoring umfasste neben der Überwachung und Aufzeichnung von arteriellem Blutdruck und Puls, vesikaler Temperatur, peripherer kapillärer Sauerstoffsättigung, ZVD und EKG die Aufzeichnung der Beatmungsparameter (Evita 4, Dräger, Deutschland) wie Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Atemzugvolumen, etCO_2 , F_iO_2 und PEEP.

Außerdem wurden alle vier Stunden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt, bei Bedarf auch in kürzeren Abständen. Ebenfalls erfolgte in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Blutelektrolyte, Harnstoff und Kreatinin sowie Glukose.

Die Patienten wurden mit erhöhtem Oberkörper (30° Schräglage) gelagert. Klinische Kontrollen des Zustandes der Patienten wurden einmal pro Stunde durchgeführt, bei instabilen Patienten auch häufiger. Je nach klinischem Status und therapeutischem Procedere wurde ein cCT durchgeführt. Alle Patienten erhielten ein CPP-orientiertes Therapieregime mit einem Ziel-CPP > 70 mmHg.

4.3. Erweitertes Neuromonitoring

Das erweiterte Neuromonitoring umfasste eine intraparenchymale Hirndruckmesssonde (ICP Express, Codman, UK), eine Multiparametersonde zur Messung der cerebralen Gaspartialdrücke und der Hirntemperatur (Paratrend 7) sowie einen interstitiellen cerebralen Mikrodiyalyse-Katheter (CMA 70; CMA Microdialysis, Schweden).

Die Implantation des intracerebralen Monitorings erfolgte über eine parietale Bohrlochtrepanation mit Einsetzen einer Dreiwege-Schraube (GMS, Deutschland) im Neurochirurgie-OP oder in der neurochirurgischen Akutversorgungseinheit. In einem Fall wurde die Schraube auf der Intensivtherapiestation eingesetzt. Anschließend wurde jeweils ein Kontroll-cCT durchgeführt, um die Platzierung der implantierten Sonden zu überprüfen. Im Falle einer operativen Intervention (Hämatomausräumung o.ä.) wurde, wenn möglich, der vorhandene Zugang genutzt und die Schraube auf der Seite der Schädigung eingesetzt. Die drei Einführungskanäle der Schraube divergieren um ca. 10°, so dass die Sondenspitzen nach der Insertion in das Hirngewebe nicht aneinander liegen und so die Messwerte nicht verfälschen.

4.3.1. Kontinuierliche Überwachung mit Paratrend 7

Bei allen außer dem ersten Patienten wurden im Hirngewebe die Parameter Sauerstoffpartialdruck (p_{iO_2}), Kohlendioxidpartialdruck (p_{iCO_2}), pH-Wert (pH_{i}) und Temperatur (T_{i}) mit einem Paratrend 7 kontinuierlich überwacht.

Die Multiparametersonden wurden vor der Implantation mit Spezialgasen bekannter Konzentration entsprechend den Herstellervorgaben kalibriert. Aufgrund der bereits

erwähnten Messgenauigkeit dieser Sonden (2, 19, 31, 46, 80, 81) wurde darauf verzichtet, die Sonden nach Explantation auf Messabweichungen zu überprüfen.

4.3.2. Parenchymatöse Mikrodialyse

Der hier verwendete CMA 70 Mikrodialysekatheter ist eine Herstellermodifikation des normalen CMA 70, der für die Verwendung mit der verwendeten Drei-Wege-Schraube angepasst wurde. Er hat eine Länge von 130 mm bei einem Außendurchmesser von 0.9 mm. In Kombination mit der Schraube liegt die semipermeable Membran mit einem Außendurchmesser von 0.6 mm und einer Länge von 10 mm genau außerhalb des Insertionskanals in der weißen Substanz dicht unterhalb des cerebralen Cortex. Die Dialysemembran ist für Moleküle bis zu einer Größe von 20 kDa permeabel (= Cut-Off von 20 kDa).



Abb. 7: links: Klinisches Bild der Drei-Wege-Schraube mit Hirndruckmessung und Mikrodialysekatheter

rechts: Paratrend 7 - Katheter mit Satellitenmonitor

Als Perfusionsflüssigkeit wurde sterile 0.9% NaCl-Lösung verwendet. Die Proben wurden bei einer Flussrate von 0,3 μ l/min (Mikrodialysepumpe CMA 107; CMA Microdialysis) gewonnen und in speziellen Mikroreagenzgläsern (CMA Microdialysis) gesammelt. Laut Herstellerangaben resultiert so eine Recovery-Rate der zu analysierenden Metabolite von ca. 80%. Es wurden die interstitiellen Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat und Glycerol über ein photometrisches Verfahren bestimmt. Als Reagenzien und Kalibrationslösung wurden die Originalprodukte der Firma CMA Microdialysis verwendet. Die Analysen erfolgten in einstündigen Intervallen in der CMA 600. Das Dialysat, welches

innerhalb der ersten Stunde nach Implantation des Monitorings gewonnen wurde, wurde verworfen, um Artefakte durch die Gewebetraumatisierung nach der Implantation des Monitorings zu vermeiden. Nach der Analyse wurden die Proben bei -30°C eingefroren.



Abb. 8: links: **Der Analysator CMA 600**
rechts: **Komplettansicht der Analyseeinheit**

Bei der CMA 600 handelt es sich um eine mobile Analyseeinheit, konzipiert für den Einsatz am Patientenbett. Die Gewinnung der Proben und deren Verarbeitung sind voneinander getrennt, denn sowohl die Pumpe für die Dialysierflüssigkeit als auch das Mikroreagenzglas sind so konstruiert, dass sie am Patienten befestigt werden können und daher die Mikrodialyse bei Mobilisierung des Patienten, z.B. für ein cCT, nicht unterbrochen werden muss. Das Mikroreagenzglas wurde nach einer Stunde aus der Halterung am Mikrodialysekatheter entfernt und gegen ein neues ausgetauscht. Ein kompletter vollautomatischer Messzyklus aller vier Substanzen in der CMA 600 dauert etwa fünf Minuten.

4.4. Datenverarbeitung

Die Daten von Vitalparametern, Hirndruck, intracerebralen Gaspartialdrücken und Hirntemperatur wurden über eine Datenverbindung an den Kontrollrechner der Analyseeinheit (CMA 600; CMA Microdialysis, Schweden) gesendet und zusammen mit den Ergebnissen der cerebralen Mikrodialyse aufgezeichnet und außerdem über einen Zentralrechner auf der Intensivtherapiestation im Patientendokumentationssystem (DocVue, Hewlett-Packard, Deutschland) gespeichert.

Mittels der installierten Software (ICU-Pilot®; CMA Microdialysis, Schweden) wurden die Daten auf dem Flachbildschirm der CMA 600 visualisiert. Die Messwerte des Paratrend 7 wurden außerdem auf dem Satellitenmonitor (Abb. 7), an den das Datenmodul angeschlossen ist, dargestellt und bei Bedarf auf Thermopapierstreifen ausgedruckt.

Alle elektronisch erfassten Daten wurden zeitlich zugeordnet in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, USA) übertragen, ebenso die Werte der Parameter, die nicht kontinuierlich erfasst wurden (z.B. arterielle Blutgasanalysen).

4.5. Statistische Auswertung:

Für die Auswertung wurden die Messwerte der ersten beiden Stunden ausgeschlossen, um Artefakte durch das Insertionstrauma weitgehend auszuschließen. Anschließend wurden für die weitere statistische Berechnung die Mittelwerte von Mikrodialyse-Messwerten und Hirngewebsgaspartialdruckmessung aus vier Zeitintervallen gebildet:

1. Mittelwert der Messwerte der Stunden 3 bis 6 nach Implantation der Sonden. Dieser Mittelwert wurde als "Initialwert" definiert.
2. Mittelwert der Messwerte der ersten 24 h des Monitorings (ausschließlich der vier Stunden von Punkt 1).
3. Mittelwert der Messwerte der zweiten 24 h des Monitorings.
4. Mittelwert der Messwerte der letzten 24 h des Monitorings.

Für alle Beobachtungsintervalle wurden die Ergebnisse berechnet und, wenn nicht anders angegeben, mit Mittelwerten ($_{\text{mittl}}$) sowie der mittleren absoluten Abweichung vom Mittelwert angegeben (\pm MABW).

Es wurde eine explorative Datenanalyse unter Verwendung eines deskriptiven statistischen Ansatzes durchgeführt. Hierfür wurde die Statistiksoftware StatView (StatView v5.0.1, SAS Institute Inc.) eingesetzt. Dabei wurden Frequenzanalysen und Mittelwertanalysen, speziell eine ANOVA-Testung, verwendet, um statistisch relevante Mittelwertdifferenzen der Messungen von Mikrodialyse und Hirngewebsmessung in Kombination mit den Vitalparametern zu erfassen. Weiter wurden die Ergebnisse mittels non-parametrischer Testungen und im gepaarten und ungepaarten t-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Das Signifikanzlevel wurde festgelegt bei $p < 0.05$.

Zur Beurteilung des Redox-Status im Gehirn wurde der Laktat-Pyruvat-Quotient (L/P-Ratio) berechnet und statistisch analysiert.

Es wurde untersucht, ob die Lokalisation des Monitorings ("läsionsnah" vs. "läsionsfern") einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Des Weiteren wurde analysiert, ob sich das Vorliegen einer sekundären Schädigung (SS), definiert durch den ICP-Verlauf und die cCT-Befunde, in den Messergebnissen widerspiegelt.

Um den Einfluss des CPP auf die cerebrale Gewebeoxygenierung zu überprüfen, wurden Phasen eines ohne Manipulationen stabilen CPP über 70 mmHg identifiziert. Über eine Zeit von 20 min wurden dann absolute Maxima, Mittelwert und mittlere Abweichung für CPP und $p_{ti}O_2$ berechnet.

Aufgrund der hohen interindividuellen Unterschiede der absoluten $p_{ti}O_2$ -Werte wurde die relative Änderung des $p_{ti}O_2$ berechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu gewährleisten. So wurde folgender Index eingeführt [Formel 13]:

$$(13) \quad COR = \frac{\% \Delta p_{ti} O_2}{\% \Delta CPP}$$

$\% \Delta p_{ti} O_2$ = mittlere prozentuale Änderung des $p_{ti}O_2$ im Beobachtungsintervall (20 min)

$\% \Delta CPP$ = mittlere prozentuale Änderung des CPP im Beobachtungsintervall (20 min)

Die COR ("cerebral perfusion pressure oxygen reactivity") stellt einen dimensionslosen Quotienten zur Beurteilung der cerebralen Autoregulation dar. Hierbei wurden CPP-Änderungen in beide Richtungen berücksichtigt. Es wurden zwei weitere Indices zur Beschreibung der absoluten $p_{ti}O_2$ -Veränderungen verwendet, um die Autoregulation zu beschreiben [Formel 14; Formel 15]:

$$(14) \quad \Delta_{range} p_{ti} O_2 = \frac{p_{ti} O_{2max} - p_{ti} O_{2min}}{CPP_{max} - CPP_{min}}$$

$\Delta_{range} p_{ti} O_2$ = absolute Änderung des $p_{ti}O_2$ pro 1 mmHg CPP-Änderung in der beobachteten Spannweite der Messwerte im Beobachtungsintervall (20 min)

$p_{ti} O_{2max}$ = absolutes Maximum des $p_{ti}O_2$ im Beobachtungsintervall (20 min)

$p_{ti} O_{2min}$ = absolutes Minimum des $p_{ti}O_2$ im Beobachtungsintervall (20 min)

CPP_{max} = absolutes Maximum des CPP im Beobachtungsintervall (20 min)

CPP_{min} = absolutes inimum des CPP im Beobachtungsintervall (20 min)

$$(15) \quad \Delta_{MABW} p_{ti} O_2 = \frac{MABW_{p_{ti} O_2}}{MABW_{CPP}}$$

$\Delta_{MABW} p_{ti} O_2$ = absolute Änderung des $p_{ti} O_2$ bezogen auf die mittlere Abweichung im Beobachtungsintervall (20 min)

$MABW_{p_{ti} O_2}$ = mittlere Abweichung des $p_{ti} O_2$ im Beobachtungsintervall (20 min)

$MABW_{CPP}$ = mittlere Abweichung des CPP im Beobachtungsintervall (20 min)

Weiterhin wurde der Korrelationskoeffizient zwischen $p_{ti} O_2$ und CPP ($R_{p_{ti} O_2}$) berechnet und mit den anderen Indices verglichen.

Bei Entlassung von der ITS wurde der Glasgow Outcome Score bestimmt:

GOS 1: Patienten mit keiner oder leichter neurologischer Beeinträchtigung

GOS 2: Patienten mit moderater neurologischer Beeinträchtigung

GOS 3: Patienten mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung

GOS 4: Patienten mit vegetativem Zustandsbild

GOS 5: Verstorbene Patienten

Aufgrund der Messwerte und der berechneten Indices wurde versucht, eine prognostische Aussage entsprechend der GOS zu treffen. Hierfür wurden die GOS-Klassen 1 und 2 in die Gruppe "günstiger Krankheitsverlauf", die GOS-Klassen 3 bis 5 in die Gruppe "ungünstiger Krankheitsverlauf" zusammengefasst.

5. Ergebnisse

Bei vier Patienten wurde das Monitoring-Equipment auf der Seite der Primärschädigung implantiert, weil zuvor ein neurochirurgischer Eingriff notwendig war. Bei drei Patienten waren die Sonden in den Frontallappen der primär nicht geschädigten Seite platziert worden. Kein Patient zeigte Komplikationen, die auf die Einführung der Katheter zurückzuführen waren (n=0).

5.1. Mikrodialyse

Insgesamt wurden 2142 Analysen von 548 Mikrodialyse-Samples durchgeführt. Die Ergebnisse der Mikrodialyse wurden als Konzentrationen im Dialysat angegeben und nicht als interstitielle Konzentrationen. Die Mittelwerte (\pm MABW) aller Patienten über alle definierten Zeitintervalle (s. Kap. 4.5) betragen in der Mikrodialyse für Laktat 6.18 ± 0.36 mmol/l, für Glukose 2.75 ± 0.12 mmol/l, für Pyruvat 224.64 ± 6.46 μ mol/l und für Glycerol 286 ± 34.65 μ mol/l [Abb. 9].

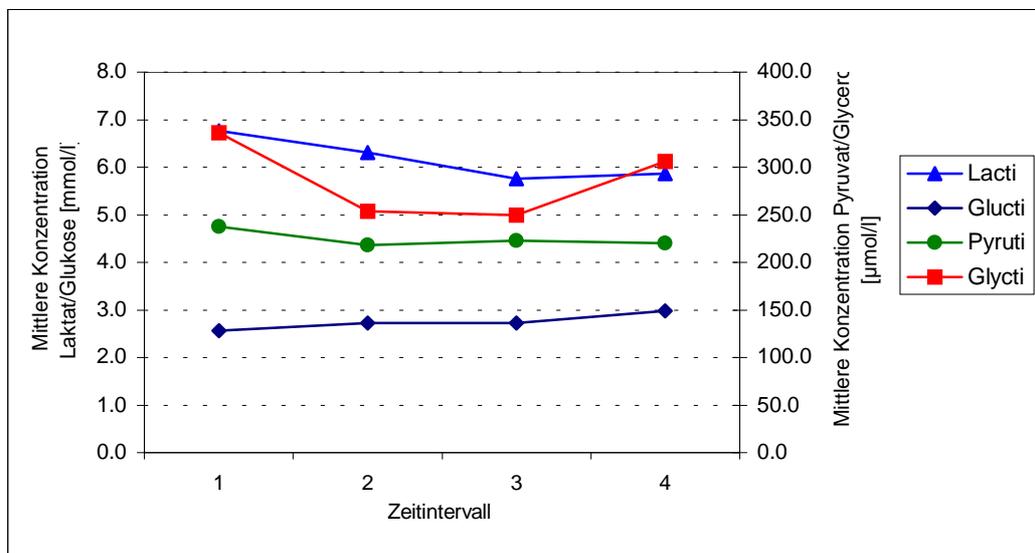


Abb. 9: Darstellung der mittleren Dialysatkonzentrationen aller Patienten, geordnet nach Zeitintervallen (n=7)

Bezogen auf alle Patienten zeigte die gemessene interstitielle cerebrale Laktatkonzentration im Verlauf des Monitorings einen leicht abfallenden Trend [Abb. 10]:

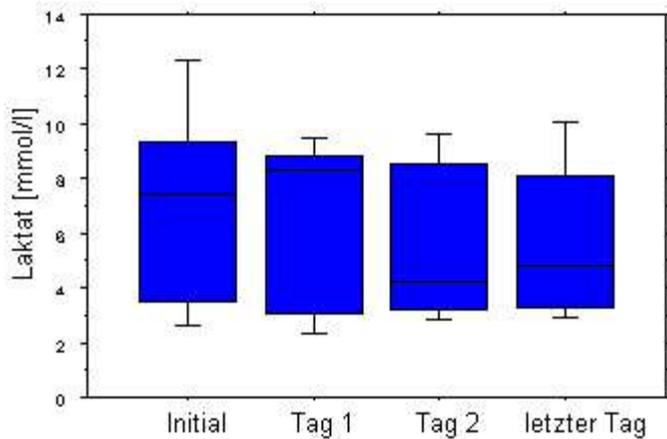


Abb. 10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Laktatkonzentration im Dialysat (n=7)

5.2. Hirngewebegaspartialdruckmessung

Für die Hirngewebmessung der Gaspartialdrücke ergaben sich für alle Patienten mit einer Monitoringzeit von insgesamt 538 h über alle Zeitintervalle Mittelwerte von 29.67 ± 6.72 mmHg für $p_{ti}O_2$, 52.42 ± 7.64 mmHg für $p_{ti}CO_2$, und 7.12 ± 0.02 für pH_{ti} .

Die initiale Sauerstoffspannung zeigte unabhängig von der Sondenlage einen starken Zusammenhang zum Outcome des Patienten (34.40 ± 4.65 mmHg bei günstigem bzw. 11.60 ± 8.38 mmHg bei schlechtem Outcome), erreichte aber nicht ganz statistische Signifikanz [Abb. 11].

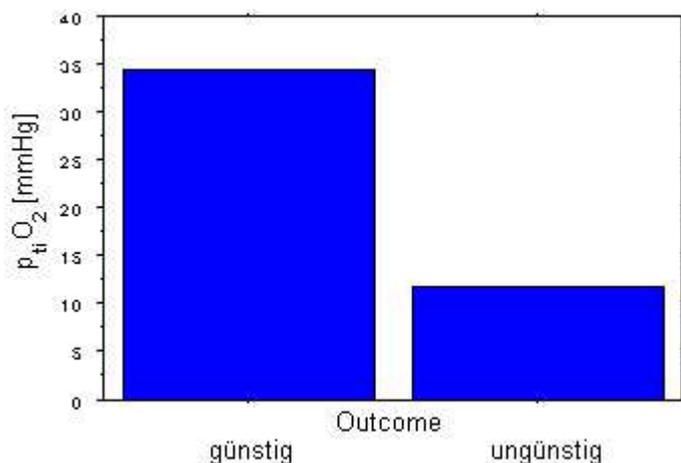


Abb. 11: Initialer $p_{ti}O_2$ bei günstigem und ungünstigem Outcome (n=6)

5.3. Einfluss der Sondenlage auf die Messwerte von Mikro dialyse und Hirngewebegaspialdruckmessung

In der statistischen Analyse zeigte sich der erhebliche Einfluss der Sondenposition auf die Messwerte. So betragen die gemessenen Laktatkonzentrationen bei Katheterlage nahe der Schädigung im Mittel 8.43 ± 1.46 mmol/l, während die mittleren Laktatwerte bei "läsionsferner" Katheterlage 3.17 ± 0.50 mmol/l betragen ($p < 0.0001$) [Abb. 12]. Die Glycerolkonzentrationen erreichten Werte von 379.39 ± 110.83 μ mol/l bzw. 162.24 ± 90.81 μ mol/l ($p = 0.0001$). Die Glukosekonzentrationen zeigten keinen statistischen Zusammenhang zur Entwicklung einer SS, zum Outcome oder zur Sondenlage ("läsionsnah" vs. "läsionsfern") oder anderen gemessenen Parametern.

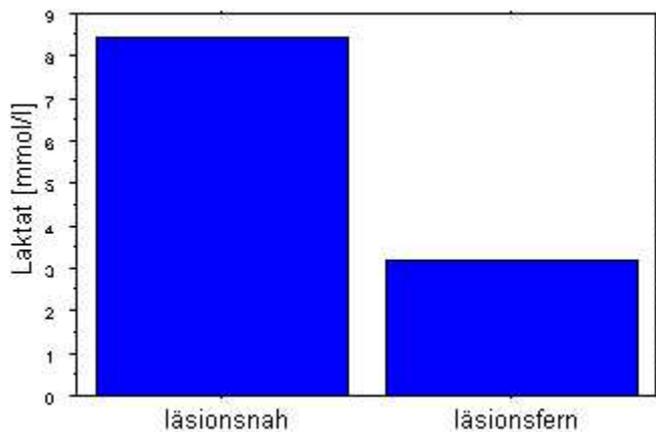


Abb. 12: Einfluss der Sondenlage auf die Messwerte von Laktat (n=7)

Die Messwerte des $p_{ti}O_2$ zeigten bezogen auf die Sondenlage ein entgegengesetztes Verhalten. In "läsionsnaher" Lage des Paratrend 7 lagen die Werte im Mittel bei 23.56 ± 15.29 mmHg, bei "läsionsferner" Lage bei 36.09 ± 11.59 [Abb. 13]. Der $p_{ti}CO_2$ zeigte dagegen eine signifikante Abhängigkeit von der Sondenlage (57.37 ± 10.21 mmHg vs. 47.47 ± 3.58 mmHg; $p < 0.05$) [Abb. 13], ebenso der pH_{ti} (7.08 ± 0.09 vs. 7.15 ± 0.04 ; $p < 0.05$).

Insgesamt zeigte besonders der $p_{ti}O_2$ starke intra- und interindividuelle Schwankungen.

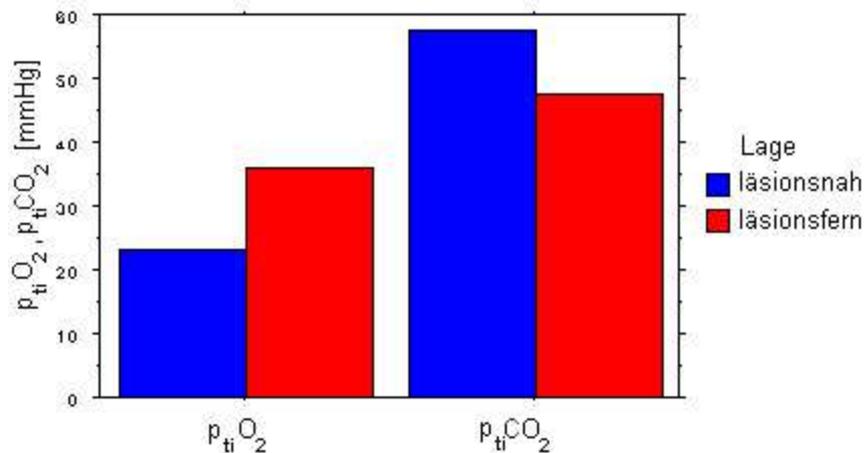


Abb. 13: Einfluss der Sondenlage auf $p_{ti}O_2$ und $p_{ti}CO_2$ (n=6)

Um den Einfluss der Sondenlage in bezug auf die primäre Schädigung bei der Interpretation der gemessenen Absolutwerte zu vermeiden wurden für die weitere Auswertung die relativen Änderungen der Parameter in Prozent für die definierten Zeitintervalle bestimmt und statistisch ausgewertet. Als Ausgangswert (=100%) wurde die initiale mittlere Konzentration definiert und im zeitlichen Verlauf beobachtet.

5.4. Auswertung der Messwerte in bezug auf die Entwicklung einer Sekundärschädigung

Fünf der sieben Patienten entwickelten eine sekundäre Hirnschädigung (SS) (z.B. cerebraler Infarkt, perifokales oder globales zunehmendes Hirnödem, intracerebrale Hämorrhagie mit konsekutivem Hirndruckanstieg), definiert anhand des Verlaufes der cCT-Befunde. Aus diesem Grunde wurde versucht, zu analysieren, ob beim Vorliegen einer SS die relativen Messwerte von Laktat und Glycerol auf hohem Niveau stagnieren oder ansteigen, und ob beim Fehlen einer SS diese Werte einen fallenden Trend zeigen. Die nach einer SS getrennte Auswertung der Patientenwerte bestätigte diese Annahme [Abb. 14] und [Abb. 15].

Der Zusammenhang zwischen der relativen Änderung der Glycerolkonzentration und dem Vorliegen einer SS war statistisch nicht signifikant, wohl aber der Zusammenhang zwischen der Laktatkonzentration und einer SS ($p < 0.05$).

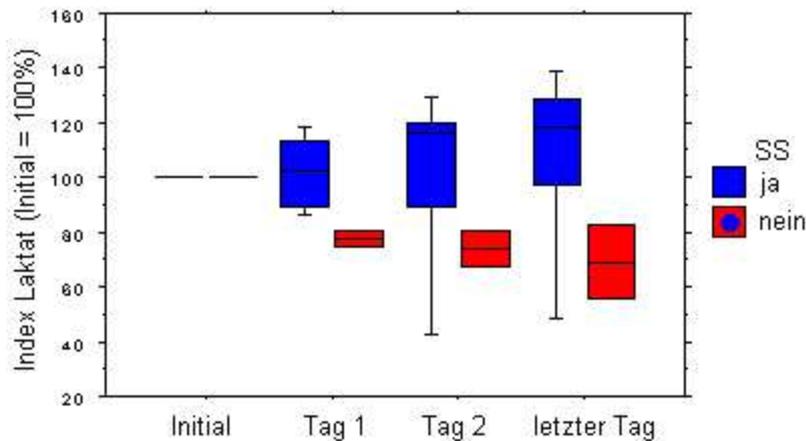


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der relativen Laktatkonzentrationen, unterteilt nach Vorliegen einer SS (n=7)

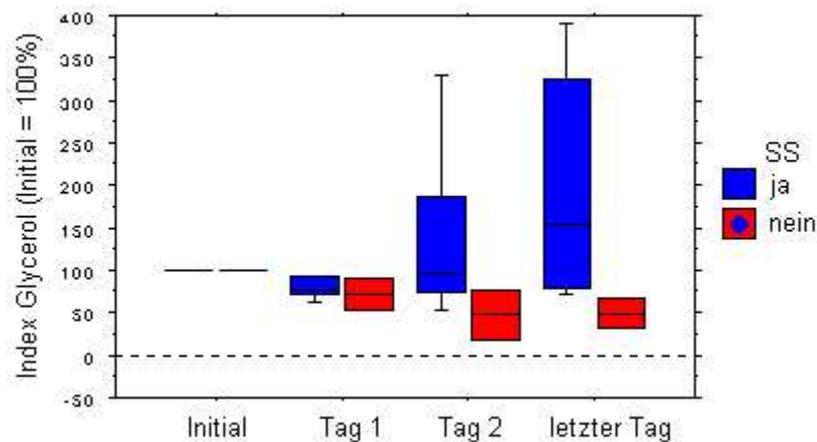


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der relativen Glycerolkonzentrationen, unterteilt nach Vorliegen einer SS (n=7)

Die L/P-Ratio betrug im Mittel 27.70 ± 7.47 . Auch hier zeigte sich erneut die Bedeutung der Katheterlage in Hinsicht auf die Betrachtung der Absolutwerte, denn die ANOVA-Testung zeigte für eine "läsionsnahe" Katheterlage signifikant höhere Werte als für eine "läsionsferne" Lage ($p < 0.001$) (Ergebnisse nicht dargestellt).

So wurden auch für diesen Parameter die relativen Änderungen ausgewertet. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Änderung der L/P-Ratio und Vorliegen einer SS ($p < 0.05$). Patienten, die eine sekundäre Schädigung aufwiesen, zeigten im Mittel eine konstant hohe L/P-Ratio, während bei Patienten ohne SS ein abfallender Trend der L/P-Ratio auf im Median 60% zu erkennen war [Abb. 16].

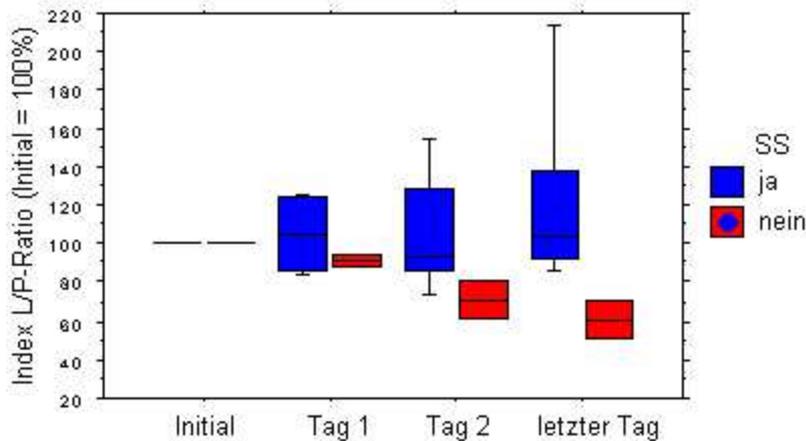


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der relativen L/P-Ratio, unterteilt nach Vorliegen einer SS (n=7)

5.5. Darstellung der Messwerte für die Interpretation der Autoregulation

Zur Interpretation der Ergebnisse der Hirngewebesauerstoffmessung wurde insbesondere die Beziehung zwischen Veränderung des CPP und dem Verlauf des $p_{ti}O_2$ betrachtet. Hier konnte festgestellt werden, dass auch in Phasen eines ohne Manipulationen stabilen CPP in Bereichen von mehr als 70 mmHg der $p_{ti}O_2$ deutlichen Schwankungen unterliegt [Abb. 17].

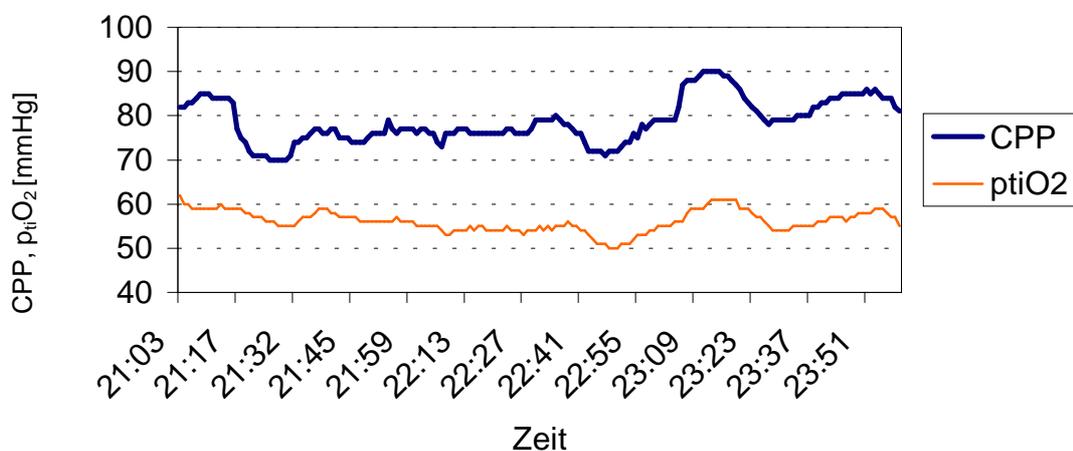


Abb. 17: Beispiel für den parallelen Verlauf der Kurven von CPP und $p_{ti}O_2$

Weiterhin traten bei einem Patienten über einen Zeitraum von ca. 7 h rhythmische Veränderungen der Hirngewebesauerstoffkurve auf [Abb. 18].

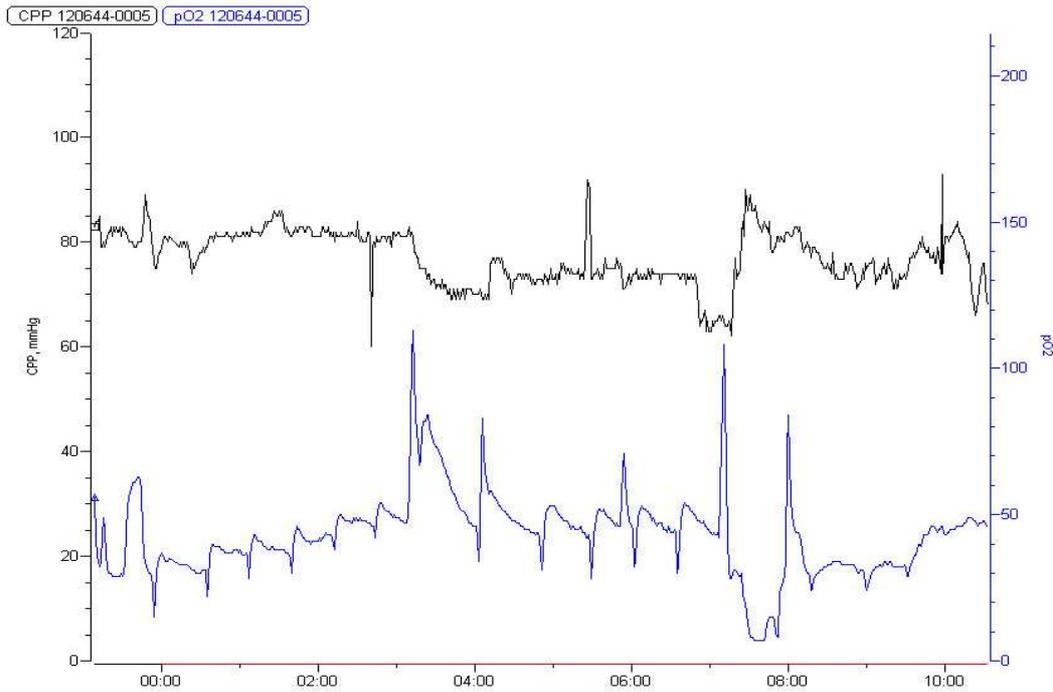


Abb. 18: Darstellung rhythmischer Wellen in der $p_{ti}O_2$ -Kurve

Die Gewebesauerstoffmessung erlaubte eine sichere Beurteilung der cerebralen Autoregulation. Bei Unterschreiten der unteren Autoregulationsschwelle waren deutliche Abfälle des $p_{ti}O_2$ erkennbar [Abb. 19].

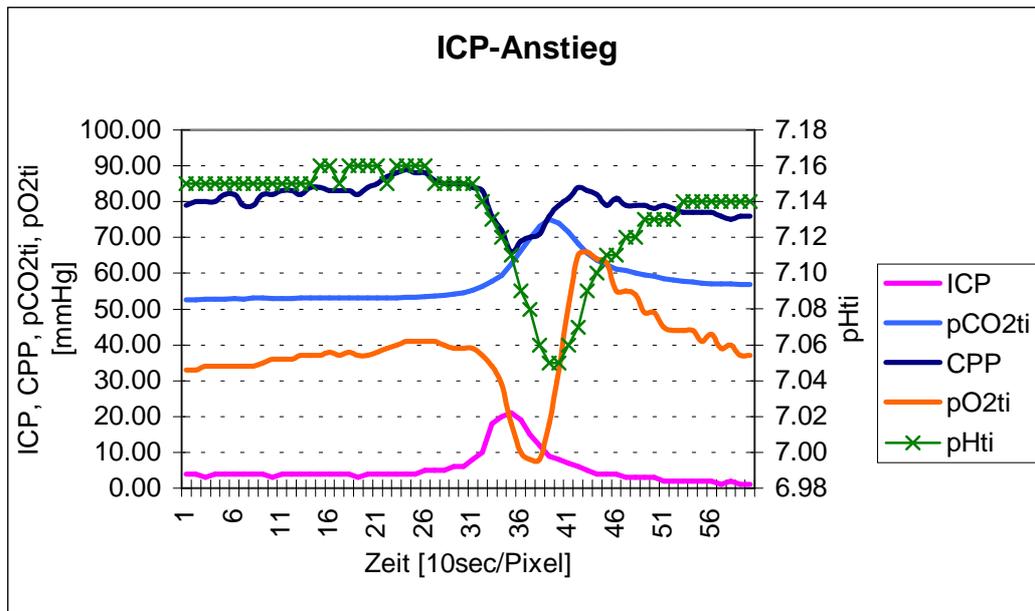


Abb. 19: Beispiel für das Unterschreiten der unteren AR-Schwelle bei einem ICP-Anstieg

In [Abb. 19] ist infolge eines ICP-Anstieges ein deutlicher Abfall des CPP auf 66 mmHg zu erkennen. Der $p_{ti}O_2$ fällt während dieser Phase auf 8 mmHg ab. Das Beispiel veranschaulicht die integrative Alarmfunktion des multimodalen Monitorings. Nicht nur Aussagen über ICP und Hämodynamik werden erfaßt, sondern auch deren Auswirkungen auf den cerebralen Metabolismus.

Die Beurteilung der cerebralen Autoregulation (AR) erfolgte mittels der Indices $\Delta_{range}p_{ti}O_2$, $\Delta_{MABW}p_{ti}O_2$ und COR (s. Kap. 4.5). Weiterhin wurde der Pearson' sche Korrelationskoeffizient zwischen $p_{ti}O_2$ und CPP ($R_{p_{ti}O_2}$) bestimmt. [Tab. 1] und [Abb. 20] zeigen eine Übersicht über diese Indices und Korrelationskoeffizienten im Beobachtungsintervall (20 min).

| $R_{p_{ti}O_2}$ | $\Delta_{range}p_{ti}O_2$ | $\Delta_{MABW}p_{ti}O_2$ | COR |
|-----------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| 0.74 ± 0.14 | 0.72 ± 0.32 mmHg | 0.69 ± 0.28 mmHg | 1.96 ± 0.45 |

Tabelle 1: Mittelwerte \pm mittl. Abweichung der AR-Indices

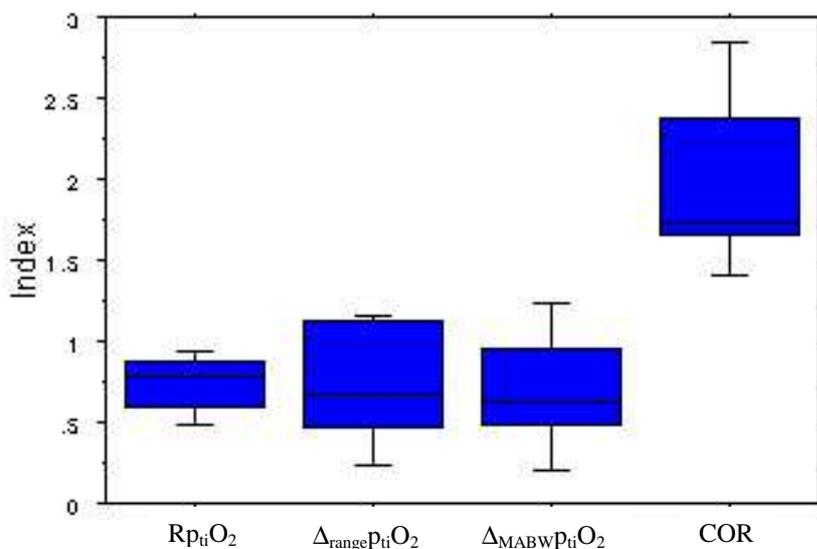


Abb. 20: Grafische Darstellung der Autoregulations-Indices im Boxplot (n=6)

Im Gegensatz zum $R_{p_{ti}O_2}$ stellt COR einen dimensionslosen Quotienten dar, der von den Absolutwerten des $p_{ti}O_2$ weitgehend unabhängig ist und sich somit für den interindividuellen Vergleich der CPP-abhängigen $p_{ti}O_2$ -Veränderungen eignet.

5.6. Beschreibung der Praktikabilität des Multimodalen Monitorings unter klinischen Gesichtspunkten

Es kann festgestellt werden, dass das Online-Monitoring organisatorisch und technisch ein aufwändiges Verfahren ist. Nach einer einmaligen Einweisung des pflegerischen und ärztlichen Personals in die Technik der CMA 600 lief der Stationsablauf reibungslos. Während die Aufgaben des Pflegepersonals den regelmäßigen Wechsel der Mikrodialyse-Röhrchen und deren anschließende Analyse in der CMA 600 umfassten, bestanden die Aufgaben des ärztlichen Personals darin, Reagenzien oder Dialysierflüssigkeit nachzufüllen und den Betrieb zu überwachen. Auch bei technischen Problemen oder sonstigen Fragen stand ärztliches Personal zur Verfügung.

Je nach Zustand und Krankheitsbild der Patienten konnten unterschiedliche Parameter ausgewählt und auf dem Bildschirm der CMA 600 visualisiert werden. Während die Monitore des Paratrend 7 nur die Werte der Hirngewebsgaspartialdruckmessung anzeigen konnten, war es möglich, die CMA 600 über Schnittstellen mit anderen Monitoren und Geräten zu verbinden und selektiv einzelne Parameter darzustellen. Da alle Werte kontinuierlich aufgezeichnet wurden, war es möglich, die ausgewählten dargestellten Werte flexibel gegeneinander auszutauschen. [Abb. 21] zeigt als Beispiel einen Screenshot der CMA 600 mit der Software "ICU-Pilot".

Es zeigte sich jedoch, dass das limitierte Platzangebot auf einer Intensivtherapiestation den Einsatz des multimodalen Monitorings einschränkte. Der Satellitenmonitor des Paratrend 7 sowie die CMA 600 beanspruchten viel Platz, so dass ihr Einsatz nur in größeren Zimmern möglich war, ohne den Zugang zum Patienten zu behindern.

Die 3-Wege-Schraube fixierte die Sonden für Hirndruckmessung, Gaspartialdruckmessung und Mikrodialyse zuverlässig und schützte so vor einer Dislozierung bei pflegerischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (n=0).

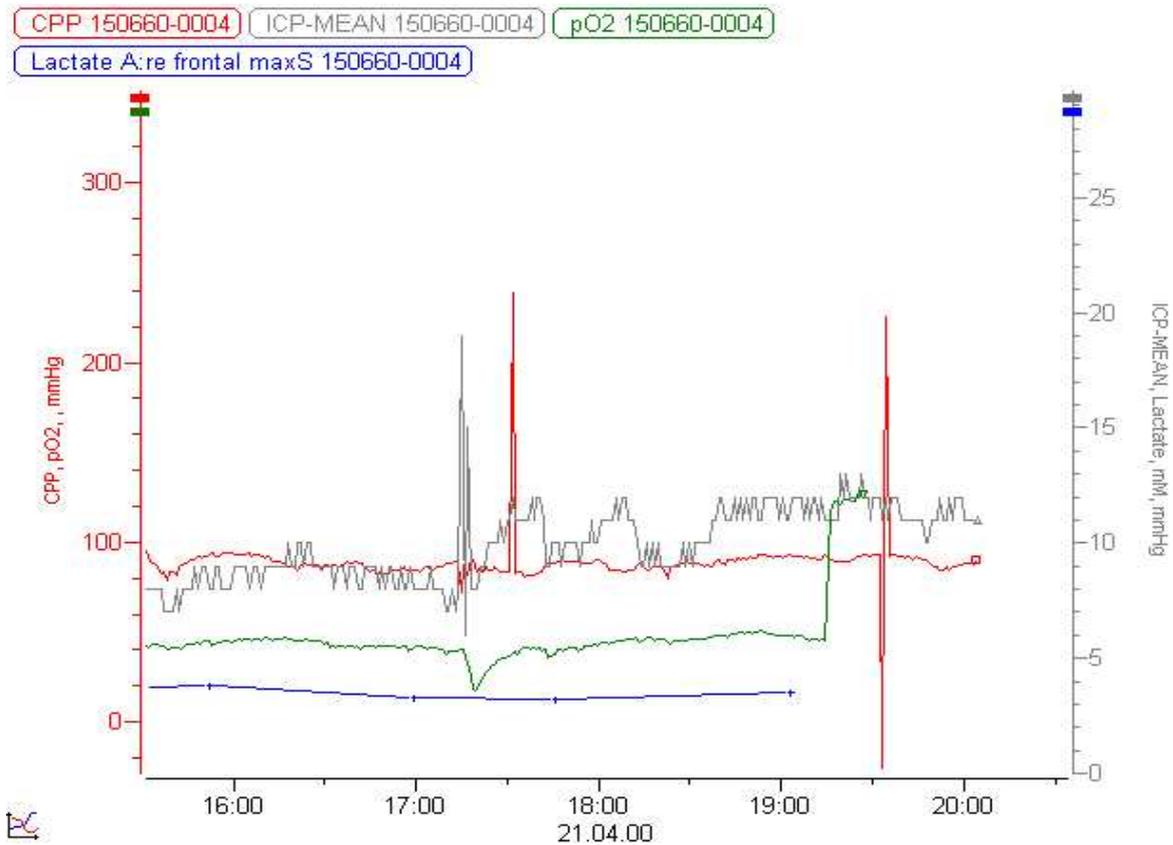


Abb. 21: Beispiel für einen Screenshot vom Monitor der CMA 600 mit Darstellung ausgewählter Trendkurven einzelner Parameter

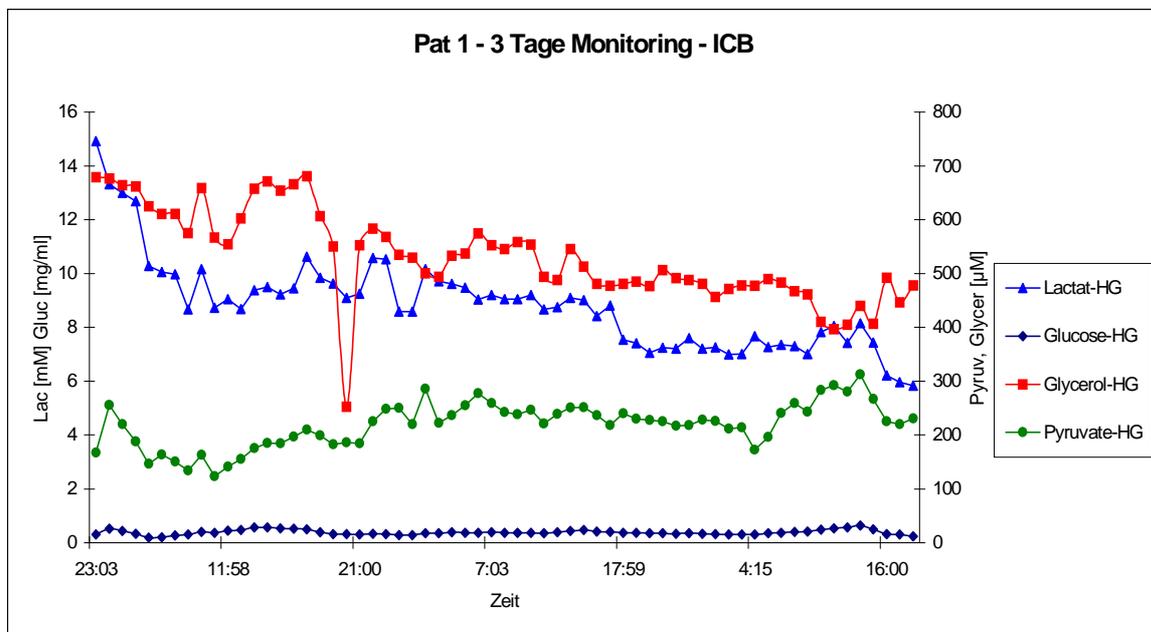


Abb. 22: Beispiel für den Verlauf der MD-Parameter während der ersten drei Tage bei einem Patienten mit intracranieller Blutung

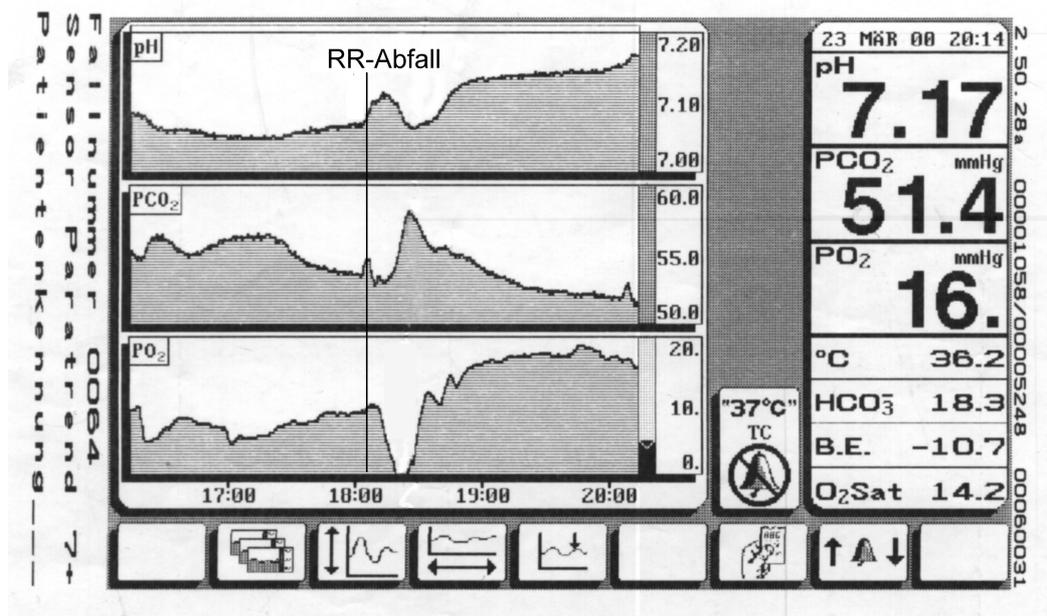


Abb. 23: Beispiel eines Ausdruckes des Paratrend 7-Satellitenmonitors

Technische Probleme bei dem verwendeten Aufbau traten im Verlauf vereinzelt auf. Hier zeigten vor allem die Schnittstellen zu den einzelnen Monitoren eine gewisse Anfälligkeit für Fehlfunktionen. So war es gelegentlich notwendig, die Verbindung zu trennen und neu zu initialisieren. In den Nachtstunden führten Fehlfunktionen in einigen Fällen zu längeren Unterbrechungen in der Datenerfassung. Weitere Unterbrechungen in der Datenerfassung ergaben sich, wenn der Patient zu diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen die Intensivstation verlassen musste. Lediglich Mikrodialyse-Pumpe und Paratrend 7-Modul sind so konzipiert, dass auch in diesen Fällen für eine begrenzte Zeit eine Probengewinnung bzw. Datenerfassung gewährleistet ist.

5.7. Patientenbeispiel

Anhand eines Patientenbeispiels (Patient Nr. 2) soll der Einsatz des Multimodalen Monitorings näher dargestellt werden:

Die 54-jährige Patientin hatte gegen 24.00 Uhr den Notarzt wegen stärkster Kopfschmerzen und Übelkeit informiert. Bei dessen Eintreffen war die Patientin bereits komatös mit Herdblick und Schnappatmung. Im Krankenhaus zeigte sich im cCT eine SAB (Hunt & Hess-Grad IV) mit diffusem Hirnödem. Die Patientin wurde analgosediert, intubiert und notfallmäßig per Hubschrauber auf die Intensivstation der Universitätskliniken verlegt.

Bei Aufnahme auf die ITS lag der GCS bei 5; die Patientin wurde sofort mit dem Standardmonitoring überwacht und erhielt ein aggressives CPP- und ICP-orientiertes

Therapieregime. Der weitere Verlauf war zunächst von einer therapieresistenten arteriellen Hypotonie geprägt, der MAP ließ sich nicht über 70 mmHg anheben. Nach Anlage einer Ventrikeldrainage rechts besserte sich der klinische Zustand der Patientin langsam. Am zweiten Tag wurde eine cerebrale Angiographie durchgeführt und ein Aneurysma der linken A. carotis interna diagnostiziert. Im TCD waren keine Auffälligkeiten erkennbar. Am vierten Tag wurde die Patientin operiert und das Aneurysma geklippt. Am sechsten Tag besserte sich die Vigilanz, die Patientin konnte auf Aufforderung die Augen öffnen. Im cCT zeigte sich eine kleine Einblutung im Bereich des Clips und eine Demarkierung eines Defektareals im Bereich der linken A. cerebri anterior. Die TCD-Untersuchung zeigte einen erhöhten Flow (100 cm/s) in der rechten MCA. Der klinische Zustand besserte sich weiter, so dass die Patientin am siebten Tag extubiert werden konnte. Im TCD zeigten sich weiter erhöhte Flussgeschwindigkeiten (130 cm/s) der rechten MCA. Der ICP stieg auf Werte bis 26 mmHg an. Am achten Tag zeigte sich im Kontroll-cCT ein zunehmendes Hirnödem. In der Nacht musste die Patientin reintubiert und sediert werden. Am neunten Tag entwickelte sich eine intracranielle Hypertonie, die bis zum zehnten Tag bis auf ICP-Spitzenwerte von > 25 mmHg anstieg. Im TCD waren Flussgeschwindigkeiten von 92 cm/s in der rechten und 75 cm/s in der linken MCA festzustellen.

Im cCT zeigte sich eine progrediente sekundäre Schädigung [Abb. 26], daher erhielt die Patientin am elften Tag ein Multimodales Monitoring mit Mikrodialyse und Hirngewebsgaspartialdruckmessung. Aufgrund der zunehmenden therapieresistenten intracraniellen Hypertonie erfolgte am zwölften Tag eine Dekompressionskraniotomie, in deren Folge der ICP kontrollierbar wurde. Im cCT zeigten sich zunehmende Anteriorinfarkte beidseits [Abb. 26], der neurologische Status verschlechterte sich. In den folgenden Tagen entwickelte die Patientin ein progredientes Nierenversagen, am 15. Tag wurde eine Hämodialyse begonnen. Im cCT zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein massives Hirnödem mit starker Verschmälerung der Basalzisternen [Abb. 26]. Es kam erneut zu therapierefraktären ICP-Anstiegen auf > 20 mmHg und als Folge zu einem Abfall des CPP auf Werte von 60-65 mmHg. Auch höchstdosierte Katecholamine und eine aggressive ICP-Therapie zeigten keinen Effekt. Der p_{iO_2} fiel während dieser Zeit auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Am 16. Tag zeigte die Patientin plötzliche kardiale Arrhythmien und eine ausgeprägte hämodynamische Instabilität. Die Patientin verstarb im Laufe dieses Tages im MOV.

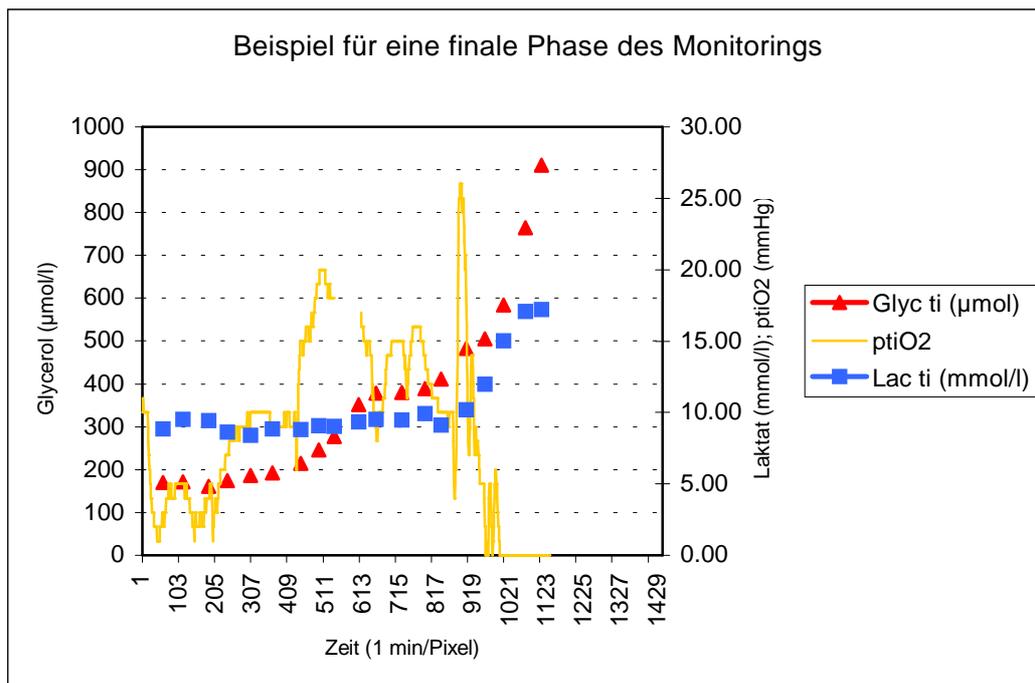


Abb. 24: Verlauf der Messwerte in der finalen Phase vor Exitus letalis

Auffällig waren die divergierenden Trends von Laktat und Glycerol. Während des Monitoringzeitraumes war die Glycerolkonzentration nach der Dekompressionskraniotomie initial hoch (bis 600 µmol/l), fiel aber im weiteren Verlauf ab [Tab. 2]. In der finalen Phase zeigte sich ein massiver Anstieg auf über 900 µmol/l [Abb. 24, Abb. 25]. Die Werte von Laktat stiegen von initial 5 mmol/l auf bis zu 12.8 mmol/l an, um im weiteren Verlauf wieder bis auf 6-8 mmol/l abzufallen [Tab. 2]. Auch das Laktat stieg in der Endphase stark an (bis 17 mmol/L) [Abb. 24, Abb. 25]. Obwohl die Trends nicht identisch waren, zeigte sich doch eine weitgehend synchron zu ICP-Veränderungen verlaufende Änderung der Ischämieparameter. Bei ICP-Anstiegen stieg die Laktatkonzentration rasch an, Glycerol reagierte verzögert.

Der Verlauf der Mikrodialyseparameter spiegelt den klinischen Verlauf wieder. Während die Glycerolkonzentrationen nach der Dekompression und somit niedrigerem ICP einen fallenden Trend zeigten, stellten sich die Laktatwerte kontinuierlich auf hohem Niveau dar. Dies steht im Einklang mit den cCT-Befunden, die in dieser Zeit zunehmende Infarkte zeigten, so dass die hohen Laktatwerte plausibel erscheinen. Auch der klinisch-neurologische Status zeigte in dieser Phase eine Verschlechterung. Laktat scheint somit ein sensitiver Marker zur Erfassung einer Ischämie zu sein, während Glycerol offenbar im Verlauf einer tiefen Ischämie mit Membrandisintegration eine Bedeutung hat.

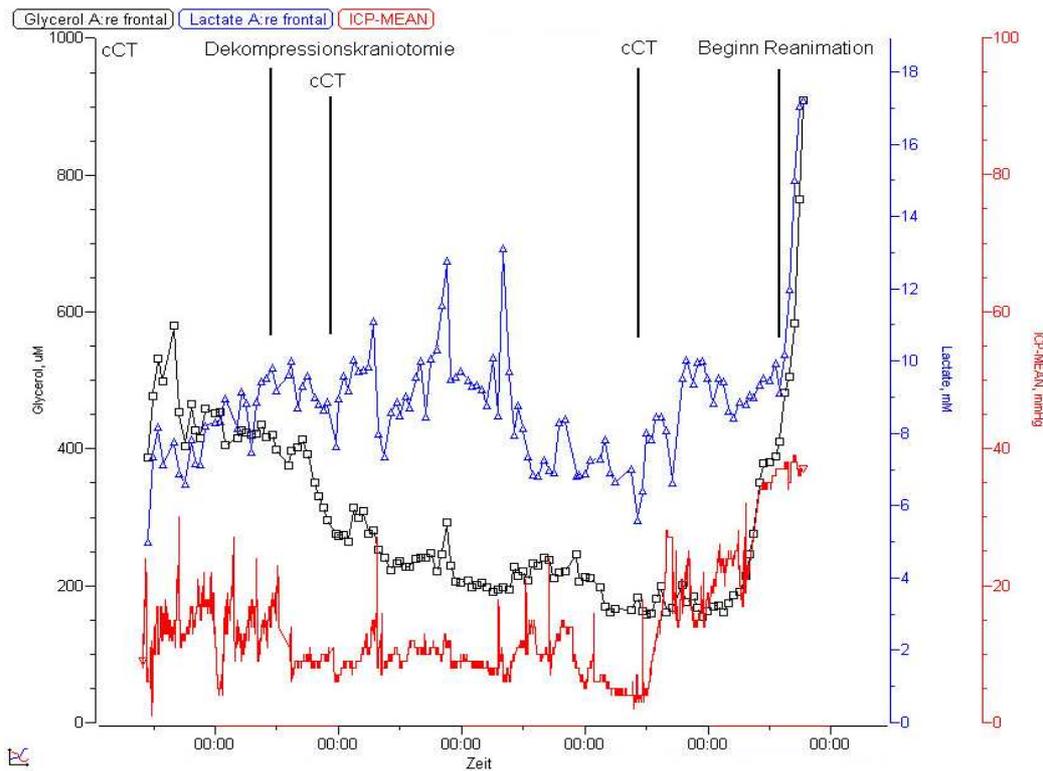


Abb. 25: Darstellung des Verlaufs der Ischämieparameter über den gesamten Beobachtungszeitraum bei Patient 2

| | ICP [mmHg] | Laktat _i [mmol/l] | Glycerol _i [μmol/l] |
|-----------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| Tag 11. I (2h) | 10.19 ± 4.91 | 6.19 ± 0.78 | 431.51 ± 44.92 |
| Tag 11. II | 15.38 ± 2.26 | 7.53 ± 0.48 | 468.50 ± 36.61 |
| Tag 12. I | 13.66 ± 3.10 | 8.88 ± 0.56 | 421.97 ± 8.98 |
| Tag 12. II | 9.28 ± 1.26 | 9.02 ± 0.41 | 347.50 ± 41.26 |
| Tag 13. I | 9.90 ± 1.69 | 9.21 ± 0.73 | 267.18 ± 23.26 |
| Tag 13. II | 10.31 ± 1.04 | 9.93 ± 0.76 | 235.34 ± 14.89 |
| Tag 14. I | 11.15 ± 0.24 | 9.37 ± 0.75 | 204.00 ± 14.89 |
| Tag 14. II | 11.26 ± 2.32 | 7.23 ± 0.41 | 223.96 ± 11.22 |
| Tag 15. I | 5.49 ± 1.59 | 6.85 ± 0.43 | 177.45 ± 13.60 |
| Tag 15. II | 15.94 ± 3.59 | 8.83 ± 0.84 | 172.75 ± 11.99 |
| Tag 16. I | 24.23 ± 3.69 | 9.07 ± 0.29 | 241.83 ± 65.30 |
| Tag 16. II (4h) | 36.84 ± 0.78 | 12.94 ± 2.72 | 578.06 ± 131.30 |

**Tabelle 2: 12-stündliche Mittelwerte (± mittl. Abw.) von Laktat, Glycerol und ICP über den gesamten Beobachtungszeitraum von Patient 2
I = erste Tageshälfte; II = zweite Tageshälfte**

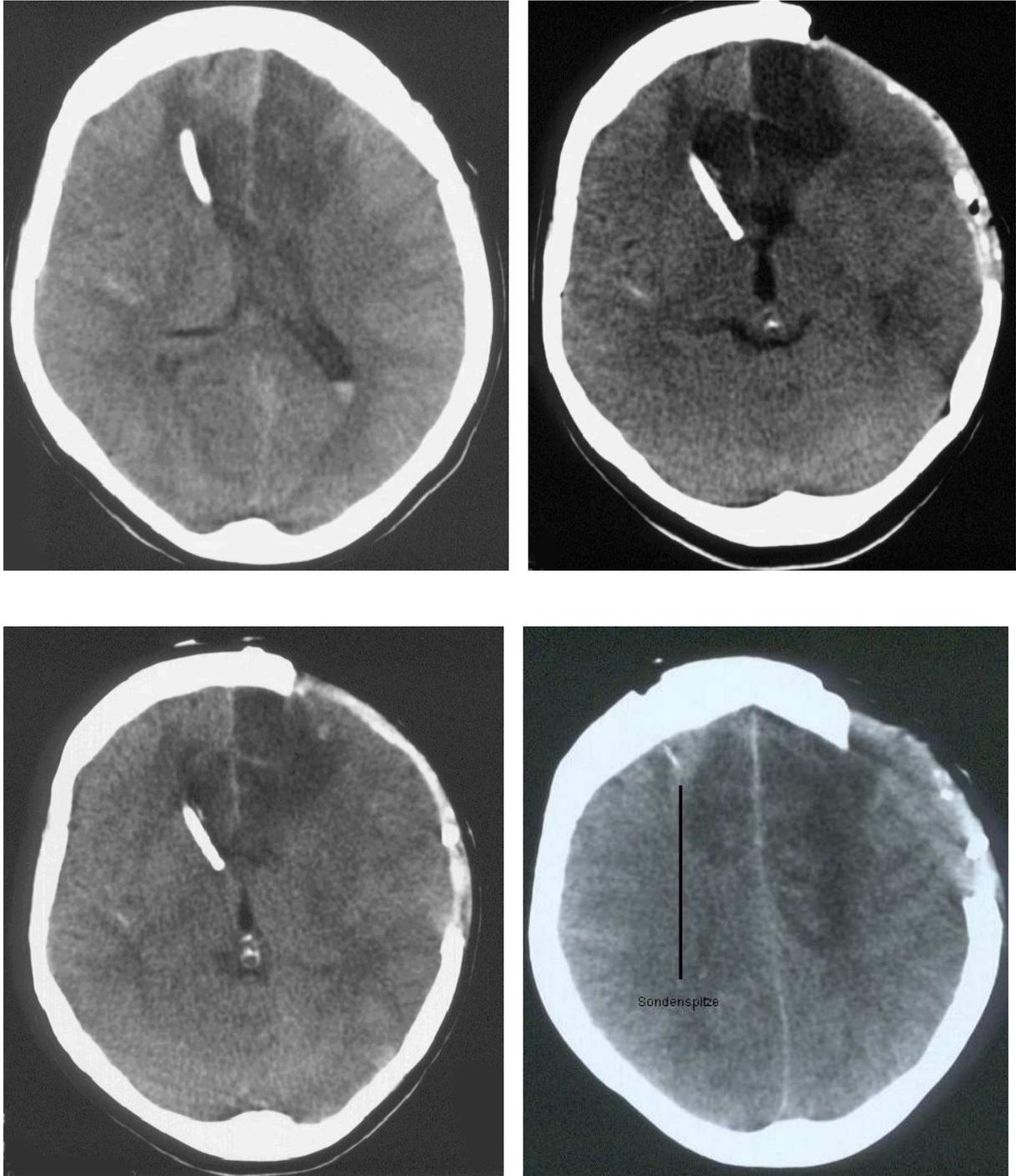


Abb. 26: ausgewählte cCT-Bilder von Patient 2:

oben links: cCT vom 10. Tag

oben rechts: cCT vom 12. Tag

unten links: cCT vom 15. Tag

unten rechts: cCT vom 15. Tag. In der Penumbra der Schädigung ist re.

frontal die Lage des Multimodalen Monitorings erkennbar.

[Abb. 25] zeigt eindrucksvoll, wie der terminale ICP-Anstieg mit einem Anstieg der Laktatkonzentration und der Glycerolkonzentration einhergeht. In Anbetracht der Tatsache,

dass die Patientin zu diesem Zeitpunkt reanimationspflichtig wurde, stellt dieser Verlauf eindeutig einen massiven Zusammenbruch des oxydativen Hirnstoffwechsels mit konsekutiver Schädigung der Zellmembranen und Laktatazidose dar. Der Gewebesauerstoff fiel während dieser Phase auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze.

Auch im vorliegenden Patientenbeispiel schwankte der $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ sehr stark [Abb. 24], so dass es nicht möglich war, die absoluten $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Werte direkt mit anderen Parametern zu vergleichen. Zur Optimierung der CPP-orientierten Therapie erwies sich der Sauerstoffpartialdruck dennoch als gut geeignet. Allerdings erwiesen sich in der finalen Phase alle Versuche, den CPP annähernd im Normbereich zu halten, als frustan.

6. Diskussion

6.1. Mikrodialyse

In der durchgeführten Untersuchung zum klinischen Einsatz eines Multimodalen Monitoringsystems konnte gezeigt werden, dass die Messwerte entscheidend von der Katheterlage beeinflusst wurden. Die "läsionsfern" gemessenen Laktatwerte von 3.17 ± 0.50 mmol/l entsprechen den Werten, die in der Literatur als "Normwerte" für diese Art des Mikrodialysenkatheters und für diese Perfusionsrate ($0.3 \mu\text{l}/\text{min}$) diskutiert werden (54, 62).

Man muss allerdings berücksichtigen, dass es sich hier um ein geschädigtes Gehirn handelt und die Messwerte entfernt von der Schädigung nicht zwingend Normwerten entsprechen. So fanden Persson et al. (57) erhöhte Ischämieparameter auch in nicht geschädigtem Hirngewebe. In den hier vorliegenden Ergebnissen zeigten sich auf der zunächst nicht geschädigten Seite erhöhte Konzentrationen von Glycerol ($162.24 \pm 90.81 \mu\text{mol}/\text{l}$). Der postulierte Normbereich für Glycerol liegt bei $10\text{-}50 \mu\text{mol}/\text{l}$ (54) bzw. $82 \pm 44 \mu\text{mol}/\text{l}$ (62). Dies unterstützt die Annahme, dass es sich bei den Veränderungen bei neuronalen Schädigungen nicht um ein regional begrenztes Geschehen handelt.

Dennoch zeigt sich in der Nähe von fokalen Schädigungen eine deutliche Störung des cerebralen Metabolismus. Die Ischämieparameter Laktat und L/P-Ratio zeigten auf der Seite der Primärläsion signifikant höhere Werte; die Glycerolkonzentration erreichte ebenfalls höhere Werte, allerdings nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigten diese Parameter in Läsionsnähe eine erhebliche Heterogenität, was mit den Ergebnissen von Nilsson et al. übereinstimmt (54).

Im Patientenbeispiel (s. Kap. 5.7) wurde deutlich, dass die Ischämieparameter Laktat und Glycerol im Verlauf zwei Tage vor dem Exitus letalis der Patientin abfielen. Zwei Gründe könnten hierfür ursächlich sein:

- 1.) Die initial hohen Werte können durch die intracranielle Hypertonie, die Anlaß zur Dekompressionskraniotomie gab, verursacht worden sein. Der initiale Peak ist wahrscheinlich durch den operativen Eingriff verursacht worden (57). Die folgende Druckentlastung mit ICP-Werten im Normbereich kann im Rahmen einer Besserung der cerebralen Perfusion den fallenden Trend der Mikrodialysewerte erklären.

2.) Möglich ist auch, dass eine zunehmende Ischämie die Substratzufuhr eingeschränkt hat. Ohne Substratzufuhr können die anaeroben Stoffwechselprodukte nicht mehr gebildet werden. Eine komplette Ischämie führt somit zum Stillstand des zellulären Metabolismus und in der Folge zu konstant hohen Laktatwerten und durch die Membrandisintegration zu steigenden Glycerolwerten. Gesundes Gewebe in der Nachbarschaft der Ischämiezone kann jedoch in der Lage gewesen sein, diese Metabolite aufgrund von Diffusion im ECF zu verstoffwechseln (57). Dies würde den zwischenzeitlichen Abfall der Parameter plausibel machen.

Die Ausbreitung der Schädigung bis in unmittelbare Nähe der Katheter könnte dazu geführt haben, dass diese metabolische "Kompensationszone" außerhalb des von der Mikrodialyse erfassten Bereiches verschoben wurde und nunmehr nur noch in ischämischem bzw. ischämienahem Gewebe gemessen wurde. Durch diese Verschiebung entfiel der "kompensatorische" Einfluss des gesunden Gewebes, was den späteren Anstieg dieser Werte erklären würde.

Hillared et al. haben Glycerol gleichzeitig sowohl im ECF des Gehirns als auch im Blut gemessen (25). Sie kommen zu dem Ergebnis, dass der Anstieg der cerebralen Glycerolkonzentration nicht durch einen systemischen Anstieg mit nachfolgender Diffusion über eine defekte Blut-Hirn-Schranke verursacht wird, sondern dass es sich um primär intracerebrale Ereignisse handelt. Es wird betont, dass ein Zusammenbruch des Energiestoffwechsels nicht die einzige Ursache für einen Anstieg der interstitiellen Glycerolkonzentration ist und ein solcher Anstieg nicht notwendigerweise irreversible Schädigungen anzeigt (25). Sie folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Abfall der Glycerolkonzentration im ECF entweder eine Besserung darstellt oder absterbende Zellen repräsentiert. In letzterem Fall wäre der Abfall durch die Diffusion des Glycerols in benachbartes Gewebe verursacht (25).

Gleiches gilt für die Laktatproduktion im neuronalen Gewebe. Goodman et al. gehen in einer Studie genauer auf die bioenergetische Koppelung zwischen Neuronen und Neuroglia, besonders auf das Phänomen der Hyperglykolyse ein (18). Glukose wird von den glialen Zellen anaerob zu Laktat verstoffwechselt, welches dann von Neuronen aerob zur Energiegewinnung genutzt wird. Erhöhte neuronale Aktivität oder eine Schädigung bedeutet höhere interstitielle Konzentrationen von Kalium und Neurotransmittern und in der Folge eine höhere Laktatproduktion der Neuroglia durch die Wiederherstellung des biochemischen Gleichgewichtes unter Glukoseverbrauch. Laktatanstiege sind also, wie die Glycerolanstiege,

durch den intracerebralen Metabolismus bedingt und nicht durch Diffusion über eine defekte Blut-Hirn-Schranke (18).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass Laktat durch einen aktiven Transportmechanismus zwischen ICF und ECF verteilt wird (57, 76). Eine komplette Ischämie und ein daraus folgender totaler Energiemangel würde zu einem Stillstand dieser Transportmechanismen führen. Durch Diffusion und Mikrodialyse würde die extrazelluläre Konzentration des Laktat weiter reduziert, so dass sich zunehmend falsch niedrige Werte ergäben.

Der terminale Laktatanstieg im Patientenbeispiel spricht gegen eine komplette Ischämie, deutet er doch darauf hin, dass eine minimale Glukoseversorgung noch vorhanden sein musste.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem zeitlichen Verlauf der relativen Laktatkonzentrationen und der Entwicklung einer sekundären Schädigung ($p < 0.05$). So zeigte sich bei Patienten ohne SS ein fallender Trend, während die Laktatwerte bei Patienten, die eine SS entwickelten, anstiegen oder auf hohem Niveau stagnierten. Ein statistischer Zusammenhang der absoluten Laktatkonzentrationen zu anderen Hinweisen auf eine cerebrale Ischämie konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Feststellung treffen auch Persson et al. (57). Laktat scheint ein relativ unspezifischer Marker für eine cerebrale Ischämie zu sein, denn auch andere Arbeitsgruppen (18, 54, 57) konnten Veränderungen ohne ersichtlichen Grund feststellen.

Die absoluten Laktatwerte scheinen somit nur bedingt geeignet, um den Zustand des cerebralen oxydativen Stoffwechsels zu charakterisieren. Die Arbeitsgruppen um Hillered und Persson haben daher in mehreren Studien die L/P-Ratio zur Beurteilung des intrazellulären Redox-Zustandes verwendet (25, 57, 58). Aus ihren Untersuchungen folgern sie, dass die L/P-Ratio normalerweise < 20 sei.

In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen L/P-Ratio und der Entwicklung einer Sekundärschädigung. Eine Beziehung zum Outcome ließ sich jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Persson et al. (57) nicht nachweisen.

Die Autoren beschreiben einen deutlichen Anstieg der L/P-Ratio während der Entwicklung einer Infarktzone in der Nähe der Katheter (57). Diese Aussage steht weitgehend im Einklang

mit den Ergebnissen dieser Untersuchung, denn ein Zusammenhang der Absolutwerte von p_{iO_2} und L/P-Ratio war vorhanden ($p = 0.056$, $R^2 = 0.156$), erreichte aber nicht Signifikanzniveau.

Im Falle einer moderaten Hypoxie sollte die L/P-Ratio im Normbereich liegen, da die aerobe Glykolyse noch ablaufen kann, wenn auch durch den relativen O_2 -Mangel nicht in vollem Umfang. Laktat und Pyruvat steigen parallel an. Persson et al. vertreten die Ansicht, dass in diesen Fällen die absoluten interstitiellen Laktatkonzentrationen einen Frühwarnereffekt vor dem völligen Zusammenbruch der oxydativen Phosphorylierung haben könnten (57).

Bei gravierendem O_2 -Mangel müssen die Neuronen auf die anaerobe Glykolyse umsteigen und produzieren in der Folge Laktat, bis die Glukosereserven aufgebraucht sind. In der vorliegenden Untersuchung fand sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Glukosekonzentration zu anderen Parametern. Dies führt zu dem Schluss, dass eine minimale Perfusion des Gewebes erhalten gewesen sein muss, denn in keinem Fall fiel die Glukosekonzentration unter die Nachweisgrenze ab ($n=0$). Persson et al. fanden ebenfalls für die interstitielle Glukose kein einheitliches Verhalten (57). Alessandri et al. folgern aus dem Fehlen eines Zusammenhanges zwischen Glukose und Outcome, dass andere Faktoren wie z.B. Laktat bedeutender seien als die Glukosekonzentrationen im interstitiellen Raum (1). Nilsson et al. folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Absolutwerte von Laktat sensitiver für die Erfassung einer Ischämie seien als die L/P-Ratio (54).

Diese Aussagen werden unterstützt durch die Ergebnisse von Staub et al. Die Autoren fanden einen simultanen Anstieg von Laktat und Pyruvat und folgern daraus, dass eine marginale Versorgung des Gewebes mit Substraten gegeben sein musste. Sie geben allerdings zu bedenken, dass der Anstieg dieser Parameter auch auf eine mitochondriale Dysfunktion zurückzuführen sein könnte, die die oxydative Verwertung von Pyruvat verhindere (76). Dasselbe vermuten auch Menzel et al. (47).

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich ebenfalls in allen Patienten weitgehend synchron verlaufende Änderungen der Konzentrationen von Laktat und Pyruvat (Ergebnisse nicht dargestellt). Der Zusammenhang war statistisch hochsignifikant ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.537$).

Bei der Interpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nur bedingt miteinander vergleichbar sind, solange nicht exakt dasselbe

Material in denselben Patientenkollektiven unter standardisierten Bedingungen verwendet wird. Nilsson et al. postulieren daher, dass die L/P-Ratio zum Vergleich verschiedener Studien geeignet sei, weil aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Laktat und Pyruvat keine nennenswerte Diskrepanz in der Membrangängigkeit zu erwarten und daher dieser Index unabhängig von Unterschieden in der Recovery-Rate sei (54). Diese Aussage steht im Einklang mit den Ergebnissen von Hillered et al. (25), Persson et al. (58) und Hillered und Persson (57).

6.2. Hirngewebsgaspartialdruckmessung

In der statistischen Analyse ergab sich eine signifikante Beziehung des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ zum CPP ($p < 0.05$, $R^2 = 0.208$) (Ergebnisse nicht dargestellt). Ein statistischer Zusammenhang der O_2 -Spannung mit anderen klinischen und apparativen Befunden ließ sich jedoch nicht feststellen. Dies ist nicht überraschend, denn es zeigten sich, wie auch in den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (19, 24, 31, 39, 47, 67), sowohl intra- als auch interindividuell starke Schwankungen der Messwerte für Sauerstoff. Die Mittelwerte lagen bei "läsionsferner" Messung insgesamt im Bereich zwischen 25 und 35 mmHg. Wenn wir den "wahren" Mittelwert bei 30 mmHg definieren, entspricht dies einer Schwankung von immerhin ca. 20% und stellt somit keine Grundlage für eine auf Absolutwerten basierende Therapie dar.

Die Ursachen der großen Schwankungen im O_2 -Partialdruck scheinen vielfältig zu sein. So konnten van den Brink et al. zeigen, dass die Messwerte zweier identischer $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Katheter, die durch dieselbe 3-Wege-Schraube eingesetzt wurden, sehr unterschiedlich waren (80). Nach der Anlaufphase zeigten beide Sonden zwar verschiedene Werte, Schwankungen erfolgten aber zeitgleich und in dieselbe Richtung. Die Autoren führen dies auf die unterschiedliche Lage der Katheter zum Kapillarnetz des Gehirns zurück. Weiterhin geben sie zu bedenken, auch lokale Faktoren wie z.B. Mikrohämatome an der Sondenspitze könnten die Messwerte beeinflussen. Die absoluten Werte des Sauerstoffpartialdruckes, so das Fazit, sowie der Versuch der Identifizierung einer Ischämieschwelle werden kritisch beurteilt.

Ein Versuch, eine Ischämieschwelle zu definieren, wurde von der Arbeitsgruppe um Kiening durchgeführt (31). Mit der Kombination von Hirngewebssauerstoffmessung und jugularvenöser O_2 -Sättigung konnte bei einer SjO_2 von 50% ein $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ von 3 – 12 mmHg mit einem Mittelwert von 8.5 mmHg festgestellt werden. Die Hypoxieschwelle wird von den Autoren bei 10 mmHg $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ vorgeschlagen.

Weiterhin muss auch die bekannte Heterogenität des CBF in den verschiedenen Hirnarealen berücksichtigt werden (19, 37, 55, 56). Im besonderen muss hier auf die Störung der cerebralen Autoregulation und deren Auswirkungen auf die cerebrale Oxygenierung eingegangen werden (19, 31, 56, 77, 80). Näheres hierzu findet sich im Kapitel 6.3.

Eine wichtige Fehlerquelle in der Interpretation der interstitiellen O_2 -Partialdrücke stellt auch der FiO_2 bzw. der p_aO_2 dar. So konnten viele Arbeitsgruppen einen deutlichen Einfluss einer normobaren Hyperoxie auf den $p_{ti}O_2$ feststellen, jedoch mit z.T. erheblichen intra- und interindividuellen Unterschieden (19, 39, 47, 67, 77, 80, 81). Dieser Effekt wird von einigen Arbeitsgruppen genutzt, um die Funktion des Sauerstoffsensors zu überprüfen (24, 31).

Zu berücksichtigen sind ferner Artefakte durch die Insertion des Monitorings. Wie der Mikrodialysekatheter benötigt auch der Paratrend 7 nach der Implantation eine gewisse Vorlaufzeit, bevor zuverlässige Messwerte gewonnen werden können. In der Literatur sind "run-in"-Zeiten von 30 bis zu 120 min. beschrieben (19, 80, 81).

In dieser Untersuchung hat der Verzicht auf einen Introducer zur Einbringung der Sonden das Insertionstrauma im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen minimiert. Damit sollte der Zeitraum von zwei Stunden bis zum Beginn der Berücksichtigung der Messwerte in die Auswertung Artefakte durch den Eingriff weitgehend ausschließen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Hirngewebegaspialdruckmessung zeigte sich wiederholt, wie auch in den Befunden der Mikrodialyse, eine starke Abhängigkeit von der räumlichen Beziehung des Katheters zur primären Schädigung. Auch andere Arbeitsgruppen zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Messwerte von der Katheterlage (67, 77).

So stellten sich in den vorliegenden Ergebnissen ipsilateral zur Schädigung niedrigere O_2 -Konzentrationen dar, während die Werte von CO_2 und auch pH signifikant höher ausfielen als bei Messung kontralateral. Dies scheint auf eine Störung der cerebralen Perfusion im Bereich der Hirnverletzung hinzudeuten.

Zu diesem Schluß kommen auch Sarrafzadeh et al (67). Die Autoren konnten ebenfalls, verglichen mit läsionsferner Katheterlage, läsionsnah weitaus niedrigere Werte des Sauerstoffpartialdruckes messen und führen aus, dass eine relative Hypoperfusion in der Umgebung einer Primärschädigung vorliege. Sie geben allerdings zu, dass die exakte Lokalisation der läsionsnahen Sonden zum Insult nicht sicher bestimmt werden konnte und

führen die stark variablen O_2 -Messwerte u.a. auch auf diese Tatsache zurück. Innerhalb einer Läsion wurde ein $p_{ti}O_2$ von < 10 mmHg bestimmt, der auch durch therapeutische Maßnahmen nicht zu beeinflussen war. Dies entspricht der Pathologie der Primärschädigung, die als irreversibel definiert ist und therapeutisch nicht zugänglich ist.

Innerhalb der ersten 24 h nach der Implantation des Monitorings konnten verschiedene Autoren eine erheblich niedrigere Sauerstoffspannung feststellen als innerhalb der nächsten Tage (67, 80, 81). Dies deckt sich nur teilweise mit den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen, wahrscheinlich weil andere Zeitintervalle definiert wurden. So lag hier der initiale $p_{ti}O_2$ niedriger als der Wert der folgenden 20 h, welcher wiederum etwa so hoch war wie der des Folgetages. Van den Brink et al. stellen dar, dass es sich bei den initial niedrigen Werten offenbar nicht um Artefakte, sondern um eine tatsächliche Hypoxie im Hirngewebe handelt (80) (MD: hohe Laktatkonzentrationen; TCD: geringer Flow; PET/XeCT: geringer CBF).

Unabhängig von der Katheterlage stellte der initiale $p_{ti}O_2$ (s. Kap. 4.5) einen Prognosefaktor dar. Auch wenn hier keine statistische Signifikanz festzustellen war steht diese Beobachtung im Einklang mit den Ergebnissen von van Santbrink et al. (81) und von van den Brink (80), die einen signifikanten Zusammenhang zwischen initialem Sauerstoffpartialdruck und Outcome nachgewiesen haben. Prat et al. zeigten im Tierversuch eine maximale Störung der AR innerhalb der ersten vier Stunden nach einer experimentellen Schädigung (60).

Viele Arbeitsgruppen beschreiben die hohe Zuverlässigkeit der Hirngewebegaspartialdruck-Messsonden, besonders im Vergleich zu Jugulariskathetern (2, 19, 31, 67, 80). Sarrafzadeh et al. haben nachweisen können, dass die beiden derzeit hauptsächlich eingesetzten $p_{ti}O_2$ -Katheter (Licox und Paratrend 7) vergleichbare Ergebnisse liefern (67).

6.3. Beurteilung der cerebralen Autoregulation

Auffällig war, dass auch bei CPP-Werten > 70 mmHg die Kurven von CPP und $p_{ti}O_2$ nahezu parallel verliefen (s. S. 37, Abb. 17), also in CPP-Bereichen, in denen die Autoregulation des Gehirns weitgehend erhalten sein sollte. Dieses Phänomen konnte in allen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden, war allerdings in seiner Ausprägung über die Beobachtungszeit und im interindividuellen Vergleich inkonstant.

Hierbei handelt es sich wahrscheinlich nicht um ein Artefakt, da dieser Kurvenverlauf bei allen Patienten darzustellen war, auch in einem Fall mit einem CPP von nur 50-60 mmHg. Sogar bei sehr hohen Perfusionsdrücken (CPP > 90 mmHg) konnten diese Beobachtungen gemacht werden. Schwankungen des CPP (Range: 54-98 mmHg) führten zu einer Änderung der Absolutwerte der Sauerstoffgaspartialdruckmessung, änderten aber nichts an der direkten Abhängigkeit des p_{iO_2} vom cerebralen Perfusionsdruck. Dies legt den Schluss nahe, dass das Auftreten dieser parallelen Kurven unabhängig vom CPP zu sein scheint. Ob dies physiologisch oder pathologisch ist, kann an dieser Stelle nicht gesagt werden. Die Tatsache, dass dieses Phänomen in allen Patienten jederzeit und unabhängig vom aktuellen CPP-Niveau und anderen Parametern sichtbar war, lässt eine physiologische Erklärung wahrscheinlicher erscheinen.

In einem Patienten konnte, unabhängig vom CPP, eine Folge unregelmäßiger Wellen der p_{iO_2} -Kurve beobachtet werden (s. S. 38, Abb. 18). Die Gesamtdauer betrug 7 h mit einer Frequenz von ca. 2/h und einer Amplitude von etwa 20 mmHg. Während dieses Zeitintervalls war das oben beschriebene „Parallelen-Phänomen“ nicht nachweisbar. Diese Wellen zeigten keinen Zusammenhang zu anderen Werten des Multimodalen Monitorings oder klinischen Parametern.

Van Santbrink et al. beschreiben ebenfalls ein intermittierend auftretendes sinusartiges Wellenphänomen der p_{iO_2} -Kurve (81) mit etwa doppelter Frequenz, aber ungefähr gleicher Amplitude. Die Form der von van Santbrink beschriebenen Wellen war jedoch weitgehend sinusförmig, während die Form der hier beschriebenen Wellen untereinander zwar größtenteils identisch, aber nicht mit den "Santbrink'schen" Wellen zu vergleichen war.

Van Santbrink et al. führen aus, dass die Maximalwerte des Gewebesauerstoffs während dieser Wellen Werte erreichen, wie sie sonst im CSF gefunden werden. Im cCT zeigte sich eine Katheterlage tief in der weißen Substanz des Frontallappens (81). Die Autoren stellen dar, dass noch geklärt werden müsse, ob es sich hier um einen intermittierenden Kontakt der Sauerstoffmesssonde mit dem CSF handelte oder ob dies ein physiologisches Phänomen darstellt. Im hier vorliegenden Beispiel konnte, wie in allen Patienten, im cCT die Lage der Katheter im Hirngewebe dicht unterhalb des Cortex verifiziert werden, so dass ein Kontakt mit dem CSF in den Hirnventrikeln nahezu sicher ausgeschlossen werden kann.

Eine Erklärung für das Auftreten dieser Wellen in der $p_{ti}O_2$ -Kurve lässt sich aus dieser Untersuchung nicht ableiten. Auch van Santbrink et al. haben hierfür keine Erklärung finden können (81), so dass die genaue Ursache dieses Phänomens ungeklärt bleibt.

Die ausgeprägte Heterogenität der Sauerstoffmessungen sowie die nicht standardisierten Methoden bedingen Interpretationsprobleme in der Auswertung und schränken die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien untereinander ein. Dies gilt im besonderen für die Beurteilung der cerebralen Autoregulation. Die absoluten Werte von $p_{ti}O_2$ und CPP sind interindividuell sehr verschieden und auch intraindividuell über die Zeit nicht konstant (19, 31, 47, 80, 81). Die Verwendung der auf absoluten Werten beruhenden Indices $\Delta_{MABWp_{ti}O_2}$ und $\Delta_{rangep_{ti}O_2}$ wird daher ergänzt durch den Pearson' schen Korrelationskoeffizienten $R_{p_{ti}O_2}$ und durch die "cerebral perfusion pressure oxygen reactivity (COR)" als relativen und dimensionslosen Index.

In der statistischen Analyse zeigte sich allerdings kein Zusammenhang der in dieser Untersuchung definierten Indices zu klinischen und apparativen Befunden, was angesichts der geringen Patientenzahl auch nicht weiter überraschend ist. Dennoch kann festgestellt werden, dass die Verwendung der COR den interferierenden Einfluss der Sondenlage reduziert hat ($p_{ti}O_2$ vs. Katheterlage: $p = 0.06$, COR vs. Katheterlage: $p = 0.58$) und somit geeignet scheint, die Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen cerebralen O_2 -Niveaus zu gewährleisten. Ferner zeigte sich initial eine höhere COR als in den folgenden Zeitintervallen (Ergebnisse nicht dargestellt). Der Zusammenhang war allerdings statistisch nicht signifikant. Weitere kontrollierte klinische Studien müssen die Bedeutung dieser hier verwendeten Indices in größeren Patientenkollektiven untersuchen.

Hemphill et al. haben in einer experimentellen Studie an Schweinen die individuellen Ausgangswerte des $p_{ti}O_2$ als 100% definiert und die folgenden Änderungen dazu in Relation gesetzt. Im Vergleich der absoluten zu den relativen Veränderungen stellten die Autoren eine höhere Aussagekraft der relativen Werte fest (24). Hier wurde allerdings die prozentuale Änderung des Hirngewebesauerstoffs im Vergleich zur absoluten Änderung des MAP berechnet, so dass diese Ergebnisse nicht direkt vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit sind. Dennoch scheinen die Ergebnisse von Hemphill et al. unseren Ansatz einer Auswertung unter Betrachtung der relativen Veränderungen der Messwerte zu unterstützen.

Eine in der Literatur auftauchende Frage ist die nach den Kriterien für die Beurteilung der Autoregulation (37, 53, 56, 66). So schlagen einige Autoren vor, die CVR-Änderungen als

Kriterium für die Evaluation der AR heranzuziehen (53, 56), andere plädieren für eine CPP-orientierte Therapie (64), während wieder andere eine $p_{ti}O_2$ -optimierte Therapie fordern (80). Die meisten Autoren weisen auf den Einfluss des pO_2 , pCO_2 und anderer Faktoren auf die AR hin (24, 37, 47, 53, 56, 66, 77), so dass es schwierig erscheint, die AR-Bewertung zu standardisieren und somit vergleichbar zu machen.

Die detaillierte Beurteilung der cerebralen Autoregulation nach einer neuronalen Schädigung gestaltet sich ausgesprochen schwierig. Hierzu müssen CBF-Untersuchungen durchgeführt werden, die sehr aufwändig sind und nicht immer zur Verfügung stehen (44). Eine weitere Einschränkung stellt die hohe Variabilität des CBF über die Zeit nach einer Schädigung dar. Overgaard und Tweed beschreiben in einer Untersuchung an einem Patientenkollektiv ohne wesentliche Vorerkrankungen eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität des CBF nach schwerer neuronaler Schädigung (55). Weiterhin stellen sie inhomogene Flussmuster dar, die Hinweise auf Hypoperfusion, Hyperperfusion und Shunts liefern. Sie führen aus, hyperperfusible Zustände seien assoziiert mit einer eingeschränkten Autoregulation und einer reduzierten CO_2 -Reaktivität (55).

Einige Autoren gehen näher auf die CO_2 -Antwort der Gefäßmuskulatur ein. So sprechen z.B. Paulson et al. von einer kontralateral zur Primärschädigung eingeschränkten blutdruckadaptierten Autoregulation, aber einer erhaltenen CO_2 -Reaktivität ("= dissociated vasoparalysis") (56). Sahuquillo et al. berichten, alle Patienten mit einer gestörten CO_2 -Autoregulation hätten auch eine eingeschränkte blutdruckadaptierte AR aufgewiesen. Die Autoren fürchten, eine Hyperventilation könne zum "inverse steal"-Phänomen, also einer CBF-Umverteilung von Bereichen mit intakter in solche mit eingeschränkter CO_2 -Antwort, führen (66). Die Folge wäre eine Hyperämie im geschädigten und eine Ischämie im nicht geschädigten Gewebe und somit die Begünstigung der Entstehung oder Ausbreitung einer SS.

Dass diese Befürchtung berechtigt ist geht aus einer Studie von Reinstrup et al. hervor, in der ein Anstieg der interstitiellen Laktatkonzentrationen und der L/P-Ratio bei einer Hypokapnie aufgezeigt und vor einer unkontrollierten Hyperventilation bei erhaltener CO_2 -Autoregulation gewarnt wird (62).

Die pAR scheint empfindlicher zu sein als die Reaktion auf Kohlendioxid. Dennoch konnten Lewelt et al. im Tierexperiment nachweisen, dass die CO_2 -induzierte arterielle Dilatation bereits durch geringe Verletzungen eingeschränkt und durch schwere bis schwerste Insulte komplett aufgehoben wird (37). Der gesamte Autoregulationsbereich (sowohl untere als auch

obere Schwelle) war auf der CPP-Achse nach rechts verschoben. Diese Beobachtung konnten Matz und Pitts auch in einer Patientenstudie machen (45). Overgaard und Tweed konnten in der akuten Phase nach SHT einen verminderten CBF mit nachfolgender Hyperperfusion feststellen (55). Außerdem zeigten die Patienten mit einer geringen bis aufgehobenen CO₂-Reaktivität ein signifikant schlechteres Outcome, im Gegensatz zu van Santbrink et al., die keinen statistisch signifikanten Zusammenhang dieser Faktoren nachweisen konnten (81).

Rosner et al. zeigten in einer Studie den Einfluss einer systemischen Hypertension auf die Autoregulation des cerebralen Blutflusses und konnten nachweisen, dass höhere CPP-Werte über den Mechanismus einer autoregulatorischen Vasokonstriktion zur Kontrolle eines erhöhten ICP eingesetzt werden können und außerdem ein besseres Outcome bedingen (64). Letztere Aussage steht im Einklang mit der Aussage von Stocchetti et al. (77), ein supranormaler cerebraler Perfusionsdruck führe immer zu einer Erhöhung der Hirngewebesauerstoffspannung. Rosner et al. beschreiben, dass die Gefäßmuskulatur zwar langsamer reagiere und die AR-Antwort auf höhere CPP-Bereiche verschoben, aber innerhalb ausreichend hoher CPP-Bereiche nicht vollständig aufgehoben sei (64).

Auch Muizelaar et al. stellen klar, dass es sich bei der Autoregulation nicht um ein "alles-oder-nichts-Phänomen" handelt, sondern dass die AR intakt sein kann, langsamer auf Schwankungen des CPP reagieren kann und/oder die untere und obere Autoregulationsschwelle nach unten bzw. oben verschoben sein kann (53). Die Autoren erinnern daran, den arteriellen CO₂-Gehalt bei der Einschätzung der AR zu berücksichtigen.

Zur Beurteilung der AR ist es zusätzlich erforderlich, den arteriellen Sauerstoffpartialdruck zu berücksichtigen. Wie bereits unter 6.2. aufgeführt ist die cerebrale Gewebeoxygenierung und somit das Ausmaß der Sauerstoffreaktivität der Gefäßmuskulatur direkt vom p_aO₂ abhängig. Verschiedene Autoren haben in CBF-Studien die O₂-Reaktivität nach neuronaler Schädigung untersucht (47, 55, 81) und konnten bei Vorliegen einer hohen O₂-Reaktivität ein signifikant schlechteres Outcome nachweisen. Menzel et al. konnten zeigen, dass die Sauerstoffreaktivität vom Ausgangswert des CBF abhängig ist und dass p_iO₂ und CBF signifikant miteinander korreliert sind (47).

Der aerobe Stoffwechsel und die Funktion der Mitochondrien scheinen durch einen neuronalen Schaden eingeschränkt zu sein (28, 40, 47, 76). Hierbei spielen wahrscheinlich Entzündungsreaktionen mit Freisetzung von Zytokinen eine wichtige Rolle. Lau et al. zeigten die Freisetzung von IL-1, IL6 und TNF alpha aus Astrocyten nach mechanischer und

ischämischer Schädigung (36). Sie beschreiben für mechanische und ischämische Reizung differente zeitliche Profile der Zytokinfreisetzung. So konnte für das mechanische Experiment ein Anstieg nach 1 h festgestellt werden, während dies im Ischämieversuch erst nach 4-8 h der Fall war (36).

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen aus anderen Studien. Jiang et al. beschreiben eine initiale Hyperglykolyse mit nachfolgender (6 h nach Verletzung) mitochondrialer Dysfunktion und reduzierter Glukoseverwertung (28). Staub et al. (76) sowie Menzel et al. (47) vermuten aus ihren Ergebnissen ebenfalls Störungen des oxydativen Stoffwechsels auf Ebene der Mitochondrien. Macmillan et al. führen aus, neben der O₂-Verwertungsstörung könne eine inflammatorische Reaktion zu einem mikrovaskulären Shunting führen und somit zusätzlich zu einer niedrigen CMRO₂ beitragen (40).

Die Arbeiten von Siggaard-Andersen et al. (74) und Menzel et al. (47) scheinen zu bestätigen, dass nach neuronaler Schädigung ein supranormaler zellulärer pO₂ zur Aufrechterhaltung des mitochondrialen Krebs-Zyklus notwendig ist. Siggaard-Andersen unterscheiden drei Klassen einer Gewebshypoxie (74), wobei angemerkt werden muss, dass nach einem cerebralen Insult wahrscheinlich alle drei beschriebenen Mechanismen (Hypermetabolismus, Ischämie und eingeschränkte O₂-Verwertung) eine Rolle spielen. In Übereinstimmung mit den Aussagen dieser Arbeit konnten Menzel et al. durch eine normobare Hyperoxie eine signifikante Reduzierung der interstitiellen Laktatkonzentration erreichen (47). Die Autoren postulieren daher eine Wiederherstellung der aeroben Glykolyse durch Erhöhung des O₂-Diffusionsgradienten.

Obwohl Sarrafzadeh et al. nachweisen konnten, dass die beiden gebräuchlichsten O₂-Katheter (Licox und Paratrend) weitgehend identische Ergebnisse liefern (67), sind die Aussagen verschiedener Studien mangels standardisierter Methoden nur bedingt vergleichbar. So überrascht es nicht, dass unterschiedliche Arbeitsgruppen unterschiedliche Aussagen über statistische Zusammenhänge einzelner Parameter machen. So konnten z.B. Al-Rawi et al. keine signifikanten Beziehungen zwischen CPP und p_{ti}O₂ feststellen (2), im Gegensatz zu Kiening et al. (31). Kiening et al. sowie Hemphill et al. konnten in der Regression von Gewebesauerstoffspannung gegen CPP ein Plateau der Sauerstoffkurve zeigen, welches ähnlich dem in der Darstellung von CPP gegen CBF bei intakter Autoregulation war (24, 31).

In der vorliegenden Arbeit dagegen zeigte sich in der Regression zwischen p_{ti}O₂ und CPP ein linearer Zusammenhang. Ob dies ein Zeichen für eine weitgehend aufgehobene

Autoregulation oder ein Artefakt durch eine statistische Verzerrung bei der kleinen Patientenzahl darstellt ist nicht eindeutig zu klären. Das Ergebnis steht jedenfalls im Einklang mit den Aussagen von Stocchetti et al., die in Läsionsnähe gemessen haben und ebenfalls eine lineare Beziehung zwischen $p_{ti}O_2$ und CPP feststellen konnten (77).

Die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen scheinen zu belegen, dass die cerebrale Autoregulation nach einer Hirnverletzung nicht generell aufgehoben ist und auch regional unterschiedlich stark eingeschränkt sein kann (28, 37, 55, 56, 62, 66). Ein genaues "Mapping" der cerebralen Autoregulation ist jedoch im Patienten nicht durchführbar. Aus diesem Grunde erscheint es legitim, aus Mangel an klinisch praktikablen Alternativen und unter der Berücksichtigung der cerebralen Pathologie, "repräsentative" Werte der Hirngewebssauerstoffspannung zur Einschätzung der AR zu verwenden, zumal sich in der vorliegenden Untersuchung dieses Verfahren als zuverlässig und komplikationsarm erwiesen hat.

Die Überwachung mittels Hirngewebeoxymetrie, so stellte sich in dieser Untersuchung heraus, eignet sich zur eindeutigen Identifizierung der unteren Autoregulationsschwelle im individuellen Patienten. Dies unterstreicht die frühzeitige Alarmfunktion der $p_{ti}O_2$ -Messung, denn eine unzureichende cerebrale Perfusion bei Unterschreiten der unteren Druckautoregulationsschwelle zeigte sich in einer sofortigen Reduzierung des cerebralen Sauerstoffpartialdruckes (s. S. 38, Abb. 19) und bei längerer Dauer der Hypoperfusion auch in einem Anstieg der Ischämieparameter Laktat und Glycerol. Diese Beobachtung unterstützt die Forderung von van den Brink et al. nach einer $p_{ti}O_2$ -optimierten Therapie (80).

Die cerebrale Gaspartialdruckmessung erwies sich als ein wertvolles Werkzeug in der Intensivtherapie und erlaubte eine frühe Intervention bei unzureichenden Perfusionsdrücken. Die Bestimmung der unteren Druckautoregulationsschwelle mittels $p_{ti}O_2$ -Messung stellt einen wesentlichen Aspekt in der Vermeidung einer cerebralen Ischämie dar und erwies sich in dieser Arbeit als überaus erfolgreich. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Al-Rawi et al. (2), van den Brink et al. (80) und Kiening et al. (31).

6.4. Methodologische Aspekte des Multimodalen Monitorings

Ziel des Multimodalen Monitorings ist die Früherkennung einer sekundären Schädigung. Dabei stellt die Lage der Katheter zur intracraniellen Pathologie einen zentralen Aspekt in der Bewertung der Ergebnisse dar. So muss berücksichtigt werden, ob es sich um eine diffuse

oder eine fokale Hirnschädigung handelt. Im Falle einer fokalen Läsion konnten in unserer Untersuchung signifikante Differenzen der Messwerte nachgewiesen werden, abhängig davon, ob das Monitoring ipsilateral oder kontralateral zur Primärschädigung eingesetzt wurde.

Die Frage nach der Seite für die Implantation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren sind der Meinung, das Monitoring solle auf der Seite kontralateral zur Läsion eingesetzt werden, um "repräsentative" Ergebnisse aus "gesunden" Hirnarealen zu erhalten (67, 80). Andere Autoren fordern den Einsatz im Gewebe nahe der Primärläsion, also in der therapeutisch relevanten Zone, in der das Auftreten einer SS am ehesten zu erwarten ist (= "area at risk") (76, 77).

Gopinath et al. (19) stellen dar, ihre Ergebnisse hätten keinen Einfluss der Sondenposition auf die Messwerte erkennen lassen. Landolt schlägt in Hinblick auf die bekannte Heterogenität der Hirndurchblutung vor, eine Sonde im gesunden Gewebe zu platzieren und eine weitere in die therapeutisch relevante Zone einzubringen (34).

Die Interpretation der Ergebnisse stellt eine Herausforderung dar. Die therapeutisch relevante Zone, in der das Auftreten bzw. die Ausbreitung einer Sekundärschädigung am wahrscheinlichsten ist, befindet sich in der Umgebung der Primärläsion. Die Platzierung der Sonden in Läsionsnähe könnte einen Frühwarneffekt bei einem Zusammenbruch des oxydativen Metabolismus bedeuten, allerdings stellt sich angesichts der uneinheitlichen Werte die Frage, wie diese interpretiert werden sollten.

Auf Artefakte durch das Insertionstrauma wurde bereits eingegangen. Es muss jedoch bedacht werden, dass es durch die Implantation auch zu länger andauernden oder dauerhaften Veränderungen im Hirngewebe kommen kann.

Länger liegende oder nicht ausreichend fixierte Katheter können laut Aussage von Goodman et al. bei Bewegung im Gewebe oder längerem Verweilen des Katheters eine Gliose im Bereich der Sonde bewirken (18). Ebenfalls wird eine Immunreaktion mit Freisetzung von Zytokinen diskutiert.

Landolt beschrieb in einem Fall ein kleines Hämatom an der Sondenspitze, verursacht durch Bewegungen des Katheters im Hirngewebe (34). Goodman et al. beschreiben ebenfalls eine kleine Einblutung im Bereich des Katheters (18). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Sonden durch die 3-Wege-Schraube zuverlässig fixiert, so dass eine Bewegung im

Hirngewebe nicht möglich war. Weiterhin ergaben sich in den cCT-Scans keine Hinweise auf Blutansammlungen im Bereich der Katheter. Aufgrund der kurzen Verweildauer des Monitorings von wenigen Tagen ist auch das Auftreten einer Gliose nicht wahrscheinlich. Dennoch können falsch-niedrige Messwerte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Ein methodisches Problem der Mikrodialyse als semikontinuierliches Verfahren liegt in der Beziehung zwischen Perfusionsrate und Recovery-Rate. Eine Durchflussrate von 0.3 µl/min wie in unserer Untersuchung führt zu nahezu repräsentativen Werten im Dialysat. Dies geht jedoch auf Kosten der zeitlichen Auflösung. Für eine hohe zeitliche Auflösung, wie z.B. intraoperativ, muss ein höherer Flow eingestellt werden, wodurch sich die RR verringert. Dies führt zu verringerten Konzentrationen und stellt somit ein Hindernis für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien dar.

Staub et al. haben in einer Studie exakt dasselbe Modell des Mikrodialysekatheters (CMA 70) mit derselben Perfusionsrate verwendet. Nach Explantation wurde die in-vitro-Recovery überprüft und lag bei ca. 80% (76). Dies stimmt mit den Angaben des Herstellers überein. Hier müssten weitere Untersuchungen klären, ob die bei einer bestimmten Perfusionsrate gemessenen Konzentrationen zuverlässig auf eine Recovery-Rate von 100% hochgerechnet werden können.

Wenn man die Messwerte des Multimodalen Monitorings betrachtet, fällt sofort die ausgeprägte inter- und intraindividuelle Variabilität der einzelnen Parameter auf. Dies ist auf die bekannte Heterogenität des CBF und auf Lage des Monitorings relativ zur intracraniellen Pathologie zurückzuführen. Weiterhin ist der Einsatz des Multimodalen Monitorings mittels Mikrodialyse und Hirngewebsgaspartialdruckmessung nicht standardisiert, was den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen erschwert. Die hier verwendeten relativen Änderungen der entsprechenden Parameter sollen dieser Tatsache Rechnung tragen und versuchen, eine Vergleichbarkeit der Werte zu ermöglichen. Ein weiterer Vorteil dieser relativen Änderungen ist es, dass die genaue Kenntnis der Normwerte nicht notwendig ist. Dieses Vorgehen hat allerdings auch Nachteile. So stellt die Auswertung der relativen Änderungen ein retrospektives Analyseverfahren dar und eignet sich somit nicht zur frühzeitigen Einschätzung der klinischen Situation und der Prognose. Die Identifizierung von Schwellenwerten, die eine sofortige therapeutische Intervention erfordern, ist ebensowenig möglich.

Aus diesen Gründen kann diese Methode der Auswertung nur zusätzlich zur Interpretation der Absolutwerte empfohlen werden. Auf welche Art und Weise dies geschehen kann, ist hier jedoch nicht abschließend zu beurteilen.

Sowohl für die Mikrodialyse als auch für die Hirngewebegaspialdruckmessung kann festgestellt werden, dass es sich hier um ein weitgehend artefaktfreies Monitoring handelt. Wir konnten keine technischen Probleme mit den Kathetern feststellen. Im Falle der Mikrodialyse ist es allerdings wichtig, die Reagenzien erst zu Beginn des Monitorings anzusetzen und zu bedenken, dass die Haltbarkeit nur drei Tage beträgt.

Die Verbindung der einzelnen Monitore (Merlin und Paratrend) zum Kontrollrechner der CMA 600 stellte sich jedoch als fehleranfällig dar (s. Kap. 5.6). Dennoch kann festgehalten werden, dass Funktionsstörungen der Schnittstellen nicht zu Artefakten, sondern zu Datenverlusten geführt haben. Die verbliebenen Messwerte können demnach als valide betrachtet werden.

Eines der Hauptprobleme bei der Ergebnisinterpretation des Multimodalen Monitorings besteht darin, dass es bislang keine Informationen über die Normwerte in gesunden Individuen gibt.

Reinstrup et al. haben die Mikrodialyse vor, während und nach neurochirurgischen Eingriffen in der hinteren Schädelgrube im Frontallappen eingesetzt (62). Sie postulieren, dass die hier gemessenen Werte als "Normalwerte" betrachtet werden können, da keinerlei supratentorielle Pathologie vorlag. Dennoch muss auch hier berücksichtigt werden, dass es sich nicht um gesunde Probanden handelte.

Nilsson et al. vermuten aus dem Verlauf der Werte bei einer Patientin ohne "delayed ischemic deterioration" Normwerte von 1-4 mmol/l für Glukose, 1-3 mmol/l für Laktat, 10-50 μ mol/l für Glycerol und eine L/P-Ratio von 10-40, allerdings auch hier mit der Einschränkung, dass es sich bei dieser Patientin um einen Fall mit einer SAB handelt (54).

Das Patientenbeispiel aus Kap. 5.7 veranschaulicht die Interpretationsschwierigkeiten der Mikrodialyse-Befunde. Es wird deutlich, dass eine Einschätzung des Multimodalen Monitorings nicht ohne Berücksichtigung klinischer und bildgebender Befunde möglich ist. Weiterhin muss bei der Betrachtung der Kurven und der Zuordnung klinischer Ereignisse berücksichtigt werden, dass die zeitliche Auflösung für die ICP-Messung und Paratrend im Bereich von Sekunden liegt, während MD-Samples nur einmal pro Stunde analysiert wurden.

Trotz aller Interpretationsprobleme ist die Entwicklung einer sekundären Schädigung im neurobiochemischen Profil eindeutig zu erkennen, allerdings unter der Voraussetzung, dass sich diese Vorgänge im Erfassungsbereich der Messkatheter abspielen. Dies stellt eine weitere wichtige Einschränkung des Multimodalen Monitorings dar. Der von den verwendeten Kathetern erfasste Bereich mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern liefert nur loko-regionale Informationen und hat wenig Aussagekraft in bezug auf Vorgänge in anderen Hirnarealen.

Unseres Wissens gibt es in der Literatur bislang keine Angaben über die hier verwendeten relativen Veränderungen der Parameter. Die unterschiedlichen Angaben vieler Autoren über statistische Zusammenhänge der einzelnen absoluten Messwerte zu klinischen und bildgebenden Befunden zeigen die Heterogenität der Ergebnisse und veranschaulichen die Interpretationsprobleme, die mit dem Einsatz der Mikrodialyse in Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern (SHT, SAB u.a.) verbunden sind.

In dieser Untersuchung wurde anstelle von künstlichem CSF 0.9%-ige NaCl-Lösung verwendet. Dies scheint allerdings nicht zu einem systematischen Fehler zu führen, denn Goodman et al. führen aus, dass die Verwendung von isotonischer Kochsalzlösung anstelle von künstlichem CSF keinen Einfluss auf die Konzentrationen von Laktat und Glukose im Dialysat habe (18). Die Konzentrationen von Pyruvat und Glycerol sollten somit ebenfalls zuverlässig bestimmt worden sein, zumal die hier präsentierten Ergebnisse im Einklang mit in der Literatur beschriebenen Werten stehen.

Auch wenn die Messung der cerebralen Gewebeoxygenierung weit verbreitet ist, steht in Anbetracht der nach wie vor nicht genau geklärten Physiologie der cerebralen Mikrozirkulation die physikalische Grundlage der Hirngewebegaspialdruckmessung nicht sicher fest. So werfen Hemphill et al. die Frage auf, was die $p_{ti}O_2$ -Katheter überhaupt messen (24). Sie führen aus, dass die "oxygen extraction fraction" (OEF) gemessen werden könnte, dass die erhaltenen Werte aber auch den O_2 -Pool, der dem Gewebe zur Verfügung steht, charakterisieren könnten. Da es keine genauen Vergleiche zwischen der $p_{ti}O_2$ -Messung und CBF- bzw. Metabolismusstudien mit XeCT und PET etc. gebe, sei der Einfluss anderer physiologischer Variablen wie FiO_2 , CBF und OEF in bezug auf den $p_{ti}O_2$ nicht genau genug untersucht, um Rückschlüsse auf eine nach O_2 -Messwerten definierte Ischämie ziehen zu können.

7. Literaturverzeichnis:

1. Alessandri B et al.: Low extracellular (ECF) glucose affects the neurochemical profile in severe head-injured patients. *Acta Neurochir Suppl.* 76 (2000) 425-430
2. Al-Rawi PG et al.: Multiparameter brain tissue monitoring – correlation between parameters and identification of CPP thresholds. *Zentralbl Neurochir* 61 (2000) 74-79
3. Anderson B, Marmarou A: Functional compartmentalization of energy production in neuronal tissue. *Brain Res* 585 (1992) 190-195
4. Baethmann A: Die Bedeutung des sekundären Hirnschadens beim schweren Schädel-Hirn-Trauma; *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*, 2. Ausgabe 1996
5. Bederson JB et al.: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42 (1998) 352-360
6. Bergsneider M et al.: Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86 (1997) 241-251
7. Bickler PE: Energetics of cerebral metabolism and ion transport. *Anaesth Clin North Am* 10 (1992) 563-573
8. Bouma GJ et al.: Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 77 (1992) 360-368
9. Brown MM, Wade JP, Marshall J: Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. *Brain* 108 (1985) 81-93
10. Chan KH et al.: Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery* 32 (1993) 547-553
11. Clifton GL et al.: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10 (1993) 263- 271
12. Cruz J, Allen SJ, Miner ME: Hypoxic insults in acute brain injury. *Crit Care Med* 13 (1985) 284
13. Dings J et al.: Brain tissue pO₂ in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD-CO₂-reactivity after severe head injury. *Acta Neurochir* 138 (1996) 425-434
14. Doppenberg EMR et al.: Correlation between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH and cerebral blood flow – a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 49 (1998) 650-654

15. Faraci FM et al.: Atherosclerosis potentates constrictor responses of cerebral and ocular blood vessels to Thromboxane in monkeys. *Stroke* 20 (1989) 242-247
16. Fitch W: Brain Metabolism. In: Cottrell JE, Smith DS (Eds): *Anaesthesia and Neurosurgery*; Third Edition; Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston (usw.), 1994, S. 1ff
17. Fortune JB et al.: Continuous measurement of jugular venous oxygen saturation in response to transient elevations of blood pressure in head-injured patients. *J Neurosurg* 80 (1994) 461-368
18. Goodman JC et al.: Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med* 27 (1999) 1965-1973
19. Gopinath SP et al.: Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue PO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med* 27 (1999) 2337-2345
20. Graham DI, Adams JH, Doyle D: Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 39 (1978) 213-234
21. Harada M et al.: Cerebral extracellular glucose and lactate concentrations during and after moderate hypoxia in glucose- and saline-infused rats; *Anaesthesiology* 77 (1992) 728-734
22. Harper AM: Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29 (1966) 398-406
23. Heistad DD, Marcus AL, Abboud FM: Role of larger arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest* 62 (1978) 661-768
24. Hemphill JC et al.: Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery* 48 (2001) 377-384
25. Hillered L et al.: Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 (1998) 486-491
26. Hilz MJ et al.: Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial Doppler sonography. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68 (2000) 398-412
27. Hitchcock CR et al.: Use of prolonged moderate hypothermia in postoperative care. *Arch Surg* 85 (1962) 549-556
28. Jiang XB et al.: Changes in local cerebral blood flow, glucose utilization, and mitochondrial function following traumatic brain injury in rats. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40 (2000) 16-28

29. Juul N et al.: Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 92 (2000) 1-6
30. Kawatama T et al.: Administration of excitatory amino acid antagonists via microdialysis attenuates the increase in glucose utilization seen following concussive brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 12 (1992) 12-24
31. Kiening KL et al.: Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85 (1996) 751-757
32. Koehler RC, Traystman RJ: Bicarbonate ion modulation of cerebral blood flow during hypoxia and hypercapnia. *Am J Physiol* 243 (1982) 33-40
33. Krieger D et al.: Prognostic and clinical relevance of pupillary responses, intracranial pressure monitoring, and brainstem auditory evoked potentials in comatose patients with acute supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 21 (1993) 1944-1950
34. Landolt H: Lokales zerebrales Monitoring mittels Mikrodialyse: Konzept und erste Resultate; *Intensivmed Suppl* 35 (1998) 80-87
35. Latronico N et al.: Limits of intermittent jugular bulb oxygen saturation monitoring in the management of severe head trauma patients; *Neurosurg* 46 (2000) 1131-1138
36. Lau LT, Yu AC: Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 18 (2001) 351-359
37. Lewelt W et al.: Autoregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain. *J Neurosurg* 53 (1980) 500-511
38. Lowry OH: Energy metabolism in brain and its control. In: Inguar DH, Lassen NA (eds.): *Brain work. The coupling of function, metabolism and blood flow in the brain.* Munksgaard, Kopenhagen, 1975, S. 48-64
39. Maas AIR et al.: Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir (Suppl)* 59 (1993) 50-57
40. Macmillan CSA, Andrews PJD, Easton VJ: Increased jugular bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 (2001) 101-104
41. Mahutte CK: Continuous intra-arterial blood gas monitoring. *Intensive Care Med* 20 (1994) 85-86
42. Marion DW et al.: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg* 79 (1993) 354-362

43. Martin NA et al.: Characterisation of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87 (1997) 9-19
44. Mascia L et al.: Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: the role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. *Intensive Care Med* 26 (2000) 202-205
45. Matz PG, Pitts L: Monitoring in traumatic brain injury. *Clin Neurosurg* 44 (1997) 267-294
46. McKinley BA et al.: Brain parenchyma PO₂, PCO₂ and pH during and after hypoxic, ischemic brain insult in dogs; *Crit Care Med* 24 (1996) 1858-1868
47. Menzel M et al.: Cerebral oxygenation in patients after severe head injury; *J Neurosurg Anaesthesiology* 11 (1999) 240-251
48. Metz C et al.: Jugular bulb monitoring of cerebral oxygen metabolism in severe head injury: accuracy of unilateral measurements. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 71 (1998) 324-327
49. Michenfelder JD, Theye RA: Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anaesthesiology* 39 (1973) 510-517
50. Michenfelder JD, Theye RA: The effects of profound hypocapnia and dilutional anaemia on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anaesthesiology* 31 (1969) 449-455
51. Moss E, Dearden NM, Berridge JC: Effects of changes in mean arterial pressure on SjO₂ during cerebral aneurysm surgery. *British Journal of Anaesthesia* 75 (1995) 527-530
52. Muizelaar JP et al.: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75 (1991) 731-739
53. Muizelaar JP et al.: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 61 (1984) 700-706
54. Nilsson OG et al.: Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration; *Neurosurg* 45 (1999) 1176-1185
55. Overgaard J, Tweed WA: Cerebral circulation after head injury. Part 1: Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 41 (1974) 531-541
56. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2 (1990) 161-192
57. Persson L et al.: Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84 (1996) 606-616

58. Persson L, Hillered L: Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis; *J Neurosurg* 76 (1992) 72-80
59. Persson L, Hillered L: Neurochemical monitoring in neurosurgical intensive care. <http://www.microdialysis.se/Line%205%20neuromon.htm>
60. Prat R et al.: Failure of cerebral autoregulation in an experimental diffuse brain injury model. *Acta neurochir suppl* 71 (1998) 123-126
61. Raichle ME, Posner JB, Plum F: Cerebral blood flow during and after hyperventilation. *Arch Neurol* 23 (1970) 394
62. Reinstrup P et al.: Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anaesthesia and neurosurgery. *Neurosurgery* 47 (2000) 701-710
63. Reivich M: Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206 (1964) 25-35
64. Rosner MJ et al.: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83 (1995) 949-962
65. Rostrup E et al.: Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. *NMR Biomed* 8 (1995) 41-47
66. Sahuquillo J et al.: Arterio-jugular differences of oxygen (AVDO₂) for bedside assessment of CO₂-reactivity and autoregulation in the acute phase of severe head injury. *Acta neurochir (Wien)* 138 (1996) 435-444
67. Sarrafzadeh AS et al.: Cerebral oxygenation in contusioned vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of p_tiO₂ with Licox and Paratrend. *Acta Neurochir (Suppl)* 71 (1998) 186-189
68. Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Lanksch WR: Bedside-microdialysis for early detection of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Case report and review of the literature. *Zentralbl Neurochir* 59 (1998) 269-273
69. Schroeder ML et al.: Focal Ischemia due to traumatic contusions documented by stable Xe-CT and ultrastructural studies. *J Neurosurg* 82 (1995) 966-971
70. Schwab S et al.: Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology* 48 (1997) 762-767
71. Shiozaki T et al.: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79 (1993) 363-368
72. Siesjö BK, Siesjö P: Mechanisms of secondary brain injury. *Europ J Anaesthesiol* 13 (1996) 247-268
73. Siesjo BK: Brain energy metabolism. Wiley, New York, 1978

74. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gothgen IH: Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (Suppl 107) (1995) 137-142
75. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: a) Sterbefälle nach Altersgruppen, Todesursachen und Geschlecht, S. 102-104; b) Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbefälle) nach Altersgruppen und Diagnosen, Blatt Nr. 23, 1993
76. Staub F et al.: Multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage; *Neurosurg* 47 (2000) 1106-1116
77. Stocchetti N et al.: High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (p_{ti}O₂) in focal lesions. *Acta Neurochir (Suppl)* 71 (1998) 162-165
78. Stocchetti N et al.: Intracranial hypertension in head injury: management and results. *Intensive Care Med* 25 (1999) 371-376
79. Todd MM, Weeks JB, Warner DS: The effects of hemodilution on the relationships between cerebral blood flow, blood volume, and cerebral tissue hematocrit. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 Suppl 2 (1991) 85ff
80. van den Brink WA et al.: Brain oxygen tension in severe head injury; *Neurosurg* 46 (2000) 868-878
81. van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat CJJ: Continuous Monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurg* 38 (1996) 21-31
82. Vora YY et al.: Role of transcranial doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage; *Neurosurg* 44 (1999) 1237-1248
83. White RP, Vallance P, Markus HS: Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin Sci (Colch)* 99 (2000) 555-560
84. Yoshina A et al.: Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral contusions in rats: evidence of a hyper- and a subsequent hypometabolic state. *Brain Res* 561 (1991) 106-119
85. Young WL, Ornstein E: Cerebral and spinal cord blood flow. In: Cottrell JE, Smith DS (Eds): *Anaesthesia and Neurosurgery*; Third Edition; Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston (usw.), 1994, S. 17-57

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Darstellung der Sensorspitze eines Paratrend 7-Katheters. **19**
- Abb. 2:** Schematische Darstellung der Funktion einer Sauerstoff-Optode. **20**
- Abb. 3:** Schematische Darstellung der Spitze eines Mikrodialyse-Katheters. **21**
- Abb. 4:** Darstellung des Mikrodialysekatheters (CMA 70) mit Pumpe (CMA 106) und Mikroreagenzglas. **22**
- Abb. 5:** links: Ansicht der 3-Wege-Schraube.
rechts: Schematische Darstellung des plazierten Monitorings mit in den Schädelknochen eingesetzter 3-Wege-Schraube. **22**
- Abb. 6:** Schematische Darstellung des Prinzips der Mikrodialyse unter Berücksichtigung des Fließgleichgewichtes der Substanzen. **23**
- Abb. 7:** links: Fotografische Darstellung einer implantierten 3-Wege-Schraube mit eingesetztem Monitoring (hier: Mikrodialyse, Hirndruckmessung).
rechts: Ansicht des Paratrend 7-Katheters mit Satellitenmonitor. **27**

- Abb. 8:** links: Ansicht des Analysators CMA 600.
rechts: Ansicht der gesamten Analyseeinheit mit Kontrollrechner, Drucker und Monitor.
- 28**
- Abb. 9:** Darstellung des Verlaufs aller gemessenen Mikrodialyse-Parameter im MS Excel-Diagramm. Die Messwerte stellen die nach Zeitintervallen getrennten Mittelwerte aller Patienten dar (n=7).
- 32**
- Abb. 10:** Boxplot-Darstellung des Verlaufs der absoluten gemessenen Konzentrationen von Laktat im Dialysat. Die Messwerte sind getrennt nach den definierten Zeitintervallen (n=7). Die schwarze Horizontale gibt den Gruppenmedian, die Kastenhöhe das 25%- und 75%-Perzentil und die Balken das 10%- und 90%-Perzentil an. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitintervallen waren nicht signifikant ($p > 0.05$).
- 33**
- Abb. 11:** Darstellung der absoluten initialen Sauerstoffpartialdrücke aller Patienten, getrennt nach günstigem vs. ungünstigem Outcome (n=6). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).
- 33**
- Abb. 12:** Darstellung des Einflusses der Sondenlage auf die absoluten Messwerte der Laktatkonzentrationen im Dialysat, getrennt nach Lage des Katheters ("läsionsnah" vs. "läsionsfern") (n=7). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.0001$).
- 34**

Abb. 13: Darstellung des Einflusses der Sondenlage auf die absoluten Messwerte der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid, getrennt nach Lage des Katheters ("läsionsnah" vs. "läsionsfern") (n=6). Der Unterschied für den Parameter p_{iO_2} war statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$), der Unterschied für den Parameter p_{iCO_2} dagegen signifikant ($p < 0.05$).

35

Abb. 14: Boxplot-Darstellung des zeitlichen Verlaufes der relativen Laktatkonzentrationen im Dialysat (initial = 100%), getrennt nach Vorliegen einer Sekundärschädigung und nach Zeitintervallen (n=7). Die schwarze Horizontale gibt den Gruppenmedian, die Kastenhöhe das 25%- und 75%-Perzentil und die Balken das 10%- und 90%-Perzentil an. Der Unterschied (SS ja/nein) war statistisch signifikant ($p < 0.05$).

36

Abb. 15: Boxplot-Darstellung des zeitlichen Verlaufes der relativen Glycerolkonzentrationen im Dialysat (initial = 100%), getrennt nach Vorliegen einer Sekundärschädigung und nach Zeitintervallen (n=7). Die schwarze Horizontale gibt den Gruppenmedian, die Kastenhöhe das 25%- und 75%-Perzentil und die Balken das 10%- und 90%-Perzentil an. Der Unterschied (SS ja/nein) war statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).

36

Abb. 16: Boxplot-Darstellung des zeitlichen Verlaufes des relativen Laktat-Pyruvat-Quotienten im Dialysat (initial = 100%), getrennt nach Vorliegen einer Sekundärschädigung und nach Zeitintervallen (n=7). Die schwarze Horizontale gibt den Gruppenmedian, die Kastenhöhe das 25%- und 75%-Perzentil und die Balken das 10%- und 90%-Perzentil an. Der Unterschied (SS ja/nein) war statistisch signifikant ($p < 0.05$).

37

Abb. 17: Beispiel für den parallelen Verlaufs der Kurven von CPP und $p_{ti}O_2$ im MS Excel-Diagramm. Man beachte, dass der CPP konstant über 70 mmHg liegt.

37

Abb. 18: Beispiel für die unabhängig vom CPP auftretenden Wellenmuster in der $p_{ti}O_2$ -Kurve. Screenshot der Software "ICU-Pilot".

38

Abb. 19: Beispiel für eine Phase mit erhöhtem ICP und konsekutiv abfallendem CPP. Man beachte die drastische Reduzierung des O_2 -Partialdrucks im Hirngewebe bei Unterschreiten der unteren Autoregulationsschwelle.

38

Abb. 20: Boxplot-Darstellung der Autoregulationsindices. Die dargestellten Werte repräsentieren die Daten aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum (n=6). Die schwarze Horizontale gibt den Gruppenmedian, die Kastenhöhe das 25%- und 75%-Perzentil und die Balken das 10%- und 90%-Perzentil an.

39

Abb. 21: Beispiel für die selektive Darstellung der Messwerte auf dem Monitor der Analyseeinheit mit dem Programm "ICU-Pilot" (hier: CPP, $p_{ti}O_2$, ICP und Lac_{ti}).

41

Abb. 22: Beispiel für den Verlauf der gemessenen Parameter der Mikro dialyse (Lac_{ti} , $Gluc_{ti}$, Pyr_{ti} und $Glyc_{ti}$) im Patientenbeispiel nach einer intracraniellen Blutung. MS Excel-Diagramm.

41

Abb. 23: Beispiel für einen Thermopapier-Ausdruck des Paratrend 7-Satellitenmonitors. Im vorliegenden Beispiel ist der Verlauf der P7-Messwerte während eines Blutdruckabfalls dargestellt.

42

Abb. 24: Excel-Diagramm mit Darstellung ausgewählter Parameter während der finalen Phase vor Eintreten des Hirntodes. Man beachte die ausgeprägte Variabilität des $p_{ti}O_2$ und dessen späteres Absinken auf Null.

44

Abb. 25: Darstellung ausgewählter Ischämieparameter (Lac_{ti} , $Glyc_{ti}$ sowie ICP) für das Patientenbeispiel unter Kap.5.7. Eingezeichnet sind die Zeitpunkte der cCTs (s. Abb. 26), der Zeitpunkt der Dekompressionskraniotomie sowie der Beginn der Reanimation wegen hämodynamischer Instabilität der Patientin. Darstellung im Screenshot von "ICU-Pilot".

45

Abb. 26: Darstellung ausgewählter cCT-Befunde aus dem Patientenbeispiel von Kap. 5.7. Das Bild oben links zeigt den cCT-Befund von einem Zeitpunkt kurz vor der Darstellung der Werte von Abb. 25 (cCT ohne Markierungsstrich in Abb. 25), die Abbildung oben rechts stellt den Befund nach der Dekompressionskraniotomie (s. entsprechende Markierung in Abb. 25) dar (1. cCT mit Markierungsstrich in Abb. 25). Die Abbildungen unten links und unten rechts zeigen die intracranielle Pathologie im letzten cCT vor dem Tod der Patientin (2. cCT mit Markierungsstrich in Abb. 25). Im Bild unten rechts ist die Lage des Multimodalen Monitorings gut zu erkennen (s. Markierung).

46

8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mittelwerte der Autoregulationsindices $R_{p_{ti}O_2}$, $\Delta_{rangeP_{ti}O_2}$, $\Delta_{MABWP_{ti}O_2}$ und COR mit ihrer mittleren Abweichung.

39

Tab. 2: Tabelle der 12-stündlichen Mittelwerte und ihrer mittleren Abweichung für die Parameter Lac_{ti} , $Glyc_{ti}$ und ICP über den gesamten Beobachtungszeitraum von Patient 2. Die Tabelle dient dem besseren Verständnis des Verlaufs der Parameter in Abb. 25. Sofern nicht anders angegeben stellt der Index "I" die 12-stündlichen Mittelwerte der ersten Tageshälfte dar, während der Index "II" die Mittelwerte der 12 Stunden der zweiten Tageshälfte repräsentiert. Das erste Intervall bestand nur aus zwei Stunden und das letzte aus vier Stunden. Dies ist in der entsprechenden Spalte vermerkt.

45

8.3. Thesen

1. Die Überwachung komatöser Patienten mittels einem Multimodalen Monitoring (MM), bestehend aus Mikrodialyse und Hirngewebegaspartialdruckmessung, stellt eine sichere und unter klinischen Gesichtspunkten praktikable Methode der Intensivüberwachung dar. Da das MM bei der Mobilisation des Patienten für diagnostische oder therapeutische Eingriffe nicht unterbrochen werden muss, ist auch auf dem Transport eine kontinuierliche Datenerfassung (allerdings keine Auswertung) möglich.
2. Die Messwerte des Multimodalen Monitorings sind weitgehend artefaktfrei und valide. Technische Probleme mit den Schnittstellen zwischen Monitoren und Kontrollrechner sind beherrschbar und verfälschen die Werte nicht.
3. Die Implantation von Mikrodialyse und Hirngewebegaspartialdruckmessung sowie Hirndruckmessung über eine 3-Wege-Schraube minimiert die Komplikationen des Monitorings und verhindert eine Dislokation bei pflegerischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.
4. Die Lage des Monitorings zur Schädigung stellt einen wichtigen Einflussfaktor für die absoluten Messwerte dar und muss in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. So ergaben sich für die "läsionsnahe" Messung höhere Werte der Ischämieparameter wie Laktat und Glycerol sowie höhere CO₂- und niedrigere O₂-Partialdrücke, verglichen mit "läsionsferner" Lage der Katheter.
5. Der cerebrale Sauerstoffpartialdruck innerhalb der ersten Stunden nach der Schädigung stellt einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Niedrige initiale O₂-Partialdrücke zeigen einen starken Zusammenhang zu einem schlechten Outcome.
6. Die Anwendung der cerebralen Hirngewebesauerstoffmessung stellt eine Option für die Beurteilung der Druckautoregulation des Gehirns dar. Die Beurteilung der unteren Druckautoregulationsschwelle ist bei Unterschreiten derselben durch einen starken Abfall des O₂-Partialdruckes eindeutig zu identifizieren.

7. Die Beurteilung, ob der aktuelle CPP den metabolischen Anforderungen des Cerebrums gerecht wird, ist durch die Messung des $p_{ti}O_2$ als globale Aussage möglich. Auch bei Schwankungen der uAR ist eine kontinuierliche Einschätzung der cerebralen Oxygenierung und ggf. eine schnelle Therapie durchführbar. Die Hirngewebesauerstoffmessung ist somit zur Optimierung einer CPP-orientierten Intensivtherapie geeignet.
8. Die cerebrale Autoregulation stellt ein heterogenes und in seiner Gesamtheit nicht komplett verstandenes Phänomen dar. Auch im Falle von Perfusionsdrücken von mehr als 70 mmHg stellt sich eine direkte Abhängigkeit des $p_{ti}O_2$ vom CPP dar. Die Kurve der Gewebesauerstoffmessung kann unregelmäßige Wellen aufweisen, die nicht mit anderen klinischen oder apparativen Parametern in Zusammenhang stehen.
9. Die Entwicklung einer sekundären Schädigung ist im neurobiochemischen Profil eindeutig zu erkennen, vorausgesetzt, die Schädigung entwickelt sich im Erfassungsbereich der Katheter. Patienten mit Entwicklung einer Sekundärschädigung zeigen ansteigende oder konstant hohe Konzentrationen von Laktat und Glycerol, während Patienten ohne SS hier fallende Trends zeigen. Selbiges gilt auch für die L/P-Ratio.
10. Der für die Auswertung eingeführte neue Autoregulationsindex "COR" ermöglicht, wie auch die verwendeten relativen Substanzkonzentrationen, angesichts der starken Variabilität der Messwerte, eine Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Patienten und verschiedenen Studien.
11. Die Messwerte des Multimodalen Monitorings stehen in Übereinstimmung zum klinischen Verlauf, dürfen zur Interpretation allerdings nicht unabhängig von diesem betrachtet werden.

Lebenslauf: Andreas Hillmann

geboren: 28.07.1975 in Arnsberg (Westfalen)

wohnhaft: Clemens-August-Str. 16; 59821 Arnsberg (Westf.)

Vater: Dipl.-VW Otto Hillmann, geb. 11.06.1942, Oberstudienrat

Mutter: Petra Hillmann geb. Wulf, geb. 27.06.1943, Lehrerin

Brüder: Stefan Hillmann, geb. 06.04.1977, z. Zt. Student

Markus Hillmann, geb. 27.04.1978, z. Zt. Student

Schulbildung: 1982-1986: Grundschule "Johannesschule" in Arnsberg

1986-1995: Mariengymnasium der Armen Schulschwestern in Arnsberg

06/1995: Abitur

Wehrdienst: 07/1995-06/1996 Wehrdienst bei der Bundeswehr

Studium: 09/1996 Immatrikulation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,

Studienfach: Humanmedizin

09/1998: Ärztliche Vorprüfung

09/1999: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/2002: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Stipendium: Stipendium der Studienstiftung Eugen Bolz e.V. vom WS 1999/2000 bis SS 2002

Ehrenamt: seit 1990 Mitglied der DLRG, Einsatz im Wasserrettungsdienst als Rettungsschwimmer, Bootsführer und Wachführer

10/1998 bis 01/2002 Mitglied des Fachschaftsrates der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 12/2000 bis 01/2002 stellv. Vorsitzender

1998 bis 2002 studentischer Vertreter im Forschungsausschuß der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Erklärungen:

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation

Untersuchung zur klinischen Anwendung eines Multimodalen Monitorings bei neurochirurgischen komatösen Intensivpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades: Doktor der Medizin (Dr. med.) selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Halle (Saale), im Oktober 2002



Andreas Hillmann

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation

Untersuchung zur klinischen Anwendung eines Multimodalen Monitorings bei neurochirurgischen komatösen Intensivpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades: Doktor der Medizin (Dr. med.) erstmalig einzureichen.

Halle (Saale), im Oktober 2002

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Hillmann', with a long horizontal flourish extending to the right.

Andreas Hillmann

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. habil. M. Menzel, der jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und mich in allen Phasen dieser Arbeit unterstützt hat.

Allen ärztlichen Kollegen auf der Intensivtherapiestation, besonders Herrn Dr. med. J. Soukup und Herrn Dr. med. D. Henze, die während meiner Abwesenheit das Multimodale Monitoring gewartet haben, sowie den ärztlichen Kollegen der Neurochirurgie, besonders Herrn Dr. med. T. Marx und Priv.-Doz. Dr. med. habil. A. Rieger, die das Multimodale Monitoring implantiert und von neurochirurgischer Seite gepflegt haben. Allen Kollegen, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Der Firma Axel Semrau für die kompetente technische und fachliche Beratung durch die Mitarbeiterin Frau K. Lemburg.

Dem Pflegepersonal auf der Intensivtherapiestation für die Unterstützung im laufenden Betrieb der Mikrodialyse, für den regelmäßigen Wechsel der Reagenzgläser und die Analyse der Proben sowie für das Führen des Ereignisprotokolls.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit ermuntert und Verständnis für die zeitliche Belastung gezeigt haben.