

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des
Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Radke)

**Wertigkeit der Hirntemperaturmessung bei Patienten mit schwerer
neuronaler Schädigung zur Beurteilung von cerebralem Blutfluss und
cerebralem Metabolismus sowie zur individuellen Prognoseabschätzung**

H a b i l i t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Jens Soukup
geboren am 15. September 1965 in Naumburg/Saale

Gutachter:

1. Univ.-Prof. Dr. med., Dipl.-Phys. Eberhard Kochs (München)
2. Prof. Dr. med. Jürgen Meixensberger (Leipzig)
3. Prof. Dr. med. Joachim K. Krauss (Hannover)

Für Yvonne, Luisa und Maja

Referat

Entsprechend der physiologischen Heterogenität des Gehirns und der sehr heterogenen Ätiologie neuronaler Schädigungsmechanismen sind Konzepte integrierter multimodaler cerebraler Überwachungsansätze für intensivmedizinische Patienten mit einer schweren neuronalen Schädigung seit Jahren Focus wissenschaftlicher Forschung. Die zentrale Physiologie des Parameters „Hirntemperatur“ mit allen komplexen Möglichkeiten der Beeinflussung bietet einerseits die Möglichkeit für ein kontinuierliches Monitoring, aber auch die eines therapeutischen Ansatzes und wird so für die Intensivmedizin interessant. Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine tierexperimentelle und klinische Untersuchung zur Beurteilung der Wertigkeit einer Hirngewebetemperaturmessung im Vergleich zur Messung der Körpertemperatur im Zusammenhang mit einem schweren Schädelhirntrauma.

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut durch das kontrollierte Absenken des cerebralen Perfusionsdruckes, vor allem im Bereich zwischen 40-60mmHg, beeinflusst wird. Ab einem cerebralen Perfusionsdruck unter 40mmHg wird dies nochmals verstärkt und widerspiegelt sich auch in der Hirngewebeoxygenierung und den Parametern des cerebralen Metabolismus. Bei Patienten mit einem schweren Schädelhirntrauma wurden dann Veränderungen der Hirngewebetemperatur im Zusammenhang mit den Parametern der cerebralen Oxygenierung und Metabolismus als auch des regionalen cerebralen Blutflusses analysiert. Hierbei konnten insbesondere Patienten mit einer spontanen Erniedrigung der Hirngewebetemperatur unter 36°C charakterisiert werden. All diese Patienten hatten den niedrigsten Hirngewebesauerstoff, den niedrigsten rCBF sowie ein ausgeprägtes metabolisches Dearthangement und verstarben. Auf der anderen Seite konnten diese Parameter durch eine milde Hypothermie auch positiv beeinflusst werden, ohne jedoch einen positiven Outcomeeffekt zu zeigen.

Die Messung der Hirngewebetemperatur ist bei Patienten mit einer schweren neuronalen Schädigung in Kombination mit der Messung der Körpertemperatur als notwendig zu erachten. Die Differenz beider Parameter widerspiegelt das Verhältnis von rCBF und cerebralem Metabolismus und kann zur Prognose des Krankheitsverlaufs herangezogen werden.

Bibliographische Beschreibung:

Soukup, Jens: Wertigkeit der Hirntemperaturmessung bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung zur Beurteilung von cerebralem Blutfluss und cerebralem Metabolismus sowie zur individuellen Prognoseabschätzung. Halle, Univ., Med. Fak, Habil., 134 Seiten, 2009

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	10
2	ZIELSTELLUNG	16
3	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	18
3.1	Krankheitsbilder	18
3.1.1	Schädel-Hirn-Trauma	18
3.1.2	Subarachnoidalblutung	20
3.1.3	Intracerebrale Blutung	20
3.2	Physiologie Cerebrale Oxygenierung - Cerebraler Metabolismus	22
3.2.1	Sauerstoffdistribution im Hirngewebe	22
3.2.2	Cerebraler Metabolismus	24
3.2.3	Cerebrale Durchblutung	26
3.2.4	O ₂ -Reaktivität	29
3.2.5	CO ₂ -Reaktivität	30
3.2.6	Zusammenhang Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	31
3.3	Übersicht apparatives Neuromonitoring	33
3.3.1	Überwachung der cerebralen Oxygenierung	33
3.3.1.1	<i>Sauerstoffmessung im Hirngewebe</i>	33
3.3.1.2	<i>Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS)</i>	36
3.3.1.3	<i>Messung der cerebrovenösen Sauerstoffsättigung</i>	37
3.3.2	Methoden zur CBF-Messung	39
3.3.2.1	<i>Bildgebende Verfahren</i>	39
3.3.2.2	<i>Transkranielle Dopplersonographie</i>	40
3.3.2.3	<i>Laser-Doppler-Flowmetrie</i>	41
3.3.2.4	<i>Thermodiffusion</i>	42
3.3.3	Überwachung des cerebralen Metabolismus mittels Microdialyse	43

4	MATERIAL UND METHODEN	45
4.1	Tierexperiment	45
4.2	Methode	45
4.3	Standardmonitoring	45
4.4	Erweitertes Neuromonitoring	46
4.4.1	Monitoring ICP und Temperatur	46
4.4.2	rCBF	46
4.4.3	Monitoring Hirngewebesauerstoffpartialdruck (p_{iO_2})	47
4.5	Chirurgische Präparation	47
4.6	CPP-Management	47
4.7	Datenerfassung und Statistik	48
4.8	Klinische Studie	49
4.8.1	Patientenspezifika und Behandlungsstrategie	49
4.8.2	Standardmonitoring	50
4.8.3	Neuromonitoring	51
4.8.4	Xenon CBF-Messung	53
4.8.5	Datenerfassung und Statistik	55
5	ERGEBNISSE	57
5.1	Tierexperiment	57
5.1.1	CPP / rCBF	57
5.1.2	Hirngewebetemperatur und Temperaturdifferenz ΔT_{br-art}	58
5.1.3	Hirngewebeoxygenierung p_{iO_2}	61
5.1.4	Parameter des Hirngewebemetabolismus	62
5.2	Klinische Studie	64
5.3	Körpertemperatur T_{rect} und Hirngewebetemperatur T_{br}	65
5.4	Zusammenhang von Hirngewebetemperatur T_{br} , ICP und CPP	68
5.4.1	Zusammenhang von Hirngewebetemperatur und cerebralem Blutfluss	69

5.4.2	Hirngewebetemperatur und Parameter der cerebralen Oxygenierung	70
5.4.3	Hirngewebemetabolismus	72
5.4.4	Hirngewebetemperatur und Outcome	75
6	DISKUSSION	78
6.1	Physiologie der Temperaturregulation	78
6.2	Spezifika cerebraler Thermogenese	81
6.3	Temperaturmessung im klinischen Alltag	84
6.3.1	Messung der Hirntemperatur	86
6.4	Messung der Hirntemperatur in pathologischen Konstellationen	88
6.5	Temperaturmanagement als Therapieoption	91
7	ZUSAMMENFASSUNG	100
8	LITERATUR	103
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	123
10	TABELLENVERZEICHNIS	126
11	ANHANG	127

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
ATP	Adenosintriphosphat
AvDO ₂	Arterio-cerebrovenöse Sauerstoffdifferenz
AZV	Atemzugvolumen
C _a	Arterielle Konzentration des Gases
CBF	Cerebraler Blutfluss
CBV	Cerebrales Blutvolumen
CMR _{glu}	Cerebraler Glucoseumsatz
CMRO ₂	Cerebraler Sauerstoffumsatz
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
C _v	Hirnvenöse Konzentration eines Gases
CVR	Cerebraler Gefäßwiderstand
ECF	Extrazelluläre Flüssigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
etCO ₂	Endexpiratorische Kohlendioxidspannung
FADH ₂	reduziertes Flavinadenindinucleotid
FAD	Flavinadenindinucleotid
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HbO ₂	Hämoglobinsauerstoffsättigung
Hb	Hämoglobin
ICB	Intracerebrale Blutung

ICP	Intrakranieller Druck
LDF	Laser-Doppler-Flowmetrie
L/P-Ratio	Laktat/Pyruvat-Ratio
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
mH	Milde Hypothermie
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NADH ₂	Nicotinadenindinukleotid
OEF	Sauerstoffextraktionsfraktion
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
p _i O ₂	Hirngewebesauerstoffpartialdruck
ROI	Region of Interest
SAB	Subarachnoidalblutung
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
ScvO ₂	Cerebrovenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
sSHT	Schweres Schädelhirntrauma
sXeCT	stabiles Xenon-CT
T _{art}	Körpertemperatur, gemessen im arteriellen Blut
T _{br}	Temperatur, gemessen im Hirngewebe (klinische Studie)

TCD	Transkranielle Dopplersonographie
T_{rect}	rektale Körpertemperatur
tSAB	traumatisch bedingte Subarachnoidalblutung
T_{ti}	Temperatur im Hirngewebe (tierexperimentelle Studie)
$v\text{O}_2$	Sauerstoffkonsumption
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck
$\Delta T_{\text{br-rect}}$	Temperaturdifferenz zwischen Temperatur im Hirngewebe und rektaler Temperaturmessung
$\Delta T_{\text{br-art}}$	Temperaturdifferenz zwischen Temperatur im Hirngewebe und im arteriellem Blut

1 Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung stellt trotz der intensiven wissenschaftlichen Forschung der letzten Jahre heutzutage in Diagnostik und Therapie weiterhin eine Herausforderung dar. Die Mortalität dieser Patienten ist noch immer hoch. Zudem weisen die Überlebenden oftmals schwerwiegende und dauerhafte neurologische Schäden auf. Daraus erwächst ein sowohl persönliches und soziales, aber auch ein gesellschaftliches Problem mit enormen sozioökonomischen Folgen.

Entscheidend im Krankheitsverlauf von Patienten mit einer schweren neuronalen Schädigung ist nicht nur das Ausmaß der Primärläsion des Gehirns, sondern auch die Art und Häufigkeit cerebraler Sekundärschäden extra- und intrakranieller Genese. Bei Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma (SHT) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass das Auftreten einer sekundären cerebralen Ischämie im zeitlichen Abstand von bis zu mehreren Tagen nach der primären traumatischen Hirnschädigung ein pathogenetischer Mechanismus ist, der die Prognose der Erkrankung wesentlich bestimmt [17, 177]. Im Sektionsgut dieser Patienten SHT wurden bei 80 bis 90% der Fälle histo-pathologisch eine Ischämie diagnostiziert [69]. Als wesentliche Ursachen für das Entstehen einer solchen sekundären cerebralen Ischämie konnten einerseits akute Störungen der Atmung und des systemischen Kreislaufs in der prähospitalen Phase anhand retrospektiver Auswertungen von Patientendaten identifiziert werden [30]. Andererseits sind intrakranielle Raumforderungen (z.B. epi- oder subdurale Hämatome, im Verlauf progredientes Hirnödem) oder der Einfluss einer gestörten cerebralen Autoregulation sowie das Auftreten einer systemischen arteriellen Hypotonie als ursächlich für eine eingeschränkte cerebrale Perfusion mit einer konsekutiven regionalen oder globalen cerebralen Ischämie anzusehen [30, 180-182]. Als weitere Pathomechanismen sind eine systemische Hypoxie sowie Fieber zu benennen [81, 163].

Eine realistische Senkung der Morbidität als auch Mortalität von Patienten mit einer schweren neuronalen Schädigung kann deshalb vor allem durch eine effektive Verhütung eines Sekundärschadens erwartet werden. Daraus erwächst das Erfordernis nach einer adäquaten Patientenüberwachung. Darauf aufbauend müssen effektive Therapiestrategien entwickelt werden, die zumindest einen cerebroprotektiven Effekt, optimal auch einen regenerativen Effekt aufweisen. Letztendlich sollten damit auch Aussagen hinsichtlich der Erkrankungsschwere und somit der individuellen Prognoseabschätzung ermöglicht werden.

Im klinischen Alltag ist oft die genaue klinisch neurologische Beurteilung von Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung durch verschiedenste äußere Faktoren (z.B.

Analgosedierung) überlagert und vorrangig auf die Reaktion der Pupillen als einem sehr späten Indikator für eine neurologische Verschlechterung reduziert. Zusätzliche apparative oder bildgebende Verfahren werden notwendig, um die intrakranielle Situation zeitnah zu erfassen. Diese Verfahren werden unter dem Begriff Neuromonitoring zusammengefasst. Allerdings erlauben die derzeitigen Möglichkeiten des Neuromonitorings nur eine eingeschränkte Beurteilung der cerebralen Funktion.

Die intensivmedizinisch essenzielle Kenngröße der intracerebralen Hämodynamik ist derzeit der cerebrale Perfusionsdruck (CPP). Er errechnet sich als Differenz der beiden Messgrößen mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und mittlerer Hirndruck und charakterisiert den effektiven Perfusionsdruck in den arteriellen intrakraniellen Gefäßen. Die Überwachung und die therapeutische Beeinflussung des CPP verfolgen das Konzept, einen ausreichenden CBF zu gewährleisten. Die Rationale für dieses Überwachungskonzept stellt die blutdruckvermittelte Autoregulation der cerebralen Widerstandsgefäße dar. Dieser myogene Regulationsmechanismus des CBF gewährleistet einen relativ konstanten CBF in einem CPP-Bereich zwischen ca. 50 und 150mmHg bei einem gesunden Individuum [167]. Bei Patienten mit neuronaler Schädigung selber oder aufgrund vorbestehender vaskulärer Begleiterkrankungen (z.B. arterieller Hypertonus, Arteriosklerose) kann der Autoregulationsbereich verschoben oder völlig aufgehoben sein [164, 181, 188]. Somit ist die Annahme eines ausreichenden CBF anhand der mathematischen Kalkulation des CPP alleine sehr ungenau. Die individuelle untere CPP-Grenze der blutdruckvermittelten Autoregulation ist anhand der alleinigen ICP-Messung nicht bestimmbar.

Die (patho-)physiologischen Grundlagen für die Notwendigkeit einer ICP-Messung hingegen wurden Ende des 18. Jahrhunderts durch die wissenschaftlichen Arbeiten von Monroe und Kellie gelegt [95, 148, 149]. Die ICP-Messung wurde allerdings erst um 1960 von Lundberg bei Patienten mit schwerem SHT eingesetzt [122]. Sie ist seitdem Bestandteil eines modernen Überwachungskonzeptes von Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung mit dem Ziel, frühzeitig intrakranielle Raumforderungen zu erkennen, um somit eine entsprechende Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Während die Indikation zur ICP-Messung beim schweren SHT bisher noch unumstritten und in den internationalen Guidelines zur Behandlung von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirntrauma verankert ist, wird sie beim mittelschweren SHT bereits kontrovers beurteilt [2, 217]. Cremer et al. initiierten mit den Ergebnissen ihrer Analyse eines unterschiedlichen ICP-Managements zweier Zentren eine erneute Diskussion über die klinische Relevanz einer ICP-Messung. Mit dieser retrospektiven Kohortenstudie von insgesamt 685 Patienten konnten die Autoren bei Patienten mit einer ICP-

gesteuerten Therapie eine längere Beatmungsdauer sowie eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit der Zielgröße eines mittleren arteriellen Blutdrucks von 90mmHg feststellen, so dass eine endgültige Bewertung der Relevanz eines ICP-Monitorings noch nicht erfolgen kann [39]. Trotz alledem gilt der Verlauf des gemessenen Hirndrucks als wichtigster Prognosefaktor für das Outcome [5, 89, 235].

Zur Messung des CBF wurden bereits eine Vielzahl von Methoden beschrieben. Allerdings eignen sich in der klinischen Routine nur wenige zur kontinuierlichen und bettseitigen Messung [110, 222]. Eine direkte bettseitige kontinuierliche Messung ist derzeit über eine miniaturisierte Thermodiffusionssonde möglich, kontinuierlich und nicht invasiv dagegen mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) [15, 195, 219]. Bildgebende Verfahren bieten dagegen nur eine spezielle situationsbezogene Momentaufnahme. Eine häufig angewendete Technik ist hier eine Computertomographie unter Einsatz eines stabilen Xenon-Gases (sXeCT). Dabei wird die konventionelle Computertomographie mit der Inhalation eines nicht-radioaktiven 30% Xe/70% O₂-Gasgemisches kombiniert. CBF-Daten lassen sich anschließend in zahlreichen zwei zentimeter- oder größeren Regionen berechnen [24, 91, 172].

Als weitere Möglichkeit der cerebralen Überwachung war die cerebrale Oxygenierung Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen vergangener Jahre. Als wesentlichen Kernaussagen dieser Untersuchungen sind zum Einen die Outcomerelevanz des Auftretens einer sekundären cerebralen Ischämie bzw. von Desaturationsereignissen, aber auch die eingeschränkte Beurteilbarkeit des CBF auf der Grundlage der alleinigen Kalkulation des cerebralen Perfusionsdruckes hervorzuheben [18, 41, 68, 178]. So stellt sich die Hämoglobinsauerstoffsättigung im Bulbus venae jugularis (S_{cv}O₂) als Maß für die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf bei Patienten nach einem SHT dar und definiert den CBF als den wesentlichsten Faktor des Sauerstoffangebots [63, 70]. Im Umkehrschluss ergeben sich aus der gemessenen S_{cv}O₂ Rückschlüsse auf den CBF. Allerdings ist die Methode unter Einsatz der derzeit verfügbaren Messkatheter mit einer eingeschränkten Werteverlässlichkeit von ca. 50 - 60% behaftet [101, 151].

Als ein alternatives Messverfahren zur fortlaufenden Überwachung der cerebralen Oxygenierung hat sich die loko-regionale Hirngewebeoxymetrie (p_tiO₂) etabliert. Bei dieser Überwachungstechnik werden Clark-Elektroden, die den Sauerstoffpartialdruck (pO₂) messen, in das Hirngewebe implantiert. Viele Arbeitsgruppen versuchten, ausgehend von einer Normwertbeschreibung, entweder tierexperimentell als auch im Rahmen klinischer

Studien, einen ischämischen Schwellenwert für den $p_{ti}O_2$ zu definieren [53, 55, 137, 220]. Es zeigten sich trotz definierter Implantationsregion sondenspezifische Unterschiede, die bereits aus methodischer Sicht eine genaue Definition des ischämischen $p_{ti}O_2$ -Schwellenwertes offen lassen. Unabhängig von diesen methodenspezifischen Interpretationsproblemen der Ergebnisse der einzelnen Messmethoden konnte gezeigt werden, dass die Befunde der $p_{ti}O_2$ -Messung signifikant mit dem Niveau des korrespondierenden CBF und dem Outcome bei Patienten nach einem SHT korrelieren [55, 221]. Der Einsatz von Multiparametersonden zur Messung des pH, Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ist bei aktuell fehlender Verfügbarkeit nicht mehr möglich, hat aber in der Vergangenheit zum weiteren Verständnis der (Patho)-Physiologie beigetragen. Die Parameter pCO_2 , pH und Temperatur könnten ergänzende Informationen zum pO_2 in Hinblick auf die neuronale Stoffwechsellage und die Situation der cerebralen Durchblutung liefern. Der pCO_2 gilt im Hirngewebe als sensitiv, ist aber komplex hinsichtlich der Variationen des CBF [57, 105, 183, 216, 230].

Eine Bewertung der metabolischen Veränderungen im extrazellulären Hirngewebe ist experimentell und bettseitig mit Hilfe der cerebralen Mikro dialyse möglich. Mit dem semikontinuierlichen Verfahren können zusätzlich zu den erwähnten Parametern der cerebralen Oxygenierung oder Perfusion mit relativ geringem Aufwand Substrate und Metabolite des Gehirnstoffwechsels wie z.B. Laktat, Pyruvat, Glukose, Glycerol, aber auch die Konzentrationen exzitatorischer Neurotransmitter (z.B. Glutamat) quantitativ bestimmt werden [156, 158, 171]. Spezifische Normwerte für nicht geschädigtes Hirngewebe und auch Läsionen sind der Literatur nicht zu entnehmen. Vielmehr schwanken die gemessenen Werte der einzelnen Substanzen beträchtlich [86, 87, 171, 204, 237]. Im Rahmen einer Consensuskonferenz definierte eine Expertengruppe von Neurointensivmedizinern den klinische Einsatz der Microdialyse vorrangig bei Patienten mit einer schweren aneurysmatischen Subarachnoidalblutung oder einem schweren Schädelhirntrauma und gaben Empfehlungen zur Probenimplantation sowie zur Bewertung der Relevanz verschiedenster messbarer Parameter [12].

Die elektrophysiologische Funktionsdiagnostik des Hirns (z. B. evozierte Potenziale, EEG) besitzt einen hohen klinischen Stellenwert, um Aussagen über die Schwere und die Prognose einer stattgehabten funktionellen und/oder morphologischen Schädigung neuronaler Strukturen zu erhalten. Die technischen Besonderheiten der elektrophysiologischen Überwachungsverfahren erlauben es aber nicht bzw. nur sehr eingeschränkt und unter großem Aufwand, diese kontinuierlich am Patienten und unter intensivmedizinischen Bedingungen einzusetzen. Sie stellen somit ebenfalls keine fortlaufende Überwachung dar. Zur

kontinuierlichen Überwachung und damit auch Therapiesteuerung bei diesen Patienten müssen alternative Überwachungsmethoden gefunden werden.

Allerdings wird eine schnelle und genaue Interpretation dieser möglichen messbaren Parameter durch die weiter steigende Zahl der im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung gemessenen physiologischen Parameter oder aber auch die jeweiligen Limitationen der Messmethode (z.B. regionale oder globale Messung) erschwert. Dadurch ist ein möglicher Nutzen der modernen Überwachungsmöglichkeiten gefährdet [43]. Computergestützte Techniken ermöglichen eine automatisierte Datenerfassung und Messwertanalyse, intelligente Patientendatenmanagementsysteme im Sinne von „Clinical Decision-Support“-Systemen helfen in der Bewertung und klinischen Entscheidungsfindung.

Diese Verfahren haben jedoch in der neurochirurgischen Intensivmedizin bislang keine Etablierung erfahren.

Die zentrale Physiologie des Parameters „Hirntemperatur“ mit allen komplexen Möglichkeiten der Beeinflussung (Abbildung 1) bietet einerseits die Möglichkeit für ein kontinuierliches Monitoring, aber auch die eines therapeutischen Ansatzes und wird so für die Intensivmedizin interessant [26, 51].

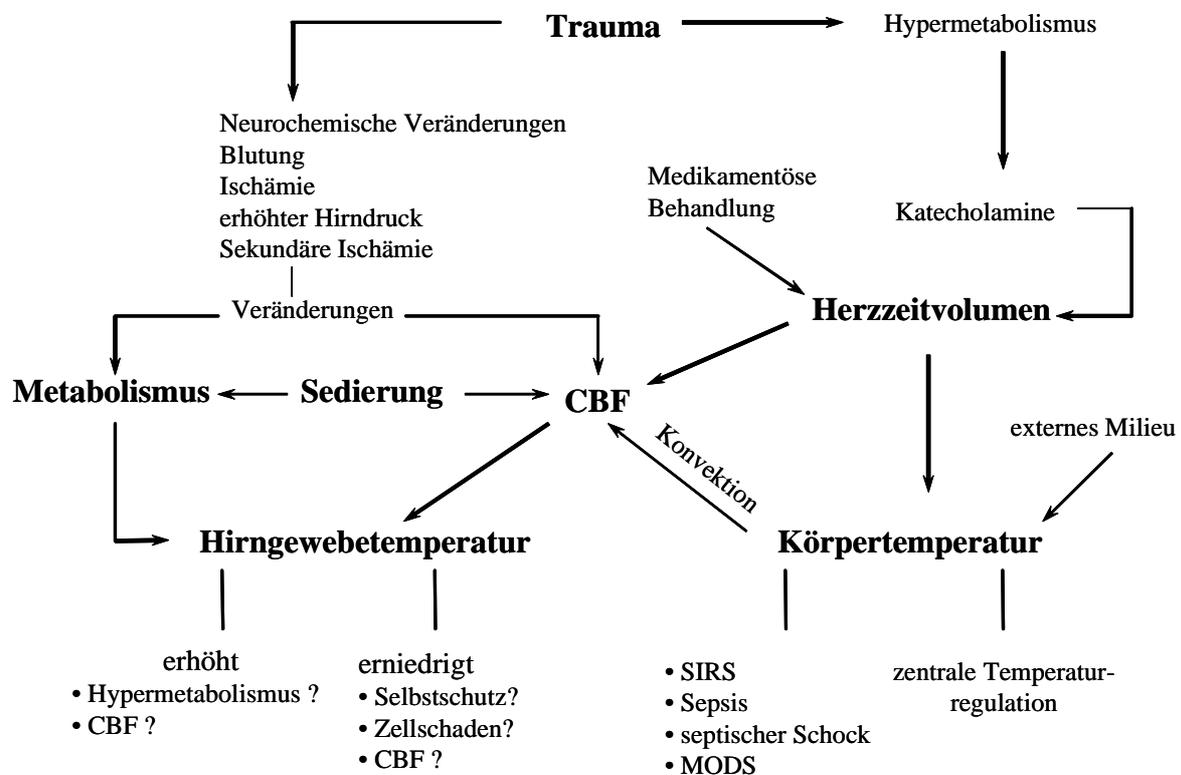


Abbildung 1: Komplexität möglicher Einflussfaktoren auf die Hirngewebetemperatur

Andererseits ist eine induzierte Hypothermie eine etablierte Methode zur Neuroprotektion [73, 88, 142, 196]. Klinische Studien, die den Verlauf der Körperkerntemperatur und der simultan gemessenen cerebralen Temperatur verglichen haben, zeigten, dass die intracerebrale Temperatur nicht mit hinreichender Übereinstimmung in systemischen Messorten bestimmt werden kann [208, 209]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, valide Messverfahren der cerebralen Temperatur zu etablieren, die klinisch praktikabel sind und die gleichzeitig die geforderte Genauigkeit im Hinblick auf die Einschätzung der tatsächlichen cerebralen Temperatur ermöglichen. Der Einsatz von Multiparametersensoren mit kontinuierlicher Darstellung der Temperatur könnte somit wichtige neue Informationen über den Verlauf der cerebralen Temperatur in experimentellen Schädigungsmodellen oder in klinischen Situationen während einer kontrollierten milden Hypothermie zur intraoperativen Neuroprotektion erbringen.

2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit basiert auf Fragestellungen, die sich aus der Anwendung der kontinuierlichen Überwachung der Temperatur im Hirngewebe im Vergleich zu einer zentralen Körpertemperatur im Zusammenhang mit einem schweren Schädelhirntrauma ergeben.

Sie beinhaltet einen tierexperimentellen Anteil, der in Kooperation mit der Abteilung für „Experimentelle Chirurgie“ der Universität Debrecen (Ungarn) durchgeführt wurde und eine klinische Untersuchung an intensivmedizinischen Patienten unmittelbar nach einem schweren Schädelhirntrauma, die in Kooperation mit der Abteilung für Neurochirurgie des Medical College of Virginia (Richmond, USA) erfolgte.

Nachfolgende detaillierte Fragestellungen der einzelnen Untersuchungsabschnitte sollten beantwortet werden:

Tierexperiment

1. Wie ist der Zusammenhang zwischen kontinuierlich gemessener zentraler Körpertemperatur (T_{art}) und der Temperatur im Hirngewebe (T_{br}) sowie der Verlauf der Temperaturdifferenz zwischen beiden Temperaturen (T_{br-art}) unter den Bedingungen einer kontrollierten systemischen Hypotension im primär nicht geschädigten Hirngewebe charakterisiert?
2. In welchem Ausmaß widerspiegeln die gemessenen Temperaturen T_{art} und T_{br} oder die kalkulierte Temperaturdifferenz T_{br-art} die Veränderungen der cerebralen Perfusion (CPP, CBF), der cerebralen Oxygenierung ($p_{ti}O_2$) und des cerebralen Metabolismus unter den Bedingungen einer kontrollierten systemischen Hypotension im primär nicht geschädigten Hirngewebe?

Klinische Studie

1. Wie ist der Zusammenhang zwischen kontinuierlich gemessener zentraler Körpertemperatur (T_{rect}) und der Temperatur im Hirngewebe (T_{br}) sowie der Verlauf der Temperaturdifferenz zwischen beiden Temperaturen ($\Delta T_{br-rect}$) bei Patienten unmittelbar nach einem schweren Schädelhirntrauma charakterisiert?
2. In welchem Ausmaß widerspiegeln die gemessenen Temperaturen T_{rect} und T_{br} sowie die kalkulierte Temperaturdifferenz $T_{br-rect}$ die Veränderungen der cerebralen Perfusion (CPP, CBF), der cerebralen Oxygenierung ($p_{ti}O_2$) und des cerebralen Metabolismus?

3. Ist durch die Messung der Temperaturen T_{rect} und T_{br} und die kalkulierte Temperaturdifferenz $T_{\text{br-rect}}$ eine Einschätzung des Schweregrades der neuronalen Schädigung und eine Outcomeprädiktion möglich?
4. Welchen Einfluss hat die „milde Hypothermie“ auf den Verlauf von T_{rect} und T_{br} , die kalkulierte Temperaturdifferenz $T_{\text{br-rect}}$ und auf die Parameter der cerebralen Perfusion (CPP, CBF), der cerebralen Oxygenierung (p_{tiO_2}) und des cerebralen Metabolismus?

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Krankheitsbilder

3.1.1 Schädel-Hirn-Trauma

Unter Schädel-Hirn-Trauma (SHT) wird eine vorübergehende oder dauerhafte Schädigung des Gehirns durch die Einwirkung eines stumpfen oder penetrierenden Traumas verstanden. Durch das Trauma können sich weit reichende Folgen, von Weichteil-, Knochen-, Gefäß- und Duraverletzung bis hin zur traumatischen Gewebszerstörung ergeben. Bei Letzterem handelt es sich um den primären Gehirnschaden, der unmittelbar durch die Gewalteinwirkung zustande kommt. Gewebsdehnung, -kompression oder -scherung führen zu lokalen oder diffusen Gehirnkontusionen. Dabei kommt es selten zur direkten Neuronenzerreißung sondern primär zu einer Veränderung der Zellmembranpermeabilität mit pathologischer Dauerdepolarisation und erhöhtem Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Ca^{2+} setzt schließlich eine Reaktionskaskade in Gang. Transmitterfreisetzung und Radikalbildung sind dabei nur zwei der zahlreichen Reaktionen, die schließlich zur Zerstörung des Zytoskelettes, zum Sistieren des axonalen Transportes und zur Metabolitenanhäufung führen. Durch Axonaufreibung und -zerreißung ergibt sich schließlich eine irreversible Schädigung des betroffenen Hirngewebes [157, 197, 199].

Von oben genanntem Primärschaden ist die sekundäre Gehirnschädigung zu unterscheiden [7, 44, 200]. Diese sekundäre Hypoxie kann Folge einer systemischen Minderperfusion, beispielsweise durch einen hämorrhagischen Schock mit Senkung des MAP, oder einer lokalen Minderperfusion sein. Eine lokale Senkung des CBF begründet sich durch ein intrakranielles Hämatom oder ein Hirnödem mit dadurch bedingtem ICP-Anstieg. Beide Parameter, MAP und ICP beeinflussen direkt den CBF. Um eine Minderdurchblutung zu vermeiden sollte der CPP mindestens $>60\text{mmHg}$ betragen [1]. Vor allem bei erhöhtem ICP $>20\text{-}25\text{mmHg}$ ist es somit von Bedeutung, einen MAP von annähernd 90mmHg relativ konstant zu halten. Besonders beim schweren SHT sind ausreichend hohe CPP-Werte anzustreben, da die untere Autoregulationsschwelle häufig nach rechts, auf höhere Werte verschoben ist und ein Gefäßkollaps daher bereits bei höherem CPP auftreten kann [111, 224].

Primärschaden

- Basiert auf der zugrunde liegenden Ätiologie bzw. Pathogenese
- Therapeutisch nicht beeinflussbar

Sekundärschaden

- entwickelt sich im Verlauf
- hervorgerufen durch extrakranielle (z. B. Hypoxämie, Hypotonie, Hypo- oder Hyperkapnie) oder intrakranielle (z. B. Hirnödem, cerebraler Vasospasmus, sekundäre intrakranielle Blutung) Veränderungen
- Diagnostizierbar und therapeutisch beeinflussbar

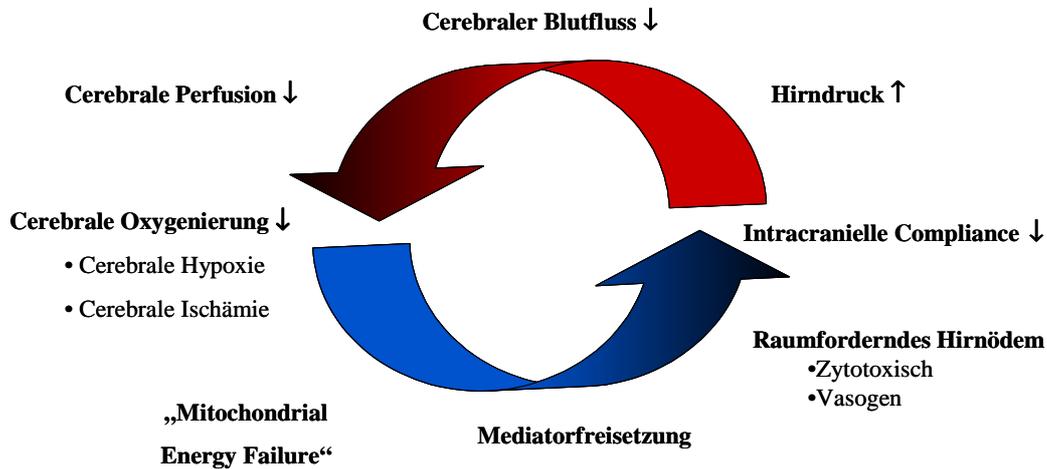


Abbildung 2: Zusammenhang von cerebralem Primär- und Sekundärschaden nach einem Schädel-Hirn-Trauma mit dem „Circulus vitiosus“ des Sekundärschadens und möglichen intra- bzw. extrakraniellen Einflussfaktoren [Anlehnung an [99]].

Um das SHT einzuteilen, haben sich mehrere Klassifikationsschemata etabliert. Bereits 1974 wurde von Jennett und Teasdale die Glasgow Coma Scale (GCS) eingeführt [213]. Sie dient der Beurteilung der Schwere, des Verlaufs und der Prognoseabschätzung, indem die drei Parameter, Augenöffnen, verbale und motorische Reaktion geprüft werden. Maximal können 15 Punkte erreicht werden. 13-15 entsprechen einem leichten, 9-12 einem mittelschweren und 3-8 einem schweren SHT. Weitere geläufige Einteilungsformen sind die Abbreviated Injury Scale (AIS) zur Beurteilung anatomischer Verletzungsfolgen und die Glasgow Outcome Scale (GOS) zur Einschätzung des Langzeitergebnisses.

3.1.2 Subarachnoidalblutung

Bei der Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich um eine Blutung in den Subarachnoidalraum durch Verletzung der Pia mater, des Hirnparenchyms oder der im Parenchym liegenden Gefäße. Man unterscheidet eine traumatisch bedingte SAB (tSAB) von einer spontanen aneurysmatischen SAB (aSAB) [155]. Die Häufigkeit einer tSAB im Zusammenhang mit einem Trauma liegt bei 30-50% und ist meist Hinweis auf einen diffusen Hirnschaden. Die Mortalität bei tSAB schwankt zwischen 45-55% und ist wesentlich höher als bei sSHT ohne SAB (21-25%) [75]. Ist kein Trauma vorausgegangen, so ist die häufigste Ursache in einer Aneurysmaruptur zu finden, hauptsächlich im Bereich des Circulus arteriosus Willisii. Es wird angenommen, dass in mehr als 80 Prozent der spontanen SAB ein Aneurysma die Blutung auslöst [75, 155]. Ca. 5% der Bevölkerung besitzt ein Aneurysma und die Inzidenz für eine auftretende Blutung wird mit 4/100000 pro Jahr angegeben. Bei 20-50% der Fälle führt sie direkt oder im Verlauf zum Tode und bei 50% bleibt eine signifikante Morbidität bestehen [75].

Die Klinik äußert sich in 45% der Fälle in einem vorübergehenden Bewusstseinsverlust. Dies ist durch den blutungsbedingten ICP-Anstieg mit folgender CPP-Senkung zu begründen. Unter Umständen kann die Bewusstlosigkeit über mehrere Tage bestehen bleiben. Charakteristisch ist neben einem als vernichtend und diffus empfundenen Kopfschmerz das Fehlen fokaler-neurologischer Symptome. Diese sind allerdings nicht auszuschließen und können sich unter anderem als Hemiparese, Aphasie, Anosognosie, Gedächtnisverlust oder Abulie äußern [52, 211].

Eine gefährliche, prognosebestimmende Komplikation der aneurysmatischen SAB ist das Auftreten von cerebralen Gefäßspasmen mit konsekutiver Ischämie, die in der Regel ab dem 5. Tag auftreten und ihr Maximum zwischen dem 6.-10. Tag erreichen. Dagegen kann bei der tSAB bereits innerhalb der ersten 24 Stunden eine Hypoperfusion beobachtet werden, die jedoch anschließend von einer vorübergehenden Hyperämie mit Erhöhung des CBF abgelöst wird. Erst nach dem 7. Tag zeigt eine erneut einsetzende Minderdurchblutung wieder das Auftreten von Vasospasmen auf. Als weitere Komplikationen sind Rezidivblutung, Hirnödeme und Hydrozephalus zu nennen [72].

3.1.3 Intracerebrale Blutung

Eine intracerebrale Blutung (ICB) kommt durch den Einriss kleinerer oder größerer intraparenchymatöser Gefäße zustande. Auch die ICB kann traumatisch oder spontan

auftreten. Die traumatische ICB ist Folge eines stumpfen oder penetrierenden SHT und in 80-90% in der frontalen und temporalen weißen Substanz lokalisiert. Häufige Begleiterscheinungen sind das Auftreten von Kontusionsherden, subduralen Hämatomen und diffusen Axonschäden [155].

Spontane ICB treten am häufigsten im 5.-7. Lebensjahrzehnt auf und sind in 60% der Fälle auf eine Hypertonie zurückzuführen. Hypertensive Blutungen sind klassischerweise in den Stammganglien lokalisiert, da die versorgenden Arterien dort einen dünneren Wandaufbau als beispielsweise kortikale Arterien gleichen Durchmessers aufweisen. Als weitere mögliche Lokalisationen sind subkortikales Marklager, Thalamus, Zerebellum sowie Pons zu nennen. Dabei ist vor allem bei Thalamus- und medialen Basalganglienblutungen die Gefahr des Ventrikeleinbruchs gegeben. Der genaue pathophysiologische Mechanismus der hypertensiven ICB ist noch nicht geklärt. Als eine mögliche Theorie wird die Ruptur cerebraler Mikroaneurysmen diskutiert. Ein weiterer Erklärungsansatz ist der Abriss bzw. die Ruptur kleiner penetrierender Hirnarterien, die durch den erhöhten Blutdruck bereits vorgeschädigt sind. Das entstehende Hämatom führt zum Abriss benachbarter Arterien und damit zur weiteren Ausbreitung (Dominotheorie). Auch bei der hypertensiven ICB ist zu beachten, dass die Autoregulationsschwelle nach rechts, zu höheren Werten verschoben sein kann [23, 206].

3.2 Physiologie Cerebrale Oxygenierung - Cerebraler Metabolismus

3.2.1 Sauerstoffdistribution im Hirngewebe

Sauerstoff wird intrazellulär innerhalb der Mitochondrien zur Energiegewinnung benötigt. Bis zur Rezeption durch die Cytochromoxidase liegt der Sauerstoff während des Transportes aus dem Kapillarbett in das Mitochondrium in molekularer Form vor. Der Sauerstoff wird in den Mitochondrien durch das Enzym Cytochromoxidase gebunden, und es kommt zu einem Elektronentransport. Dabei wird der Sauerstoff in seine chemisch aktive Form überführt.

Die cerebrale Mikrozirkulation determiniert das zelluläre Sauerstoffangebot. Die Mikrozirkulation wird durch die vorhandene Gefäßarchitektur und die aktuelle Flussstärke, die Lage der Hämoglobindissoziationskurve im kapillären Blut, entsprechend der lokalen Bedingungen von Temperatur, pH, Stoffwechselmetaboliten, den Diffusionseigenschaften der kapillären Membranen sowie dem resultierenden Sauerstoffpartialdruck im Gewebe dargestellt.

Der Sauerstofftransport von der Kapillare in die Zellen bis in die Mitochondrien wird durch Diffusion des Sauerstoffs entlang einem Diffusionsgefälle bewerkstelligt [119]. Dabei ist die Cytochromoxidase in der Lage, bis zu pO_2 -Werten im Mitochondrium von etwa 1 mmHg suffizient den verfügbaren Sauerstoff zu nutzen [233]. Daraus ergibt sich für den Sauerstoff ein theoretisches Diffusionsgefälle von annähernd arteriellen pO_2 -Bedingungen in den versorgenden Gewebskapillaren bis fast 1 mmHg im intrazellulären Milieu.

Die in experimentellen Untersuchungen gefundene Heterogenität der pO_2 -Niveaus reflektiert die Einflüsse der lokalen Gefäßstruktur, der aktuellen Mikrozirkulation und des Metabolismus auf das Diffusionsgefälle des lokalen pO_2 [10]. Das theoretische Modell des Gefäßzylinders nach Krogh versucht, die genannten Einflussfaktoren auf die Sauerstoffdiffusion darzustellen. Das Krogh-Modell beschreibt eine zentrale versorgende Kapillare, der ein homogener Gewebszylinder mit einer aktiven mitochondrialen Funktion zugeordnet ist [108]. Unter diesen Bedingungen soll der Gewebssauerstoffgehalt linear entlang der Kapillarstrecke vom arteriellen zum venösen Schenkel hin abnehmen. Dasselbe trifft für den kapillären pO_2 zu, allerdings in Abhängigkeit von der Lage der aktuellen Hämoglobindissoziationskurve [107, 117, 175, 191].

Die Diffusion des kapillären pO_2 in das Gewebe führt zu einem kapillären Abfall des pO_2 . Innerhalb des Gewebes baut sich ein pO_2 -Gradient von der Kapillare zur Zelle hin auf. Lübbers beschreibt diesen Gradienten als linear abhängig von der zellulären

Sauerstoffkonsumption (vO_2) und nicht linear abhängig von dem Radius des Gewebszylinders (R_z), dem Radius der Kapillare (R_k) und dem Abstand der Kapillare vom Messlokal (R_m) [121].

Formel 1:

$$\Delta pO_2^{Gewebe} = \frac{vO_2 * \varepsilon(R_m R_z R_k)}{2 \alpha D}$$

ΔpO_2^{Gewebe} - pO₂-Gradient

α = Blutlöslichkeitskoeffizient für Sauerstoff

ε = Konstante

D = Sauerstoffdiffusionsquotient

vO_2 = Sauerstoffkonsumption

R_z = Radius des Gewebszylinders

R_k = Radius der Kapillare

R_m = Abstand der Kapillare vom Messlokal

Der nicht-lineare Einfluss der Radien der Versorgungsbezirke auf das lokale pO₂ macht die beobachtete große Heterogenität der experimentell gefundenen pO₂-Distribution verständlich. Nach Lübbers vervierfacht sich der pO₂-Abfall im Gewebe während der Diffusion zur Zelle hin, wenn sich die Diffusionsstrecke nur verdoppelt. Diese Befunde wurden im Cortex und in der weißen Substanz von Guinea-Schweinen erhoben. Für diese Spezies ist die Heterogenität der cerebralen Gefäßversorgung zwischen dem Marklager und dem Cortex annähernd in einem solchen Verhältnis präsent [121].

Entsprechend dem Modell nach Krogh ergeben sich allerdings zwingend Zonen mit einer schlechten Gewebssauerstoffversorgung zwischen dem arteriellen kapillären Schenkel und der venösen Abflusseite der Kapillare [108]. Inwieweit die Regulation des lokalen Blutflusses diese theoretischen Unterschiede der Substratversorgung ausgleichen könnte, ist nicht abzuschätzen. Diemer postulierte vaskuläre Versorgungskegel in der peripheren Strombahn, die eine gegenläufige Flussrichtung aufweisen [49, 50]. Damit wäre die Gleichmäßigkeit der pO₂-Verteilung besser gewährleistet als nach dem parallelen Modell nach Krogh. Funktionell die günstigste Anordnung der kapillären Versorgungsbezirke ergebe sich aus dem theoretischen Gefäßmodell einer dreidimensional versetzten Modulkonfiguration [70]. Die arteriellen und die venösen Kapillarschenkel sollen bei einer gleichgerichteten Flussrichtung gegeneinander versetzt sein. Diese Anordnung würde auch die Möglichkeit arterio-venöser Diffusions-Shunts für den Sauerstoff im Interzellularraum mit

einem konsekutiven Ausfall der gesamten Versorgungsstrecke weitgehend unmöglich machen.

3.2.2 Cerebraler Metabolismus

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 [146]. Folglich kann der cerebrale Metabolismus bis zu 60% abnehmen, bevor es zu einer Einschränkung des Erhaltungsstoffwechsels kommt und die zelluläre Integrität bedroht ist. Der Sauerstoffverbrauch und damit auch der cerebrale Blutfluss sind eng an den Energiebedarf gekoppelt, d.h. ATP-Verbrauch und ATP-Neusynthese (unter O_2 -Verbrauch) stehen wie alle anderen Stoffwechselprodukte und Substrate unter physiologischen Bedingungen im dynamischen Gleichgewicht. Die Menge eines Substrates (Q), welche pro Zeiteinheit (Δt) über das arterielle Blut ($Q_a/\Delta t$) an das Gewebe geliefert wird, muss der Summe aus der Menge im venösen Abfluß ($Q_v/\Delta t$), der metabolisierten Menge ($Q_m/\Delta t$) und der im Gewebe akkumulierten Menge ($Q_i/\Delta t$) entsprechen.

Als primäre Substrate des cerebralen Energiestoffwechsels gelten Sauerstoff und Glucose. Laktat und Pyruvat sind dagegen intermediäre Metabolite. Da weder in den Neuronen noch in der Neuroglia nennenswerte Mengen an Sauerstoff und Glukose gespeichert werden können, ergibt sich eine extreme Abhängigkeit des Gehirns von einer kontinuierlichen Substratversorgung über den cerebralen Blutfluss. Glucose, beispielsweise, wird in die Hirnzellen primär über einen stereospezifischen, sättigbaren, trägervermittelten Mechanismus transportiert [155].

Dieser ist an 4 Faktoren gebunden:

1. Konzentrationsgradient zwischen Blutglucose- und intrazellulärer Glucosekonzentration
2. Affinität zwischen Glucose und Glucoseträger
3. Maximale Fluxrate der Glucose bis die Sättigung des Glucoseträgers erreicht ist
4. Rate der Glucoseutilisation in den Hirnzellen

Nur 4% der Glucose kann mittels einfacher Diffusion durch Membranöffnungen gelangen. Der Energiebedarf des Gehirns selbst wird wesentlich von der durch exzitatorische Transmitter (z.B. Glutamat) vermittelt und somit infolge der posttraumatisch gesteigerten neuronalen Aktivierung wesentlich beeinflusst [25]. Vergleichbar energieaufwendig ist die Wiederaufnahme und -verwertung des freigesetzten Glutamats durch Astrozyten [126, 168-170].

Unter physiologischen Bedingungen mit einer adäquaten Sauerstoffversorgung wird Glucose von den Astrozyten aufgenommen und im Weiteren verstoffwechselt (Glycolyse). Es entstehen pro Molekül Glucose zwei Moleküle Adenosintriphosphat (ATP) sowie zwei Moleküle Pyruvat (Emden-Meyerhof-Zyklus). ATP wird hauptsächlich für den Erhalt der Ionenhomöostase über ATP-abhängige transmembranäre Natrium-Kalium-Ionenaustauscher sowie die Konversion vom aus dem Extrazellulärraum aufgenommenen Glutamat in Glutamin genutzt. Glutamin wird dann wiederum in den Extrazellulärraum freigesetzt und von den Neuronen zur Neusynthese von Glutamat aufgenommen. Ein geringer Teil des Pyruvats wird in den Astrozyten decarboxyliert und trägt als Teil des Krebs-Zyklus zur oxidativen Energiegewinnung der Astrozyten bei. Der weitaus größere Anteil wird in Laktat überführt und den Neuronen über spezifische Transportsysteme zur Verfügung gestellt mit dem Ziel der oxidativen ATP-Gewinnung. Unter den Bedingungen einer ausreichenden Oxygenierung entstehen somit insgesamt 34 Moleküle ATP / 2 Moleküle Laktat (Tricarboxyl-Zyklus). Adenosintriphosphat wird von den Neuronen vorrangig für die Aufrechterhaltung und Wiederherstellung des Ruhemembranpotenzials benötigt, ein geringer Anteil ist für den neuronalen Grundstoffwechsel vorgesehen.

Folglich führt aufgrund dieser bioenergetischen Kopplung zwischen Neuronen und Astrozyten eine Steigerung der neuronalen Aktivität und damit eine Steigerung des neuronalen Energiebedarfs im gesunden Hirngewebe zu einer Steigerung der astrozytären Glycolyse. Im Falle einer inadäquaten cerebralen Sauerstoffversorgung (z.B. nach schwerem

SHT) sind die Neuronen nicht in der Lage, Laktat als Energiequelle zu nutzen. Es bleibt die Glycolyse als einziger Weg der ATP-Produktion und somit Energiegewinnung. Unter diesen Bedingungen wird Pyruvat nicht decarboxyliert und in den Krebs-Zyklus eingeschleust. Ursache hierfür ist, dass infolge des Sauerstoffmangels eine Hemmung der Phosphorylierung mit gleichzeitiger Akkumulation der reduzierten Formen von Nicotinadenindinukleotid (NADH₂) und Flavinadenindinukleotid (FADH₂) auf Kosten der oxidierten Formen NAD und FAD eintritt. Die Anhäufung von NADH₂ führt zur Hemmung der Pyruvatdecarboxylierung sowie mehrerer Schlüsselenzyme des Krebszyklusses. NAD dagegen ist Grundvoraussetzung für den Ablauf der Glycolyse. Somit kann eine Mindestproduktion an ATP gewährleistet werden. NAD entsteht in diesem Fall durch den Transfer von H⁺ auf Pyruvat infolge der Hemmung der Pyruvatdecarboxylase unter Bildung von Laktat. Da diese anaerobe Glycolyse im Vergleich zur aeroben Form aus energetischer Sicht relativ ineffektiv ist, muss unter anaeroben Bedingungen die Glycolyserate deutlich gesteigert werden. Allerdings ist dies bei weiter erhöhtem Energiebedarf zur Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase bei gleichzeitig verminderter Gewebepfusion infolge des schweren neuronalen Traumas erschwert, insbesondere durch den gleichzeitigen Zugriff von Astrozyten und Neuronen auf das eingeschränkte Substratangebot (Glucose). Diese Konstellation von erhöhter Laktat- und erniedrigter Glucosekonzentration bei gleichzeitig vermindertem Sauerstoffangebot ist Kennzeichen einer schweren cerebralen Ischämie.

3.2.3 Cerebrale Durchblutung

Um ein funktionell regional heterogenes Organ wie das Gehirn ausreichend mit Sauerstoff und metabolischen Substraten zu versorgen, ist ein hochspezialisiertes vaskuläres Regulationssystem erforderlich. Unter physiologischen Bedingungen wird dies durch die cerebrale Autoregulation gewährleistet. Das Konzept der Autoregulation wurde erstmals im Jahre 1890 von C. Roy und C. Sherrington beschrieben und stellt somit eine protektive Maßnahme dar, die das Gehirn vor einer Hypoxie und Substratmangel bei einem erniedrigten MAP, sowie während eines hohen MAP vor der Gefahr eines Hirnödems schützt [186]. Der Begriff beschreibt die hämodynamische Antwort des cerebralen Blutflusses auf die Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes und gewährleistet eine konstante cerebrale Durchblutung in den Bereichen eines MAP von 50-150mmHg. Im engeren Sinne bezieht es auch die Fähigkeit mit ein, die Verteilung des cerebralen Gesamtblutflusses den bestehenden regionalen Stoffwechselbedürfnissen anzupassen [77].

Der CBF ist im Wesentlichen von zwei Größen abhängig, dem CPP und dem cerebralen Gefäßwiderstand (CVR).

Es gilt:

Formel 2:

$$CPP = MAP - ICP$$

Formel 3:

$$CVR = \frac{CPP}{CBF}$$

CPP = Cerebraler Perfusionsdruck; MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck

ICP = Intrakranieller Druck; CVR = Cerebraler Gefäßwiderstand

CBF = Cerebraler Blutfluss

In Anwendung des Ohm'schen Gesetzes wird bei intakter Autoregulation eine konstante Blutversorgung gewährleistet, indem Änderungen des CPP durch entsprechende Anpassung des cerebralen Gefäßwiderstandes (CVR) ausgeglichen werden. Verantwortlich für den peripheren Gefäßwiderstand und damit entscheidender Faktor für die Autoregulation sind die Arteriolen. Sie sind Widerstandsgefäße, deren zirkuläre Muskelfasern in der Tunica media die Modulation des Gefäßtonus und damit des Strömungswiderstands ermöglichen [77]. Unter physiologischen Bedingungen ergibt sich ein CVR von $1,6 \pm 0,4$ mmHg/ml/100g/min [82]. Bei erhaltener Autoregulation führt eine Erniedrigung des MAP zu einer Abnahme der arteriolen Wandspannung mit Dilatation und demzufolge zu einer Senkung des cerebrovaskulären Widerstandes. Vor allem kleinere Arteriolen zeigen den dilatativen Effekt und ändern ihr Kaliber um mehr als die Hälfte, wogegen bei einer MAP-Anhebung die vasokonstriktorisches Effekte bei den größeren Arteriolen einsetzen. Der Effekt ist hier wesentlich geringer. Vereinfacht dargestellt wird diese unterschiedliche Kaliberänderung in der Gleichung von Hagen-Poiseuille.

Formel 4:

$$R = 8 * l * \mu : r^4$$

R = Widerstand; l = Länge der Strombahn; μ = Blutviskosität; r = Radius der Arteriole

Hieraus ergibt sich, dass die Zunahme des cerebralen Blutvolumens (CBV) bei einem Blutdruckabfall größer ist, und durchaus zu einer ICP-Erhöhung führen kann. Hingegen ist die CBV-Abnahme aufgrund der Vasokonstriktion bei erhöhtem MAP vergleichsweise gering.

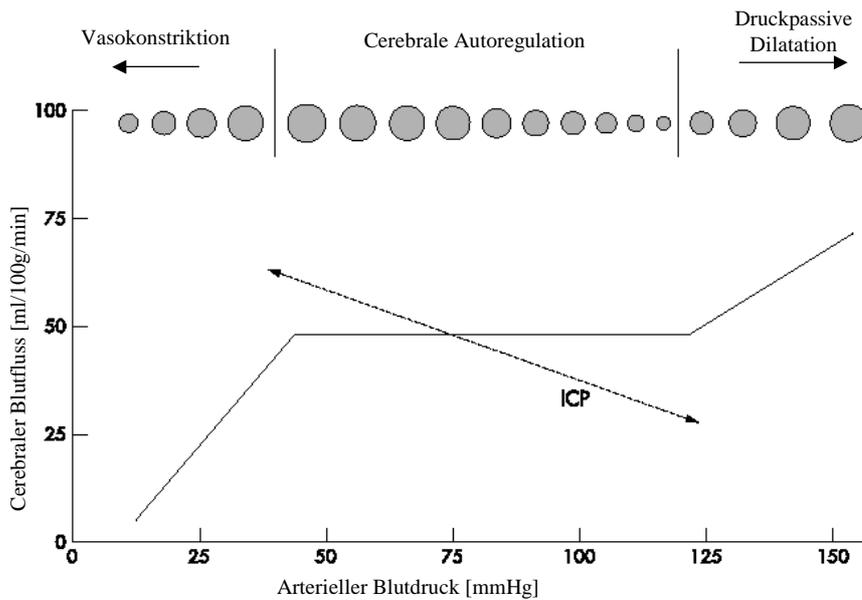


Abbildung 3: Physiologie der intakten cerebralen Autoregulation innerhalb eines arteriellen Blutdruckbereiches von 50 und 150 mmHg mit Darstellung der cerebralen Vasoreaktivität (Veränderung des Gefäßdurchmessers) [Anlehnung an [113]].

Ober- und unterhalb des genannten Blutdruckbereiches versagen die Autoregulationsmechanismen der CVR-Regulation und der CBF folgt im Sinne einer sigmoidalen Kurve passiv dem gegenwärtigen Blutdruck bzw. CPP. Dies bedeutet eine Abnahme der Hirndurchblutung bei MAP-Werten <50mmHg. Die Folge ist eine maximale Gefäßdilatation mit Gefäßkollaps, Perfusionsstillstand und konsekutiver Ischämie. MAP-Werte >150mmHg bewirken eine Zunahme des CBF mit Gefäßwandschäden, Kaliberunregelmäßigkeiten bis hin zu vasogenem Ödem, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) und BHS-Störungen (Abbildung 3).

Es werden vier Mechanismen der Autoregulation beschrieben:

- Myogene Stimulation
- Regionale metabolische Kontrolle
- Neurogene Kontrolle
- Endotheliale Mediatorfreisetzung

Cerebrale Gefäße haben eine reichliche perivaskuläre Innervation. Dies stellt einen weiteren Faktor zur Beeinflussung des CBF dar [77, 83]. Durch maximale Sympathikusstimulation kann eine Vasokonstriktion mit Senkung des CBF um 5-10% erzielt werden. Umgekehrt bewirkt eine Stimulation des Parasympathikus eine Erhöhung des CBF um den gleichen Wert. Ebenso scheint der Trigemini die Durchblutung zu beeinflussen [83].

Schließlich wird vermutet, dass auch ein intaktes Endothel für die Autoregulation notwendig ist. Das Endothel befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Blutstrom und zur glatten Muskulatur. Die Gefäßmuskelzellen reagieren auf luminale Druckänderungen. Bei Erhöhung des CPP werden dehnungssensible Kanäle in glatten Muskelzellen aktiviert. Es kommt zu einem intrazellulären Ca^{2+} -Einstrom mit konsekutiver Vasokonstriktion [77, 83]. Des Weiteren werden Substanzen sezerniert, die mit den glatten Muskelzellen der Gefäße interagieren. Zu den wichtigsten muskelrelaxierenden Substanzen zählen NO, Prostacyclin und EDHF. Unter den vasokonstringierenden Substanzen sind Endothelin I, Thromboxan A_2 , Prostacyclin H_2 und ACE von Bedeutung [22, 77]. Die Rolle von Endothelin I bei der Autoregulation konnte in einer Studie an Ratten von Mascia an Bedeutung gewinnen. Es zeigte sich, dass Endothelin notwendig ist, um den cerebralen Blutfluss einem erhöhten CPP anzupassen [129].

Da die Autoregulation erst verzögert einsetzt, besteht bei akuten Blutdruckschwankungen die Gefahr einer cerebralen Ischämie. Die Patienten mit den Begleiterkrankungen Hypertonie und Diabetes mellitus weisen bereits präoperativ eine signifikant niedrigere Autoregulationsantwort auf. Bei Hypertonikern ist das Niveau der cerebralen Autoregulation nach rechts verschoben, Medikamente wie z.B. Isofluran können die Autoregulation ebenfalls negativ beeinflussen [155]. Nach einer neuronalen Schädigung kann die Koppelung des CBF an die Sauerstoffextraktion durch Aufhebung der Autoregulationsmechanismen gestört sein. In diesen Fällen wird die cerebrale Durchblutung durch den MAP bestimmt. Mit steigendem Alter sind die Mechanismen der cerebralen Autoregulation unverändert, trotz niedrigerer Sensitivität der kardialen Barorezeptoren auf Druckstimulation.

3.2.4 O_2 -Reaktivität

Physiologische arterielle Sauerstoffpartialdrücke haben keinen Einfluss auf die Hirndurchblutung. Erst ab Werten $<50\text{mmHg}$ nimmt der CBF deutlich zu. Änderungen der H^+ -Ionenkonzentration durch den erhöhten cerebralen Laktatgehalt scheinen hierbei eine Rolle zu spielen. Umgekehrt führen hohe Sauerstoffpartialdrücke durch cerebrale Gefäßverengung zur CBF-Senkung. Bei Beatmung mit 100% Sauerstoff kann eine Erniedrigung des CBF um 10% beobachtet werden [112].

Der regionale Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (P_tO_2) reflektiert die Balance zwischen cerebralen O_2 -Angebot und -Nachfrage. Das Sauerstoffangebot ist abhängig vom arteriellen Sauerstoffgehalt und vom CBF. Die Sauerstoffnachfrage wird durch den cerebralen Metabolismus und die Mitochondrienfunktion bestimmt [129]. Innerhalb des

Autoregulationsbereiches von 50-150mmHg zeigt sich zwischen $P_{ti}O_2$ und MAP eine sigmoide Beziehung. $P_{ti}O_2$ und der regionale CBF (rCBF) behalten während der Plateauphase unabhängig des MAP nahezu konstante Werte bei. Ober- und unterhalb der Schwelle zeigt sich eine lineare Beziehung, bei anhaltender MAP-Senkung sinkt auch der $P_{ti}O_2$. Der CPP zeigt eine dem MAP vergleichbare Beziehung [78]. Bei CPP-Werten oberhalb der unteren Autoregulationsschwelle widerspiegeln relativ konstant bleibende $P_{ti}O_2$ -Werte während CPP-Schwankungen eine intakte Autoregulation. Anzeichen einer verschlechterten oder aufgehobenen Autoregulation stellt der Nachweis einer linearen Beziehung beider Parameter in diesem Bereich dar [112, 140].

Während globaler cerebraler Ischämie mit CBF-Werten $\leq 18\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ fällt der $P_{ti}O_2$ signifikant ab [18]. Hypokapnie verstärkt diesen Effekt durch cerebrale Vasokonstriktion. Der CBF und das cerebrale Blutvolumen (CBV) sinken. Damit ist einerseits ein vermindertes Sauerstoffangebot, andererseits ein erhöhter zellulärer Sauerstoffbedarf im Gewebe verbunden [78, 109]. Unter physiologischen Bedingungen wird kompensatorisch die Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) erhöht, damit das Sauerstoffangebot ausreichend und die $CMRO_2$ konstant bleibt [54]. Hyperkapnie hingegen hebt den $P_{ti}O_2$ an. Als „ischämische Grenze“ des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe werden Werte von $<5\text{-}6\text{mmHg}$ angegeben. Man kann allerdings bereits bei $P_{ti}O_2$ -Werten $<10\text{-}15\text{mmHg}$ von einer ablaufenden Ischämie ausgehen [79].

3.2.5 CO_2 -Reaktivität

Unter normalen CBF-Werten deckt das Gehirn den Energiebedarf zu 99% durch oxidativen Metabolismus. Im Zytosol produziertes Pyruvat wird in den neuronalen Mitochondrien zu energiereichen Phosphaten, CO_2 und Wasser abgebaut. CO_2 spielt eine entscheidende Rolle bei der Substratbelieferung des Gehirns und der Metabolitenclearance. Es gilt als der potenteste physiologische Regulator des CBF [137].

Hypokapnie führt zu cerebraler Vasokonstriktion mit Senkung des CBF, Hyperkapnie zu cerebraler Vasodilatation mit Erhöhung des CBF. Der Funktionsbereich dieses Regulationsmechanismus liegt bei arteriellen Kohlendioxidpartialdrücken (P_aCO_2) von 20-60mmHg. Bei normaler CO_2 -Reaktivität verändert sich der CBF um ca. 3% pro mmHg P_aCO_2 -Änderung [78]. Beispielsweise wird eine Abnahme des CBF um 40-60% bei einem P_aCO_2 von 15-20mmHg beziehungsweise eine Zunahme um 100-120% bei einem P_aCO_2 von

70-80mmHg beobachtet. Dieser Mechanismus verläuft in der Regel unabhängig vom MAP. Erst bei MAP-Werten unter 50mmHg hat der $P_a\text{CO}_2$ keinen Einfluss mehr auf die Hirndurchblutung. Die CO_2 -vermittelte Gefäßreaktion beruht auf Änderungen des pH-Wertes in Liquor und cerebraler Extrazellularflüssigkeit. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt [22, 103].

Die relative CO_2 -Reaktivität lässt sich durch Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media bestimmen. Sie wird angegeben als $\% \Delta V_{\text{MCA}} \text{ pro mmHg } p_a\text{CO}_2$. Normale CO_2 -Reaktivität wird definiert als $3,7 \pm 0,5\% \Delta V_{\text{MCA}} \text{ pro mmHg } P_a\text{CO}_2$.

3.2.6 Zusammenhang Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel

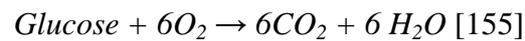
Das Gehirn erhält Blut aus beiden Arteriae carotides und beiden Arteriae vertebrales, die untereinander über den Circulus arteriosus Willisii in Verbindung stehen. Unter physiologischen Bedingungen werden 15% des Herzzeitvolumens für die Durchblutung des im Durchschnitt 1500g schweren Gehirns benötigt, um einen Blutfluss von 700-900ml/min aufrecht zu halten. Dabei weist die Durchblutung große regionale Unterschiede auf. Für die graue Substanz werden Werte von 80-140ml/min/100g, für die weiße Substanz 23ml/min/100g gemessen. Da die Gesamtdurchblutung kaum Schwankungen unterworfen ist, ergibt sich ein konstantes intrakranielles Blutvolumen von 100-150ml [114, 155]. Als Schwellenwert für einen vorübergehenden Funktionsausfall des Gehirns wurden 20 bis 18ml/100g/min ermittelt. Erst ein Blutfluss unter 12 bis 10ml/100g/min verursacht irreversible morphologische Zellveränderungen oder einen Untergang des empfindlichen Nervengewebes. Das Ausmaß einer ischämischen Schädigung des Parenchyms ist zeitabhängig, da die Bereitstellung des für den Hirnstoffwechsel unentbehrlichen Adenosintriphosphats (ATP) nach wenigen Minuten aufgehoben ist.

Die Aktivität des Gehirns sowie die cerebrale Durchblutung stehen im engen Zusammenhang mit dem cerebralen Stoffwechsel. Bei erhöhter Hirnaktivität nehmen Durchblutung und Stoffwechsel zu, bei erniedrigter Aktivität verhält es sich gegenteilig. In einer Studie von Oertel et al. wurde dies getestet, indem mittels Propofol die cerebrale Stoffwechselaktivität gesenkt wurde [161].

Verschiedene weitere Faktoren beeinflussen den Hirnstoffwechsel. Dazu zählen unter anderem Körpertemperatur und cerebrale Krämpfe. So steigt der Sauerstoffverbrauch pro 1°C Temperaturerhöhung um 10-13% an, bei cerebralen Krampfanfällen kann der Verbrauch um 150-250% erhöht sein [144].

Hauptsubstrat der Energiegewinnung ist Glucose, deren cerebraler Verbrauch im Durchschnitt 5mg/100g/min beträgt. Bei zu geringem Glucoseangebot kann das Gehirn auch Ketonkörper metabolisieren, nicht jedoch Aminosäuren oder freie Fettsäuren. Der größte Anteil an Glucose wird aerob abgebaut, ein kleiner Rest anaerob zu Laktat. Auch Laktat kann ab einem bestimmten Konzentrationsgradienten weiter verstoffwechselt werden [125, 170]. Unter physiologischen Bedingungen stehen Glucoseaufnahme und Sauerstoffverbrauch in folgendem Zusammenhang:

Formel 5:



Allerdings ist diese Beziehung bei Hypoxie bzw. Hypoglycämie nicht mehr gegeben [155].

3.3 Übersicht apparatives Neuromonitoring

Das Spektrum des Neuromonitorings auf der Intensivstation reicht von der Beurteilung von Bewusstseinsstörungen und der Erfassung cerebraler Läsionen bis zur Überwachung einzelner Komponenten der cerebralen Metabolik und Hämodynamik. Verbindliche Empfehlungen zum Einsatz eines abgestuften Monitoringkonzeptes zur Überwachung für Patienten nach einer neuronalen Schädigung existieren bis auf die Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften nicht [28, 60]. Entsprechend der sehr heterogenen Ätiologie neuronaler Schädigungsmechanismen sind auch die Konzepte integrierter multimodaler cerebraler Überwachungsansätze sehr differenziert. Die Indikation zum Einsatz des Neuromonitorings auf der Intensivstation ergibt sich im Wesentlichen bei Vorliegen einer eingeschränkten Bewusstseinsfunktion des Patienten bei der Aufnahme.

Die heute in der Intensivmedizin zum „bettseitigen“ Einsatz zur Verfügung stehenden Verfahren der cerebralen Überwachung lassen sich in folgende Kategorien einteilen: Überwachung der cerebralen Hämodynamik (z.B. intrakranieller Druck, cerebrale Durchblutung), Überwachung der cerebralen Oxygenierung (z.B. hirnvenöse Sauerstoffmessung), Bestimmung von Metaboliten des cerebralen Stoffwechsels im Hirngewebe (Gewebemicrodialysetechnik) und die elektrophysiologischen Verfahren zur funktionellen Beurteilung der neuronalen Integrität (Elektroencephalogramm, evozierte Potentiale).

3.3.1 Überwachung der cerebralen Oxygenierung

3.3.1.1 Sauerstoffmessung im Hirngewebe

Als ein Messverfahren zur fortlaufenden Überwachung der cerebralen Oxygenierung hat sich die loko-regionale Hirngewebeoxymetrie ($p_{ti}O_2$) etabliert. Bei dieser Überwachungstechnik werden Clark-Elektroden, die den Sauerstoffpartialdruck (pO_2) messen, in das Hirngewebe kortikal oder in die weiße Substanz des Marklagers implantiert. Experimentell wurden mit dieser Methodik schon seit Jahrzehnten physiologische Fragestellungen untersucht [116, 119]. Die technische Weiterentwicklung, der seit 1956 verfügbaren Clark-Sonde, hin zu Miniatursonden mit einem durchschnittlichen Messspitzendurchmesser von 0,5mm hat den klinischen Einsatz am Patienten ermöglicht [99, 100, 124, 221].

Der Clark-Sensor besteht aus einer polarographischen Kathode sowie einer Anode, die im gleichen Kompartiment von einer wasserhaltigen Elektrolytlösung umspült werden und durch einen Polyethylenmantel von der umgebenden Flüssigkeit bzw. dem umgebenden Gewebe

getrennt sind (Abbildung 4). Dabei dient der Kunststoffmantel als Diffusionsbarriere, die nur für Sauerstoff permeabel ist. Bei der Messung wird der Sauerstoff, der in dem Elektrolytmedium gelöst ist, an der negativ polarisierten Goldelektrode (der polarographischen Kathode) unter den Zwischenschritten H_2O_2 und HO_2 in OH^- -Ionen umgesetzt.

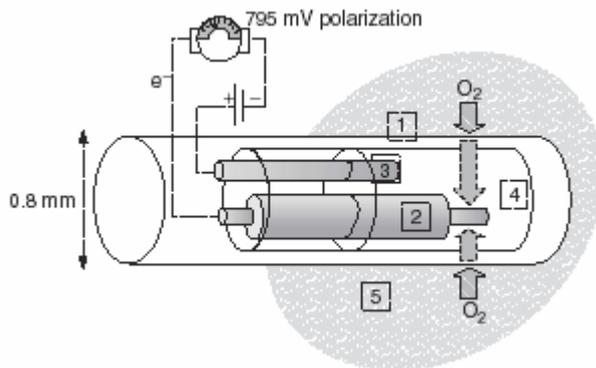


Abbildung 4: Prinzipieller Aufbau einer Clark-Typ- Sonde zur pO_2 -Messung in Geweben und Flüssigkeiten

1- diffussible Polyethylenmembran; 2-polarographische Goldkathode; 3- polarographische Silberanode; Elektrolytkammer; 5-Hirngewebe

Durch diese Reduktion ändert sich der zwischen der Kathode und Anode fließende Polarisationsstrom I , der dem Partialdruck des Sauerstoffs pO_2 direkt proportional ist.

Formel 6:
$$p\text{O}_2 \sim I$$

I = Polarisationsstrom

pO_2 = Sauerstoffpartialdruck

Die Clark-Sonde erfasst etwa 90% des lokalen $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Wertes in einem Zeitraum von ca. 60 bis 90 Sekunden (Ansprechzeit) und bildet daraus einen Mittelwert. Das relativ verzögerte Ansprechen der Sonde resultiert aus der vergleichsweise dicken Polyethylenmembran, welche die Sauerstoffdiffusion verlangsamt [133].

Das Messverhalten der Clark-Elektrode im Hirngewebe zeichnet sich durch eine gute Messqualität aus. Trotz fehlender in vivo Kalibrationsmöglichkeit nach Sondenimplantation wird von den Autoren die gute Messqualität und die geringe Artefaktanfälligkeit beschrieben [133, 134, 221, 236].

Der NeuroTrend[®]-Sensor ermöglicht neben der kontinuierlichen Messung von pO_2 auch die des pH , pCO_2 und der Temperatur im Hirngewebe (Abbildung 5). Der Sensor selbst hat einen

Durchmesser von 0,5mm und vereint auf einer Messstrecke von ca. 1cm die vier genannten Sensorkompartimente.

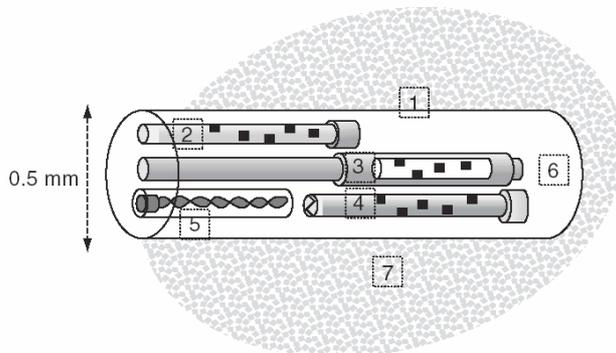


Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Sensorspitze des NeuroTrend®

1- selektiv permeable Polyethylenmembran, 2-Sauerstoffsensor, 3 - CO₂-Sensor, 4-pH-Sensor, 5-Thermocouple, 6-Matrix aus Polyacrylamidgel und Phenolrot, 7-Hirngewebe

Die Bestimmung des pH, pCO₂, pO₂ erfolgt photochemisch, d.h. durch Veränderung von Lichtabsorptionseigenschaften eines Farbstoffes (Abbildung 6), wohingegen die Messung der Hirngewebstemperatur über ein Thermoelement durchgeführt wird (Abbildung 6). Dieses Thermoelement verbindet einen Kupfer- (positives Element) und Konstantandraht (negatives Element). Bringt man diese zwei verschiedenen Metalle zusammen, so entsteht an der Kontaktstelle aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Elektronen eine Potentialdifferenz im mV-Bereich. Ändert sich die Temperatur an dieser Kontaktstelle, so ändert sich die Potentialdifferenz proportional dazu (Seebeck-Effekt, Abbildung 7). Im Vergleich zu der Kontaktstelle mit konstant gehaltener Temperatur wird so eine genaue Temperaturmessung vorgenommen (Präzision $\pm 0,02^\circ\text{C}$).

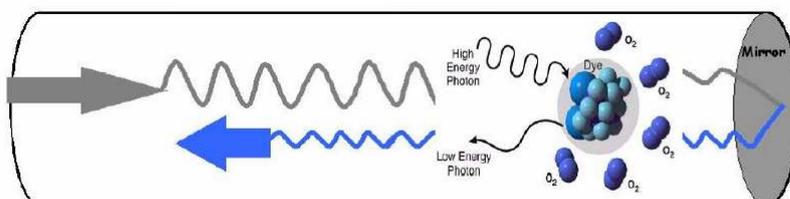


Abbildung 6: Darstellung des Prinzips der photochemischen Messung am Beispiel des Sauerstoffpartialdruckes in der optischen Faser. Die Sauerstoffmoleküle diffundieren in die Silikonmatrix und verändern die Fluoreszenzeigenschaften des blauen Farbstoffes. Die Menge des reflektierten Fluoreszenzlichtes einer bestimmten Wellenlänge ist proportional dem pO₂.

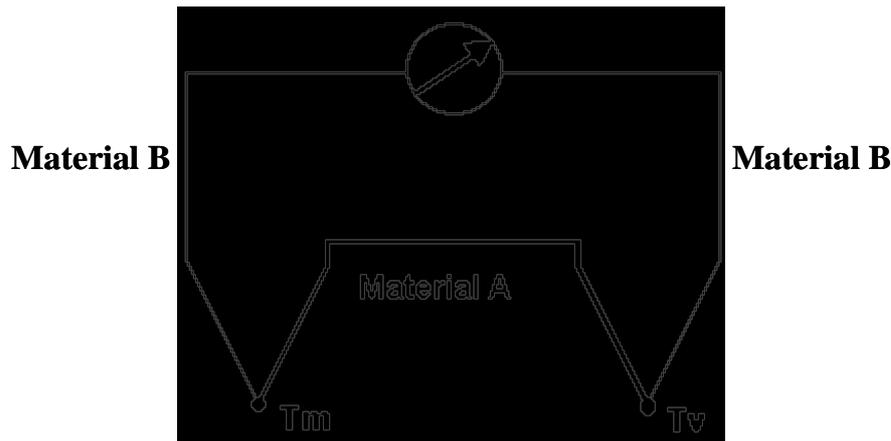


Abbildung 7: Seebeck-Effekt. Die entstehende Thermospannung wird in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. Hierbei wird eine Kontaktstelle des Thermopaars auf einer konstanten Temperatur gehalten (T_v = Vergleichstemperatur) und mit der anderen Kontaktstelle wird gemessen (T_m = Messtemperatur).

Wird die Hirngewebsoxymetrie zur Überwachung im nicht primär geschädigten neuronalen Gewebe eingesetzt, ist im Zusammenhang mit der Anwendung der $p_{ti}O_2$ -Messung die Bestimmung eines unteren pathologischen Grenzwertes der Messmethode von entscheidender Bedeutung für die klinische Akzeptanz und das Ableiten von therapeutischen Entscheidungen. Für Patienten nach SHT schwanken die experimentellen Ergebnisse für eine ischämische Schwelle, die aus der Korrelation der $p_{ti}O_2$ -Messung mit CBF-Messmethoden oder mit der Patientenergebnisqualität (Outcome) gewonnen wurden, zwischen ca. 5mmHg $p_{ti}O_2$ bei van Santbrink et al. [221] und ca. 20mmHg bei Zauner et al. [237]. Kiening et al. verglichen die $p_{ti}O_2$ -Messung bei Patienten nach SHT mit der simultanen $S_{cv}O_2$ -Messung und beschrieben einen unteren ischämischen Schwellenwert von ca. 10mmHg für den $p_{ti}O_2$ [100]. Ein ähnlich heterogenes Bild stellt die Beschreibung der Normalwerte der $p_{ti}O_2$ -Messung in tierexperimentellen Ansätzen an Hunden, Katzen und Schweinen dar [236]. Aus den genannten Gründen ist eine abschließende Beurteilung des zukünftigen Stellenwertes der Hirngewebssauerstoffmessung für die klinische Anwendung noch nicht sicher vorherzusagen.

3.3.1.2 Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS) ist ein kontinuierliches, nichtinvasives Verfahren zur quantitativen Messung der regionalen Gewebsoxygenierung und des CBF [214, 234]. Das Prinzip beruht auf der Fähigkeit von Photonen im nahen Infrarotbereich (700-1000nm) humanes Gewebe inklusive Kalotte und Hirngewebe bis zu einer Tiefe von mehreren Zentimetern zu durchdringen. Als biologische Lichtabsorber im Gewebe kommen HbO₂ (Oxy-Hb), HbD (Desoxy-Hb) und Cyt_{aa3} vor [165, 205]. Je nach Oxygenierungsstadium

ändern sich deren Absorptionscharakteristika. Unter Verwendung von Optoden-Pads auf der frontalen Kopfschwarte kann die Änderung der Lichtabsorption gemessen werden. Daraus wird die quantitative Änderung von HbO₂ und HbD mit Informationen über Oxygenierung arterieller, kapillärer und venöser Bereiche in einem Gewebskegel unklaren Volumens bestimmt.

Die klinischen Ergebnisse, die mit den bisher zur Verfügung stehenden Geräten erzielt wurden, sind widersprüchlich. So berichten Pollard et al. über eine gute Korrelation von Veränderungen der cerebralen Perfusion mit der Überwachung der regionalen Sauerstoffsättigung im Hirngewebe [174]. Dagegen berichten McKeating et al. über eine inakzeptable Fehlerrate der Messgeräte [132]. Schwarz et al. haben die NIRS-Messung an Patienten nach dem eingetretenen Hirntod fortgeführt und Sättigungswerte der regionalen Hämoglobinsättigung von über 55% gemessen [193].

Abschließend muss man sagen, dass der Wert dieser Geräteentwicklung kritisch davon abhängt, ob es gelingt, die Spezifität der Geräte im Hinblick auf die Absolutwerte der Messungen zu verbessern. Ansonsten kann man die Ergebnisse bestenfalls als Trendverlauf interpretieren.

3.3.1.3 Messung der cerebrovenösen Sauerstoffsättigung

Die Messung der cerebrovenösen O₂-Sättigung (S_{cv}O₂) ist ein invasives und kontinuierliches Verfahren zur Kontrolle von Sauerstoffangebot und -bedarf. Zur Anwendung kommt ein fiberoptischer Katheter, dessen Spitze im Bulbus der Vena jugularis platziert wird. Durch Kalkulation der AvDO₂ kann das Verhältnis zwischen globalem CBF und globalem CMRO₂ bestimmt werden [141, 143, 188]:

Formel 7

$$AvDO_2 = 1,34 \times Hb \times \frac{S_a O_2 - S_{cv} O_2}{100}$$

AvDO₂ = Arterio-cerebrovenöse Sauerstoffdifferenz

Hb = Hämoglobin

S_aO₂ = Arterielle Sauerstoffsättigung

S_{cv}O₂ = Cerebrovenöse Sauerstoffsättigung

Formel 8

$$A_vDO_2 = \frac{CMRO_2}{CBF}$$

A_vDO_2 = Arterio-cerebrovenöse Sauerstoffdifferenz

CBF = Cerebraler Blutfluss

$CMRO_2$ = Cerebrale Sauerstoffextraktion

Unter Annahme einer konstanten $CMRO_2$ verhält sich die Beziehung zwischen globalem CBF und $1/A_vDO_2$ proportional [45]. Wenn zusätzlich zur $CMRO_2$ auch die Hämoglobinkonzentration, SaO_2 und PaO_2 nicht signifikant variieren, gilt folgende Beziehung:

Formel 9

$$S_{cv}O_2 = \frac{CBF}{CMRO_2}$$

$S_{cv}O_2$ = Cerebrovenöse Sauerstoffsättigung

CBF = Cerebraler Blutfluss

$CMRO_2$ = Cerebrale Sauerstoffextraktion

Die Kalkulation des globalen cerebralen Blutflusses erfolgt durch Umstellen der Formel 9:

Formel 10

$$CBF = S_{cv}O_2 \times CMRO_2$$

CBF = Cerebraler Blutfluss

$S_{cv}O_2$ = Cerebrovenöse Sauerstoffsättigung

$CMRO_2$ = Cerebrale Sauerstoffextraktion

Unter physiologischen Bedingungen beträgt die A_vDO_2 5-9ml/dl und die $S_{cv}O_2$ 55-70%. Bei cerebrovenösen Sättigungswerten >75% kann man von einer relativen oder absoluten Hyperämie ausgehen. Werte <50% sind Anzeichen einer gesteigerten Sauerstoffextraktion, bei einer Sättigung < 40% ist eine cerebrale Ischämie sehr wahrscheinlich [220, 221, 223].

Nachteilig an diesem Verfahren sind die aufwendige und arbeitsintensive Durchführung und die hohe Rate an Messungenauigkeiten durch Artefakte. Außerdem kann die Beziehung

zwischen $S_{cv}O_2$, CBF und $CMRO_2$ durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem P_aO_2 , P_aCO_2 , pH, Temperatur, Hämoglobinkonzentration, ICP, Krämpfe oder Barbiturate. Dadurch können scheinbar normale Messwerte eine verschlechterte Oxygenierung verschleiern. Außerdem ist mit dieser Methode keine quantitative Bestimmung der cerebralen Gewebsdurchblutung möglich [11, 59, 141, 143, 151].

3.3.2 Methoden zur CBF-Messung

3.3.2.1 Bildgebende Verfahren

Eine Reihe bildgebender Verfahren ermöglichen die Darstellung der cerebralen Durchblutung. Hierzu zählen beispielsweise die Perfusions-Computertomographie (PCT), die stable-Xenon-CT (sXeCT), Magnetresonanzangiographie (MRA), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT).

Ein entscheidender Fortschritt in der Analyse des cerebralen Blutflusses (CBF) und des cerebralen Metabolismus konnte durch S. Kety und C. Schmidt anhand des Prinzips nach Fick erzielt werden [97]. Diese Messmethode basiert auf der Analyse der erreichten Dichteveränderungen des Hirngewebes während des An- und Abflutens des inhalativ aufgenommenen nicht radioaktiven Xenongases [210].

Der CBF ergibt sich wie folgt:

Formel 11:

$$CBF = \frac{\text{Volumen}}{t} = \frac{\text{Aufgenommene Menge des Indikators}}{t \times (C_a - C_v)}$$

CBF = Cerebraler Blutfluss

t = Zeit

C_a = Arterielle Konzentration des Gases

C_v = Hirnvenöse Konzentration des Gases

Bei der Perfusions-Computertomographie appliziert man im Gegensatz zur Xenontechnik einen kurzen intravenösen Kontrastmittelbolus und akquiriert währenddessen mehrfach in festen zeitlichen Abständen eine oder mehrere CT-Schichten. Nach dieser Bolusgabe des intravenösen Kontrastmittels steigt die Röntgendichte des Gehirns vorübergehend an. Aus dem Ausmaß und zeitlichen Verlauf des Dichteanstiegs (Transitzeit) kann man Rückschlüsse auf die cerebrale Durchblutung ziehen. Dazu werden mit verschiedenen mathematischen

Algorithmen Parameter berechnet, die die Hirnperfusion beschreiben, und in Form von farbig kodierten Parameterbildern dargestellt.

Eine weitere bildgebende Diagnostik zur cerebralen Blutflussmessung stellt die Magnetresonanztomographie dar. Es handelt sich um ein nichtinvasives Verfahren zur Darstellung der Blutgefäße mittels meist gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Zur Anwendung kommen ein starkes Magnetfeld und gepulste Radiowellen. Protonen der Wasser- und Fettbestandteile im Organismus werden zur Kernspinresonanz angeregt, die Signale über Empfängerspulen registriert. Der Patient ist keinen Röntgenstrahlen ausgesetzt. Allerdings ist dieses Verfahren sehr kostspielig [92, 189].

An nuklearmedizinischen Schnittbildverfahren kommen die PET sowie die SPECT zum Einsatz. Die Messung des rCBF erfolgt unter Verwendung von Radionukleotiden, hierzu zählen unter anderem H_2^{15}O und C^{15}O_2 . Durch die Schichtabbildung der Gammastrahlenemission der Radionukleotide entsteht ein chronologisches Abbild der Radioaktivitätsverteilung. Vorteile gegenüber anderen Schnittbildverfahren zeigt die PET in der großen räumlichen und zeitlichen Auflösung sowie in der absoluten Quantifizierung mit Angabe von Fluss- und Stoffwechselraten. Allerdings bringt die PET einen hohen apparativen, finanziellen, logistischen und personellen Aufwand mit sich und die SPECT ist sehr stark artefaktgefährdet [92, 189].

3.3.2.2 *Transkranielle Dopplersonographie*

Der Einsatz der Doppler-Technik zur CBF-Messung kam erstmalig 1982 durch Aaslid et al. zur Anwendung [4]. Dabei handelt es sich um ein kontinuierliches, nicht invasives Verfahren zur Messung der CBF-Geschwindigkeit in den basalen Hirnarterien ACA, MCA, PCA und ICA [24, 42, 68, 70]. Da mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) die Strömungsgeschwindigkeit gemessen wird, handelt es sich um ein indirektes Verfahren der globalen CBF-Messung [3, 4].

Um die Cerebralarterien transtemporal anzuschallen wird die Sonde oberhalb des Processus zygomaticus aufgesetzt. Von der Sonde gehen in regelmäßigen Zeitabständen Schallwellen aus. Zwischen den einzelnen Intervallen wird das reflektierte Signal von einem piezoelektrischen Kristall aufgenommen. Die vorbeiströmenden Erythrozyten bestimmen die Frequenzverschiebung des Signals. Somit ist die Frequenzverschiebung der Blutflussgeschwindigkeit proportional. Die Blutflussgeschwindigkeit der MCA liegt unter physiologischen Bedingungen in einem Bereich zwischen 38-86cm/sec. Die Blutflussgeschwindigkeit steht im Zusammenhang mit dem Durchmesser des beschallten Gefäßes. So

erwartet man bei erhöhter Flussgeschwindigkeit einen reduzierten Gefäßdurchmesser. Dies begründet den Einsatz der Technik zur Erkennung von Vasospasmen nach SAB.

Vorteile dieses Verfahrens sind die leichte Wiederholbarkeit und Durchführbarkeit. Allerdings sind der TCD auch Grenzen gesetzt. Die Doppler-Technik ist sensibel gegenüber dem Winkel zwischen Schallstrahl und angeschalltem Gefäß. Dieser Winkel muss bei jeder Messung konstant gehalten werden, damit sich der Durchmesser des beschallten Arteriensegments nicht verändert. Nur dann gilt die proportionale Beziehung zwischen CBF-Geschwindigkeit und CBF. Ein weiteres Problem stellt die signifikante Variabilität bei Versuchswiederholung dar. Außerdem ist es mit dieser Technik nicht möglich, zwischen Vasospasmus und Hyperämie zu unterscheiden [84].

3.3.2.3 Laser-Doppler-Flowmetrie

Die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) ist ein invasives Verfahren zur kontinuierlichen Messung relativer Veränderungen der lokalen Hirndurchblutung [62, 110]. Notwendig ist eine Sonde, die nach Kraniotomie direkt auf den Kortex oder intraparenchymatös platziert wird. Diese enthält zwei optische Fasern, eine emittierende und eine empfangende Faser. Erstere ist mit einer Laserdiode verbunden und leitet den Strahl ins Gewebe. Durchdringt Laserlicht das Hirngewebe, interagieren die Photonen mit den in Bewegung stehenden Erythrozyten. Die empfangende Faser führt das reflektierte Licht zu einem Fotodetektor. Dieser generiert ein elektrisches Signal mit Informationen zu Frequenz und Energie. Dabei zeigt die Bandbreite der Dopplerverschiebung eine proportionale Beziehung zur Geschwindigkeit der roten Blutzellen auf während sich die Amplitude des dopplerverschobenen Signals proportional zur Konzentration der fließenden Erythrozyten verhält. Es findet keine Dopplerverschiebung bei stationären Gewebszellen statt. Die Tiefe der Messung ist abhängig von der Wellenlänge des Laserstrahls und der Entfernung der beiden optischen Fasern voneinander [160].

Diese Technik bietet eine kontinuierliche Messung mit hoher zeitlicher Auflösung und schneller Antwort auf relative Blutflussänderungen. Allerdings ist es nicht möglich, diese in absolute Werte (ml/100g/min) umzuschreiben. Außerdem wird nur ein sehr kleines Volumen an Hirngewebe erfasst und allein kleinste Verschiebungen der Sonde können die gemessenen Werte signifikant verändern. Ebenso finden sich häufig störende Artefakte, die durch Hb-Veränderungen, starkes äußeres Licht oder durch Änderung des Sondenkontaktes mit dem Kortex zustande kommen [110].

3.3.2.4 Thermodiffusion

Die Messung des cerebralen Blutflusses mittels Thermodiffusion ist die Grundlage dieser Arbeit. Das Prinzip beruht auf der Fähigkeit des Gewebes, Hitze zu transportieren und ermöglicht eine minimal-invasive, kontinuierliche Messung absoluter Durchblutungswerte.

Eine qualitative indirekte Methode zur Messung des rCBF mittels Thermodiffusion wurde erstmalig 1933 von F. A. Gibbs beschrieben [64]. Die Methodik wurde schließlich von vielen Arbeitsgruppen weiterentwickelt und verbessert. Zunächst verwendete äußere Wärmequellen konnten später durch eine Sonde mit integriertem selbst heizendem Thermistor ersetzt werden.

Das Prinzip beruht auf der Messung der Temperaturdifferenz zwischen einem beheizten und einem nicht heizenden Thermistor. Die von H. F. Bowman weiterentwickelte und im Folgenden näher beschriebene minimal invasive Methodik ermöglicht eine kontinuierliche Echtzeit-Messung von absoluten Durchblutungswerten sowie von dynamischen Veränderungen des rCBF [19, 21].

Zur Anwendung kommt eine intraparenchymal platzierte Sonde, in deren Spitze zwei Thermistoren eingebettet sind (Abbildung 8).

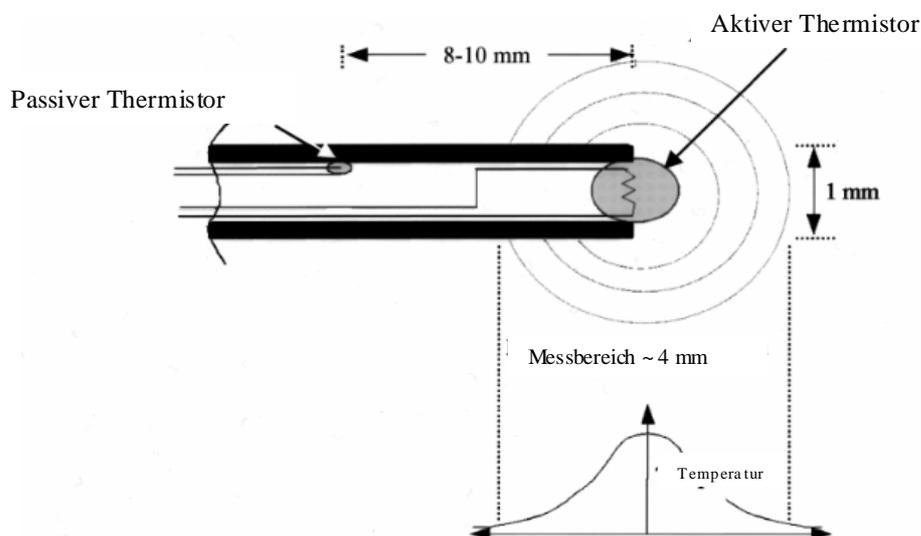


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Thermodiffusionssonde in Anlehnung an Khot et al. [98].

Der distale (beheizte) Thermistor wird auf eine konstante Temperatur von ungefähr $1,5^{\circ}\text{C}$ oberhalb der Gewebstemperatur aufgeheizt. Der proximale (nicht beheizte) Thermistor misst kontinuierlich die Gewebstemperatur außerhalb des Wärmefeldes. Die vom distalen

Thermistor abgegebene Energie (5-20mW) stellt ein Maß für die Fähigkeit des Gewebes dar, Wärme durch Konduktion (Wärmeleitung) und Konvektion (Wärmetransport durch Trägerstoffe) zu transportieren. Anhand der initialen Ausbreitungsrate des Wärmefeldes wird zunächst die Konduktion kalkuliert [20, 128, 219]. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe des Fourier'schen Gesetzes:

Formel 12:

$$q = -A \times k \times \frac{\Delta T}{\Delta L}$$

q = Konduktion

A = Querschnittsfläche

k = Konduktivität (Wärmeleitfähigkeit)

$\Delta T / \Delta L$ = Temperaturgradient

Bei konstanter Energiezufuhr verhält sich die Temperaturdifferenz umgekehrt proportional zur Konduktivität (Wärmeleitfähigkeit). Bei geringem Blutfluss wird wenig Energie benötigt, um die Temperatur über die Ausgangstemperatur anzuheben und konstant zu halten. Die Anwesenheit von Blutfluss erhöht hingegen den Wärmeaustausch. Damit ist ein gesteigerter Energiebedarf notwendig, um eine bestimmte Temperatur aufrecht zu halten. Die perfusionsabhängige Zunahme der Wärmeabgabe durch den beheizten Thermistor zeigt sich als sinkende Temperaturdifferenz. Dies signalisiert einen durchblutungsbedingten Anstieg der effektiven Wärmeleitfähigkeit [98, 162]. Die Konvektion ergibt sich schließlich aus der Differenz der gesamten Energieabgabe und der Konduktion. Sie dient als Maß für den rCBF und dominiert bei zunehmender Perfusion [20, 21, 128].

Die Nachteile dieses Verfahrens liegen hauptsächlich in der Invasivität sowie der Lageabhängigkeit. Zur Platzierung der Sonde sind eine Kraniotomie sowie ein Bohrloch notwendig, die Sonde dringt direkt ins cerebrale Gewebe ein. Außerdem wird der CBF nur in einem kleinen cerebralen Bereich und lageabhängig erfasst, d.h. die physiologische Heterogenität des cerebralen Blutflusses erfordert eine präzise Platzierung der Sondenlage im Hirngewebe. Es bleibt unklar, inwieweit diese dann auch den globalen CBF reflektiert [184, 202].

3.3.3 Überwachung des cerebralen Metabolismus mittels Microdialyse

Die Microdialysetechnik ist ein Verfahren, das tierexperimentell und in der klinischen Forschung bei Patienten nach neuronaler Schädigung zur Überwachung biochemischer Veränderungen der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) des Hirngewebes zur Anwendung

kommt. Die entlang einer semipermeablen Membran im Hirngewebe stattfindende Dialyse kleinmolekularer Substanzen (ca. 500kDalton) gestattet es, endogene Substanzen der Neuronen wie z.B. exzitatorische Aminosäuren, Neurotransmitter, Elektrolyte und Metaboliten des Energiestoffwechsels der Zellen in ihrer quantitativen Dynamik im ECF zu überwachen. So konnte z.B. für Patienten nach einem SHT nachgewiesen werden, dass die exzitatorischen Aminosäuren Aspartat und Glutamat in unphysiologisch hohen Konzentrationen im ECF auftreten und zelltoxisch wirken. Insbesondere unter den Bedingungen eines insuffizienten CBF oder einer prolongierten zellulären Hypoxie ist dies zu beobachten [14, 218].

Die Membranen der heute gebräuchlichen Microdialysekatheter haben eine Länge von etwa 4 bis 10mm und einen Durchmesser von 0,5mm. Diese Katheter werden während eines chirurgischen Eingriffs in das Hirngewebe eingebracht oder zusammen mit einer ICP-Messsonde in das Hirngewebe durch ein Bohrloch vorgeschoben. Der Katheter wird in einem Kreislaufsystem mit steriler Ringerlösung oder modifizierten Perfusionslösungen perfundiert. Für die Aufrechterhaltung exakter Perfusionsvolumina kommen Microinjektionspumpen zur Anwendung (2 μ l/min). Das gewonnene Dialysat wird in kleinen Glasbehältern in vordefinierten Zeitintervallen gesammelt (z.B. 60 μ l/30min) und in einem gekühlten Sammelbehälter gelagert. [29, 176, 237, 238]. Die Analyse der dialysierten Substanzen wurde bisher in Labors im Abstand von bis zu Tagen nach der Messung durchgeführt. Aufwendige Untersuchungsverfahren wie die Flüssigkeitschromatographie oder die Flammenphotometrie müssen eingesetzt werden, um exzitatorische Aminosäuren oder Elektrolyte zu bestimmen.

In den letzten Jahren wurden Geräte entwickelt, die bettseitig die Analyse wichtiger Metabolite des cerebralen Energiestoffwechsels wie Laktat, Glucose oder Pyruvat aus dem Dialysat durchführen. Dadurch konnte die Verbindung zwischen dem Untersuchungsergebnis und den Rückschlüssen auf die Therapieentscheidungen am Krankenbett deutlich verbessert werden. Die Technik der cerebralen Microdialyse ist zwar bis zum jetzigen Zeitpunkt noch eine spezielle Untersuchung, die spezialisierten Einrichtungen vorbehalten bleibt und in überwiegendem Maße für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt wird, jedoch sind schon heute die ersten Berichte in der Literatur über den Wert der Methode zur Therapiekontrolle und Unterstützung bei der Therapiefestlegung bei Patienten nach neuronaler Schädigung zu finden [26, 67, 238].

4 Material und Methoden

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf zwei Untersuchungen, die im Rahmen unterschiedlicher wissenschaftlicher Kooperationsprojekte durchgeführt wurden.

1. Tierexperimentelle Untersuchungen (Universität Debrecen/Ungarn)
2. Klinische Untersuchungen an Patienten nach einem schweren Schädelhirntrauma während der intensivmedizinischen Behandlung (MCV Richmond/USA)

4.1 Tierexperiment

Die Zustimmung zur Studiendurchführung des Tierexperiments erfolgte durch das „Committee of Animal Care“ der Universität Debrecen (Ungarn). Die tierexperimentellen Untersuchungen fanden in der Abteilung für „Experimentelle Chirurgie“ (Leiter: Prof. Dr. med. I. Furka) der Universität Debrecen statt.

4.2 Methode

Es wurden insgesamt neun Hausschweine (Gewicht 20 und 25kg) in die Studie mit einbezogen. Alle Tiere erhielten zur Prämedikation eine intramuskuläre Injektion von 20mg Azaperon (Stresnil®, Janssen, Neuss) und von 0,015mg/kg Atropin (Atropinsulfat, Eifelfango, Bad-Neuenahr-Ahrweiler). Nach Eintreten der Sedierung wurden nach Platzierung einer Venenverweilkanüle (16 Gauge) in eine Ohrtrandvene bis zu 200mg S⁽⁺⁾-Ketamin (Ketanest®, Parke-Davis, Freiburg) injiziert. Zur Sicherstellung freier Atemwege erfolgte die sofortige Tracheotomie. Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert (Servo 900 C, Siemens, Erlangen) und mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) von 30%. Die Anästhesie wurde über den peripheren intravenösen Zugang mit 0,02mg/kg/h Fentanyl, 0,4mg/kg/h Midazolam und 0,3mg/kg/h Pancuronium aufrecht gehalten.

4.3 Standardmonitoring

Die Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte kontinuierlich nach Punktion der Arteria femoralis und Platzierung eines arteriellen Verweilkatheters (Arterial Line Catheterization 18G, Arrow, Reading, USA). Zusätzlich wurde dieser Verweilkatheter als Einführungsschleuse für einen Miniatursensor (Paratrend 7, Fa. Diametrics) zur kontinuierlichen Messung der arteriellen Blutgase (p_aO₂, p_aCO₂, pH_a) sowie der zentralen Körpertemperatur (T_a) genutzt.

Ein zentralvenöser Katheter (3-lumig, Fa. B. Braun, Melsungen), eingebracht über eine Vena femoralis, diente dem Management des Flüssigkeitshaushalts sowie der Messung des zentralvenösen Druckes.

Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen. Um starke Auskühlung zu vermeiden, wurden ein beheizter Operationstisch und Heizdecken für die Tiere verwendet.

4.4 Erweitertes Neuromonitoring

4.4.1 Monitoring ICP und Temperatur

Die Parameter intrakranieller Druck und Hirngewebetemperatur wurden über einen kombinierten intraparenchymalen Drucksensor (Neurovent PT[®], Fa. Rehau, Deutschland) gemessen. Der Neurovent-PT[®]-Katheter (Katheterdurchmesser 1,6mm) besteht aus einem piezoelektrischen Druckaufnehmer mit einer Silikonmembran zur Messung des ICP sowie einem Thermistorelement mit einem Durchmesser von 0,5mm und einer Länge von 5,5mm (Abbildung 9). Im Gegensatz zur Temperaturmessung mittels Thermoelement führt die Temperaturveränderung der Umgebung beim Thermistor als ein Halbleiter zu einer entsprechenden Widerstandsänderung (Ohmwert). Dieses Messprinzip gewährleistet eine 1/100-Präzision mit einer Zeitkonstante von max. 30 Sekunden [32, 33].

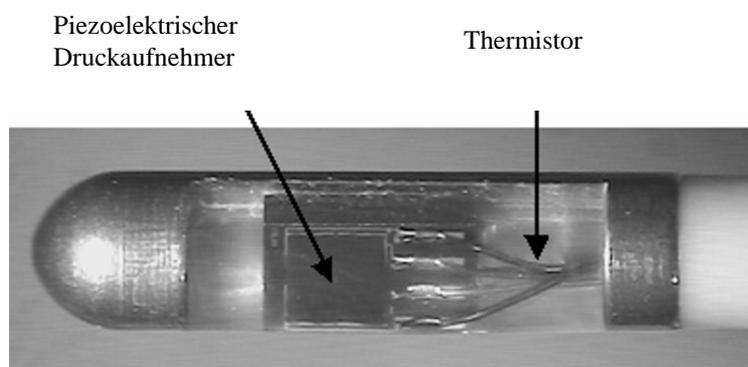


Abbildung 9: Technischer Aufbau des im Tierexperiment verwendeten kombinierten Neurovent PT[®]-ICP-Temperaturmesssonde.

4.4.2 rCBF

Die Messung des regionalen cerebralen Blutflusses erfolgte in der linken Frontalregion unter Verwendung einer kleinen (19-Gauge), flexiblen, intraparenchymalen Thermodiffusionssonde (QFlow[™] 400 System; Hemedex, Inc., Cambridge, MA, USA). Zur detaillierten Methodenbeschreibung siehe Abschnitt 3.6.4..

4.4.3 Monitoring Hirngewebesauerstoffpartialdruck ($p_{\text{ti}}\text{O}_2$)

Die Messung und Registrierung des Sauerstoffpartialdruckes ($p_{\text{ti}}\text{O}_2$) im cerebralen Gewebe wurde mittels LICOX[®]-Katheter (GMS, Kiel, Deutschland) durchgeführt. Dieser hochflexible polarographische Mikrokatheter („Clark“-Sensor) hat einen Durchmesser von 0,5mm und weist eine Messfläche von 4,5mm (17mm²) auf. Die Kalibration der Sonde erfolgte temperaturkorrigiert vor der Insertion. Nach Insertion wurde die $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Messdynamik durch kurzzeitige Variationen des $F_{\text{i}}\text{O}_2$ von 40% auf 100% geprüft. Nach der Implantation in das Hirngewebe war für die gesamte Messdauer keine in-vivo-Kalibration mehr möglich, ohne hierzu den Sensor erneut aus dem Gewebe zu entfernen und danach wieder einbringen zu müssen. Allerdings eignet sich die „Clark-Typ“-Elektrode aufgrund ihrer geringen Sondendrift im Verhältnis zur Verweildauer gut für Langzeitmessungen im Gewebe [34, 130].

4.5 Chirurgische Präparation

Nach chirurgischer Präparation von Gesichtsmuskulatur und Kopfhaut wurde auf der linken Seite frontal ein Bohrloch gesetzt. Musculokutane Fixiernähte, die an den Seitenrändern des Operationstisches angebracht wurden, sicherten so den Kopf auch gegen Lageinstabilität.

Nach vorsichtiger Punktion der Dura wurde ein Licox[®]-Sauerstoffsensor (GMS, Kiel, Germany) linksseitig in der frontalen weißen Substanz platziert, so dass sich die Spitze des Sensorelements in etwa 30mm subdural befand. Mittels eines zweiten kleinen Bohrloches in der linken frontoparietalen Region wurde eine Thermodiffusionssonde (Hemedex, Inc., Cambridge, MA, USA) zur Messung des rCBF eingebracht. Dessen Spitze befand sich in räumlicher Nähe zum o.g. Licox[®]-Sensor. Des Weiteren wurde eine intraparenchymale ICP-Sonde (Neurovent PT[®], Fa. Rehau, Deutschland) ebenfalls in die linke Hemisphäre eingesetzt.

In Anlehnung an die Herstellerangaben wurden alle Sensoren vor dem Einbringen kalibriert. Die Sensoren und Sonden wurden fixiert und der Schädeldefekt wurde sorgfältig mit Knochenzement abgedichtet.

Das Einbringen aller Mikrosonden und Katheter für das erweiterte Neuromonitoring erfolgte für jedes Tier auf die gleiche Art und Weise. Nach Platzierung der Sonde wurde die Position für die Dauer des Experiments nicht mehr verändert.

4.6 CPP-Management

Nach Beendigung aller chirurgischen Massnahmen und sicheren Platzierung sämtlicher Überwachungssonden startete eine einstündige Stabilisierungsphase (Baseline). Besonderes

Augenmerk wurde hier auf das Erreichen der angestrebten Zielgrößen für den mittleren arteriellen Blutdruck (70 -80mmHg) sowie für das etCO₂ von ca. 4,5-5,0 kPa.

Die kontrollierte Reduktion des arteriellen Blutdruckes und demzufolge auch des cerebralen Perfusionsdruckes CPP wurde unter kontinuierlicher Applikation von Urapidil (Ebrantil[®], Altana, Deutschland) sowie bei Bedarf Esmolol (Brevibloc[®], Baxter, Deutschland) durchgeführt. Der jeweils angestrebte Zielkorridor für den CPP (≤ 40 mmHg und ≤ 20 mmHg) wurde für insgesamt 30 Minuten stabil aufrechterhalten.

4.7 Datenerfassung und Statistik

Die Messwerte wurden mit Hilfe spezieller Datenerfassungssoftware (ICU-Pilot, CMA/Microdialysis, Solna, Sweden) online im Abstand von 1 Minute gespeichert. Die mittels NeuroventPT[®] gemessenen Parameter wurden über ein spezielles Datenerfassungssystem (Raumedic-Datalogger-2590-9V5, Raumedic AG, Deutschland) zunächst separat aufgezeichnet und nach Beendigung der Versuchsdurchführung mit Hilfe der Datalog-Software WinControl[®] (Raumedic AG, Deutschland) analysiert und in die gemeinsame Datenbank zeitsynchron übertragen.

Die spezielle Datenanalyse aller erhobenen Parameter wurde unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware StatView[®] (StatView, Abacus Concepts, Berkeley, Ca, USA) durchgeführt. Die deskriptive Darstellung der Messwerte erfolgte zunächst als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD). Der statistische Zusammenhang zwischen den verschiedensten Parametern auf Basis des veränderten cerebralen Perfusionsdruckes wurde entweder durch eine einfache Regressionsanalyse oder durch Wilcoxon-Rank- bzw. Kruskal-Wallis-Test berechnet. Schwellenwerte wurden für kontinuierlich gemessene Parameter nach visueller Analyse der Kurvenverläufe (Änderung der Kurvensteigung) ermittelt. Unterschiede zwischen den Mittelwerten mit einem p-Wert $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

4.8 Klinische Studie

Das der klinischen Studie zugrunde liegende Studienprotokoll war vom Komitee zur Durchführung humanmedizinischer wissenschaftlicher Untersuchungen der Virginia Commonwealth Universität (VCU) in Richmond (USA) geprüft und freigegeben worden. Sie war Teil eines Untersuchungsprotokolls zur Anwendung eines multimodalen Neuromonitorings bei intensivmedizinischen Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung.

4.8.1 Patientenspezifika und Behandlungsstrategie

In die Studie wurden Patienten der neurochirurgischen Intensivstation (NSICU) am Medical College of Virginia (MCV) mit einem Mindestalter von 16 Jahren und mit schwerer neuronaler Schädigung (Glasgow-Coma-Score <8) eingeschlossen. Der Studieneinschluss sollte frühestmöglich innerhalb der ersten 48 Stunden nach stationärer Aufnahme bzw. nach dem operativen Eingriff erfolgen. Da die Patienten nicht einwilligungsfähig waren, musste vor der Aufnahme in das Studienprotokoll ein Angehöriger ersten Grades sein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen entsprechend den lokalen gesetzlichen Bestimmungen geben.

Die neurochirurgische und intensivmedizinische Therapie war für alle Patienten dieser Station unabhängig von den durchgeführten Untersuchungen des Studienprotokolls standardisiert.

Die Patienten waren primär auf der Intensivtherapiestation (ITS) analgosediert, kontrolliert maschinell beatmet und mit erhöhtem Oberkörper (30°) gelagert. Die Analgosedierung erfolgte durch eine kontinuierliche Morphinapplikation (3-7mg/h), welche in Abhängigkeit von der klinischen Situation durch intermittierende Gaben von Midazolam (3-5 mg/Bolus) oder Vecuronium (0,05-0,07mg/kg/h) ergänzt wurde. Die Einstellungen der maschinellen Beatmung orientierte sich an den Zielgrößen p_aO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck, ca. 13,3kPa) und arteriellem Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2 ca. 4,5kPa). Als weitere Zielgröße wurden ein Hämoglobinwert von 6,2mmol/l sowie ein CPP-Niveau oberhalb von 70 mmHg definiert.

Falls nach adäquater Volumentherapie ein CPP von mindestens 70mmHg nicht erreicht werden konnte, erhielten die Patienten, je nach zugrunde liegender Störung, kontinuierlich Katecholamine.

Nicht konservativ zu beherrschende anhaltende ICP-Anstiege wurden frühzeitig operativ entlastet. Sofern eine operationsbedürftige Raumforderung als Ursache für einen pathologischen ICP-Anstieg ausgeschlossen wurde, erfolgte die konservative Therapie von

ICP-Werten $>20\text{mmHg}$ zunächst durch das Ablassen von Liquor über die liegende externe Ventrikeldrainage, ggf. ergänzt durch eine Vertiefung der Sedierung, milde Hyperventilation ($p_a\text{CO}_2 = 32\text{-}34\text{mmHg}$) oder den Einsatz von osmotisch wirksamen Substanzen (Mannitol $0,5\text{-}1,0\text{mg/kg}$). Das Temperaturmanagement beinhaltete das Erreichen und Aufrechterhalten einer Normothermie. Sofern die konservative hirndrucksenkende Therapie kein Erfolg verzeichnen konnte, erfolgte ein Absenken der Körpertemperatur im Sinne einer milden Hypothermie auf max. $34,0^\circ\text{C}$. Das Absinken der Temperatur wurde durch die Infusion kalter Infusionslösung sowie mittels extern aufgelegter Kühlakkus erreicht. Die Gabe von antipyretischen Medikamenten erfolgte nur in Ausnahmefällen. Als Ultima-Ratio-Therapie wurde eine ausgedehnte dekompressive Kraniektomie durchgeführt.

4.8.2 Standardmonitoring

Das Standardmonitoring beinhaltete neben der kontinuierlichen Überwachung und Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks (A. radialis, A. femoralis), der Herzfrequenz (via EKG), der Temperatur gemessen via Harnblase, der peripheren kapillären Sauerstoffsättigung (SpO_2) und des zentralvenösen Drucks (ZVD) die Aufzeichnung der Beatmungsparameter. Dazu zählten Atemfrequenz (AF), Atemminutenvolumen (AMV), Atemzugvolumen (AZV), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), endexpiratorische Kohlendioxidspannung (etCO_2) und der inspiratorische Sauerstoffanteil (FiO_2). Außerdem wurden standardmäßig aller 4-6 Stunden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt.

4.8.3 Neuromonitoring

Die Platzierung sämtlicher im Rahmen des multimodalen Neuromonitorings implantierten Messsonden erfolgte ausnahmslos im vermeintlich nicht geschädigten Hirngewebe (Gewebe „at Risk“) entweder auf der Seite der Läsion oder bei Vorhandensein einer diffusen Schädigung rechts frontal mit dem Ziel der Früherkennung eines Sekundärschadens.

Das Neuromonitoring (Abbildung 10) umfasste die Messung des intrakraniellen Druckes (ICP) durch eine externe Ventrikeldrainage (Ventriculostomie-System, Codman, Randolph, USA). Sofern die Anlage einer externen Drainage nicht möglich war, erfolgte die ICP-Messung durch eine intraparenchymale Drucksonde (Codman, Randolph, MA). Es wurde ergänzt durch die Messung von Parametern der cerebralen Oxygenierung (p_{iO_2} , p_{iCO_2} , pH, T_{ii}) mittels Multiparametersonde (Neurotrend[®], Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota) im Hirngewebe (methodischen Details zur Messung siehe Abschnitt 3.3.1.1.)

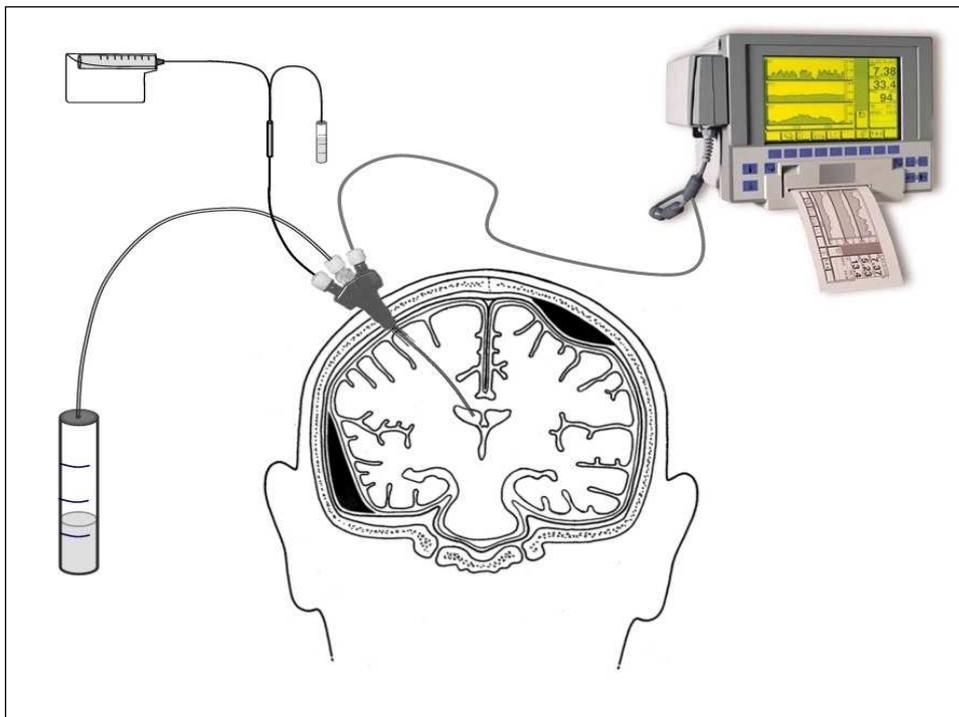


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Komponenten des multimodalen Neuromonitorings „in Situ“. Die drei Komponenten – Hirndruckmessung (hier: externe Liquordrainage), cerebrale Microdialyse sowie der Multiparametersensor (Neurotrend[®]) zur Messung des Sauerstoffpartialdruckes, des Kohlendioxidpartialdruckes, des pH sowie der Temperatur im Hirngewebe sind durch die 3-Lumen-Kalottenschraube fixiert.

Zur Bestimmung der Konzentrationen von Glucose, Laktat, Pyruvat, Aspartat und Glutamat im extrazellulären Hirngewebe wurde ein steriler Microdialysekatheter (CMA 20, CMA

Microdialysis Inc., North Chelmsford, MA, USA) über die Kalottenschraube im Hirngewebe standardgemäß platziert. Dieser Katheter hat eine Membranlänge von 10mm und einen Durchmesser von 0,5mm. Er gewährleistet eine Permeabilität für Substanzen bis zu einem „Cut-off“- Molekulargewicht von 20.000 Dalton. Der Katheter wurde mit steriler isotoner Kochsalzlösung mit einer kontinuierlichen Flussrate von 2µl/min perfundiert. Über den abführenden Schlauch des Katheters wird das Dialysat letztendlich über ein automatisiertes Sammelsystem (Honeycomb Collector, Bioanalytical Systems West Lafayette, IN, USA) in einem versiegelten Mikroreagenzglas, dem sog. Vial, gesammelt (Abbildung 11). Das Sammelintervall von 30 Minuten pro Vial gewährleistete so eine Dialysatmenge von 60µl, welche zunächst bei einer Temperatur von 4°C bis zur weiteren Analyse aufbewahrt wurde.

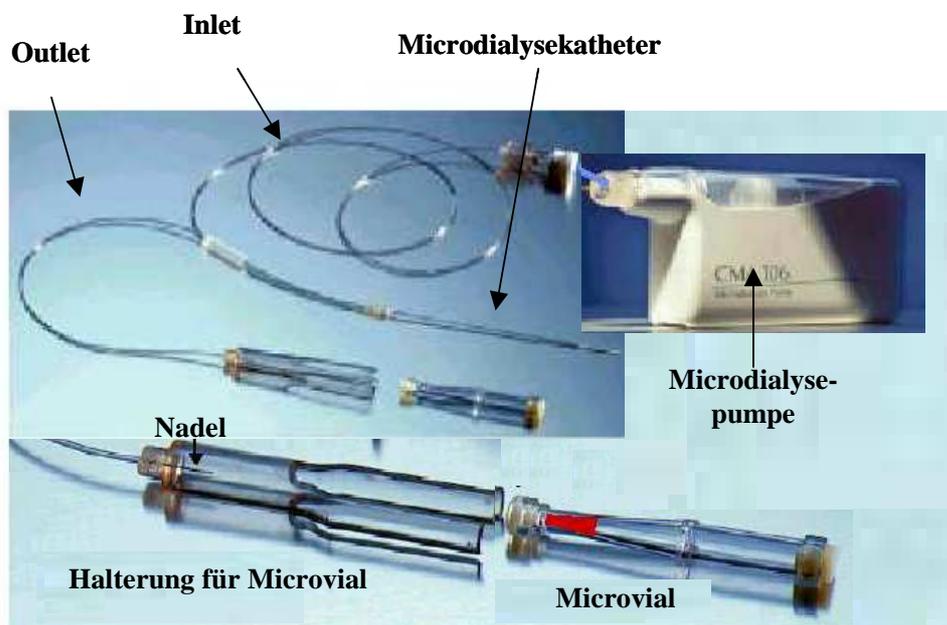


Abbildung 11: Der Mikrodialyse-Katheter mit Pumpe.

Die Konzentrationen von Glucose, Laktat und Pyruvat im Microdialysat wurden enzymfluorometrisch mit Hilfe eines biochemischen Analysators (YSI 2700 Select; Yellow Springs Instruments Co. Inc. Yellow Springs, OH) gemessen. Die Analyse der excitatorischen Aminosäuren (EAA) Glutamat und Aspartat erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) [171]. Die Ergebnisse wurden dann zeitgerecht in die Datentabelle übertragen.

Eine Kalottenschraube (Polykarbonat) mit 3 separaten Zugangskanälen diente zur Immobilisation bzw. Fixierung dieser drei Messsonden und wurde im frontalen Schädel platziert [237, 238]. Die Konstruktion dieser Fixationsschraube war derart, dass die

Einführungskanäle für die beiden Messsonden (Microdialyse und Neurotrend®-Katheter) in einem Winkel von etwa 10° voneinander abwichen. Dies gewährleistete, dass die Sondenspitzen nach der Einführung in das Hirngewebe nicht aneinander anlagen (Abbildung 12)

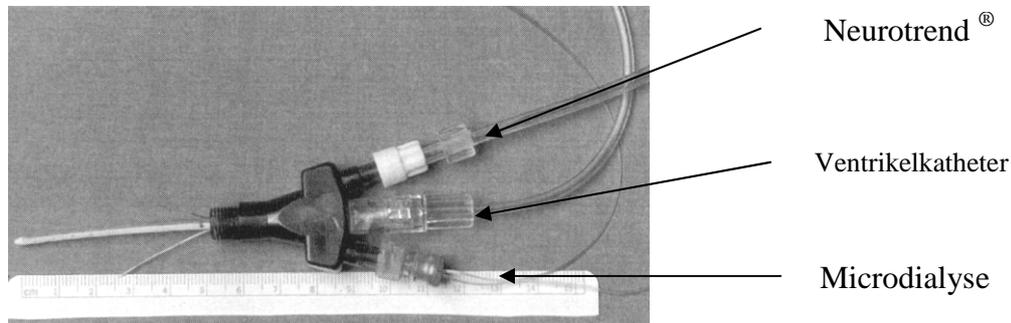


Abbildung 12: Kalottenschraube mit den drei Zugangsmöglichkeiten für Messsonden bzw. Katheter.

4.8.4 Xenon CBF-Messung

Die Messung des cerebralen Blutflusses unter der Beatmung erfolgte unter Einsatz der Xenongas-Inhalation (XeCT-Systems, Diversified Diagnostics Products, Houston, USA). Ein Gasmisch aus 30% Xenon, 30% Sauerstoff und 40% Raumluft wurde während der Wash-in-Phase inhaliert und die endexpiratorische Xenon- und CO₂-Konzentration während der gesamten Untersuchung überwacht.

Im „post processing“ wurde jede Xe-CT Studie quantitativ ausgewertet (Abbildung 13). Die durch Xenon hervorgerufenen Dichteveränderungen wurden auf der Grundlage eines vorher durchgeführten Nativ-CT basierend auf den Formulierungen von Kety analysiert [96]. In zuvor festgelegten „Regions of interest“ (ROI) mit einer Fläche von etwa 20 bis 30 mm² um den Bereich der Sondenspitzen wurde der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) in ml/min/100g nach der Formel von Gur berechnet [74].

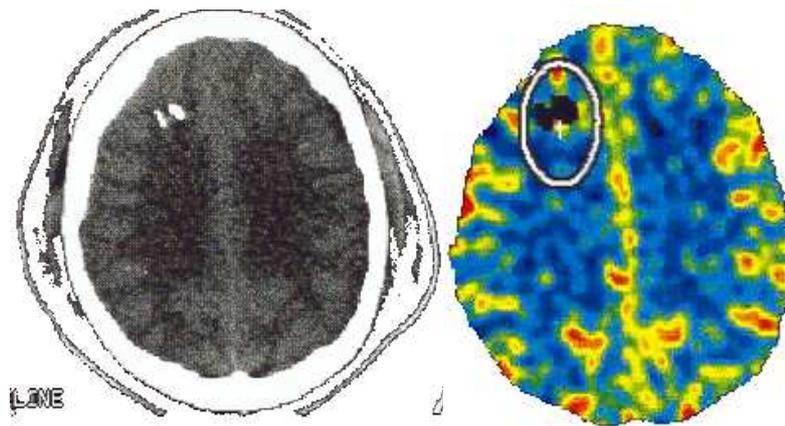


Abbildung 13: Ergebnisdarstellung einer Xe-CT Untersuchung (rechts) mit korrespondierendem nativen CT-Bild (links). Im CT-Bild sind die Neurotrend[®]-Sonde und der Ventrikelkatheter zur ICP-Messung im rechten Seitenventrikel sichtbar. Die Sonde zur Microdialysemessung ist in diesem Scan nicht dargestellt. Die „Region of Interest“ (ROI) der CBF-Kalkulation ist mit einem Kreis rechts markiert.

4.8.5 Datenerfassung und Statistik

Sämtliche klinisch erhobenen Parameter (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, ICP, CPP, Körpertemperatur) wurden vom bettseitigen Patientenmonitor eines jeden Patienten in einer zentralen Datenstation (VAX-Mainframe Computer, Neurocore, Medical College of Virginia Database) gespeichert. Die Daten der cerebralen Oxygenierung (Neurotrend-System) wurden zunächst durch einen separaten Computer erfasst (Apple Computers, Cupertino, CA, USA) und im Rahmen der Datenauswertung zeitsynchron in die Datentabelle aufgenommen. Alle diskontinuierlich erhobenen Ergebnisse (z. B. Analyseergebnisse der cerebralen Microdialyse, klinische Ereignisse, Beginn und Ende milder Hypothermie, etc.) sowie das Outcome 3 Monate nach Verlegung von der Intensivstation anhand des Glasgow-Outcome-Score (GOS-3) sind nachträglich und zeitlich zugeordnet in das gemeinsame Datenblatt eines jeden Patienten aufgenommen worden.

Die deskriptive Darstellung der erhobenen Messwerte erfolgte zunächst als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD). Die weitere detaillierte Verlaufsanalyse wurde auf Basis der aktuellen Hirngewebetemperatur T_{br} sowie der Temperaturdifferenz zwischen der Messung im Hirngewebe und der rektalen Messung durchgeführt ($\Delta T_{br-rect}$).

Als Temperaturkorridore in Bezug auf die Hirngewebetemperatur wurden definiert:

- *Normothermie*: T_{br} zwischen 36°C und $37,5^{\circ}\text{C}$
- *Hyperthermie*: $T_{br} > 37,5^{\circ}\text{C}$
- *Milde Hypothermie*: $T_{br} < 36^{\circ}\text{C}$ infolge aktiver Kühlmaßnahme
- *Spontane Hypothermie*: $T_{br} < 36^{\circ}\text{C}$ ohne aktive Kühlmaßnahme oder als Folge eines operativen Eingriffs

In Bezug auf die Temperaturdifferenz zwischen der Messung im Hirngewebe und der rektalen Messung erfolgte die Einteilung nach positiver oder negativer Temperaturdifferenz ($\Delta T_{br-rect}$).

Die Datenanalyse wurde unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware StatView® (StatView, Abacus Concepts, Berkeley, Ca, USA) durchgeführt.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Temperaturmessung im Hirngewebe und anderen kontinuierlich erhobenen Parametern wurde durch eine einfache Regressionsanalyse ermittelt. Zum Vergleich der Mittelwerte basierend auf den jeweiligen Analysegruppen dienten die univariate Varianzanalyse (ANOVA) und Fisher's PLSD-Test. Unterschiede zwischen den Mittelwerten mit einem p-Wert $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

5.1 Tierexperiment

Die Ausgangswerte (Baseline) vor Beginn der kontrollierten Reduktion des cerebralen Perfusionsdruckes (Autoregulationstest) betragen für den cerebralen Perfusionsdruck CPP $84,0 \pm 0,7$ mmHg und für den intrakraniellen Druck ICP $11,0 \pm 0,2$ mmHg. Die Parameter der Bluthomöostase lagen allesamt im Normbereich (Tabelle 1). Während der Baseline betrug der mittlere arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) $148 \pm 1,7$ mmHg ($19,7 \pm 0,2$ kPa), der p_aCO_2 $48 \pm 0,6$ mmHg ($6,3 \pm 0,08$ kPa) sowie der pH im arteriellen Blut $7,374 \pm 0,005$. Die jeweiligen Veränderungen während der kontrollierten Änderung des Perfusionsdruckes sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die mittlere arterielle Bluttemperatur aller 9 Schweine während der Stabilisierungsphase betrug $37,98 \pm 0,34$ °C und die Temperatur im Hirngewebe $38,05 \pm 0,28$ °C. Daraus ergab sich eine mittlere Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut T_{br-art} von $0,07 \pm 0,07$ °C. Unmittelbar vor Beginn des Autoregulationstests betrug die Temperatur im arteriellen Blut $38,58 \pm 0,02$ °C und im Hirngewebe $38,57 \pm 0,12$ °C. Somit war die mittlere Temperaturdifferenz zu diesem Zeitpunkt negativ mit $-0,01 \pm 0,07$ °C.

Tabelle 1: Parameter der Bluthomöostase.

	Baseline	CPP-Reduktion
etCO₂ [mmHg]	$44 \pm 0,7$	$46 \pm 3,3$
pH_a [mmHg]	$7,374 \pm 0,005$	$7,321 \pm 0,025$
p_aCO₂ [mmHg]	$48 \pm 0,6$	$47,5 \pm 5,3$
p_aO₂ [mmHg]	$148 \pm 1,7$	$147 \pm 16,9$

5.1.1 CPP / rCBF

Der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) lag für alle 9 Schweine während der Baseline zwischen 30 ml/100g/min und 36 ml/100g/min. Daraus ergab sich ein statistischer Mittelwert von $34 \pm 1,5$ ml/100g/min. Die niedrige Korrelation zwischen CPP und rCBF ($R^2 = 0,257$) ist Ausdruck der intakten cerebralen Autoregulation während der Stabilisierungsphase. Die graphische Darstellung (Abbildung 14) zeigt einen Breakpoint im Kurvenverlauf bei einem CPP von 60 mmHg. Dieser führt zu einer Zunahme der Abhängigkeit beider Parameter mit

einem R^2 von 0,916 ab einem CPP unter 60mmHg. Dies entspricht einem regionalen cerebralen Blutfluss von 33ml/100g/min.

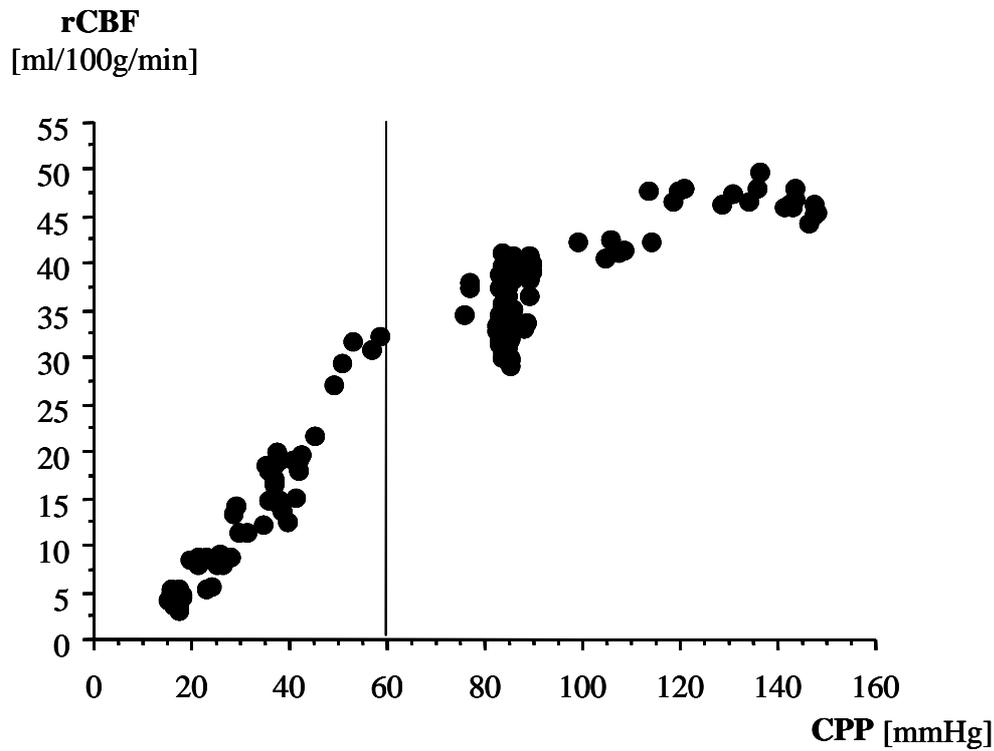


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen cerebralem Perfusionsdruck (CPP) und regionalem cerebralen Blutfluss (rCBF). Bei einem CPP von 60mmHg ist die untere Autoregulationsschwelle gekennzeichnet.

5.1.2 Hirngewebetemperatur und Temperaturdifferenz ΔT_{br-art}

Die mittleren Temperaturdifferenzen ΔT_{br-art} in Bezug auf die einzelnen CPP-Perioden sind in Abbildung 15 dargestellt. Mit fallendem CPP ist eine signifikante Vergrößerung der Temperaturdifferenz zu erkennen.

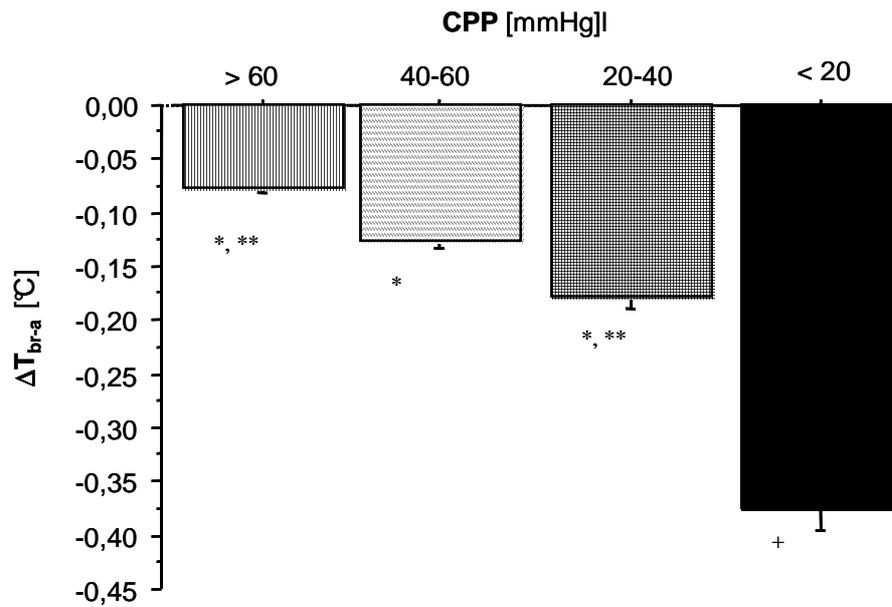


Abbildung 15: Mittlere Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut während definierter CPP-Bereiche. Eine statistische Signifikanz bestand vs. CPP >60 (* $p < 0,0001$), vs. CPP 40-60 (** $p < 0,0005$) und vs. CPP 40-60 (+ $p < 0,0001$).

Der direkte Zusammenhang zwischen der Temperatur im arteriellen Blut T_{art} und im Hirngewebe T_{br} wird mit $R^2 = 0,957$ angegeben. Die weiterführende Analyse auf Basis der Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut ΔT_{br-art} offenbart eine nicht-lineare Beziehung zwischen dem CPP und dem regionalen cerebralen Blutfluss (Abbildung 16 oben). Im Gegensatz zur klassischen Autoregulationskurve (Abbildung 14) sind hier 2 Breakpoints für ΔT_{br-art} erkennbar. Bei einem CPP von 40mmHg (rCBF 20ml/100g/min) beträgt die dazugehörige Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-art} -0,18 \pm 0,06^\circ\text{C}$ ($R^2=0,696$), bei einem CPP von 20mmHg (rCBF 10 ml/100g/min) erhöht sich die negative Temperaturdifferenz auf $-0,40 \pm 0,14^\circ\text{C}$ mit einem Maximum von $-0,88^\circ\text{C}$ ($R^2=0,11$) (Abbildung 16).

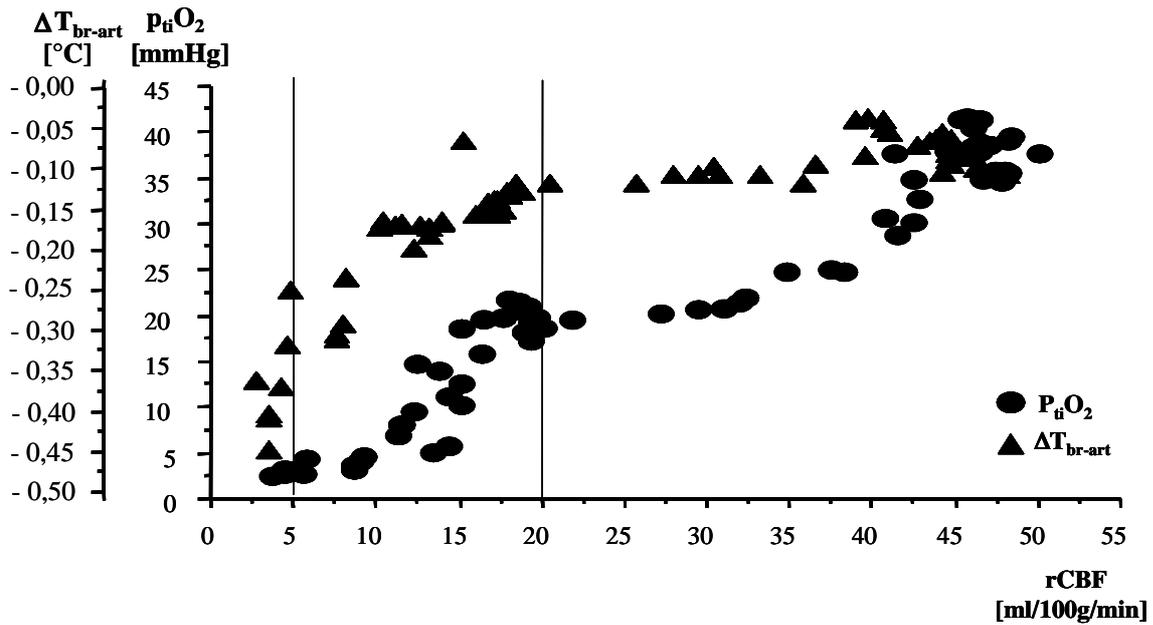
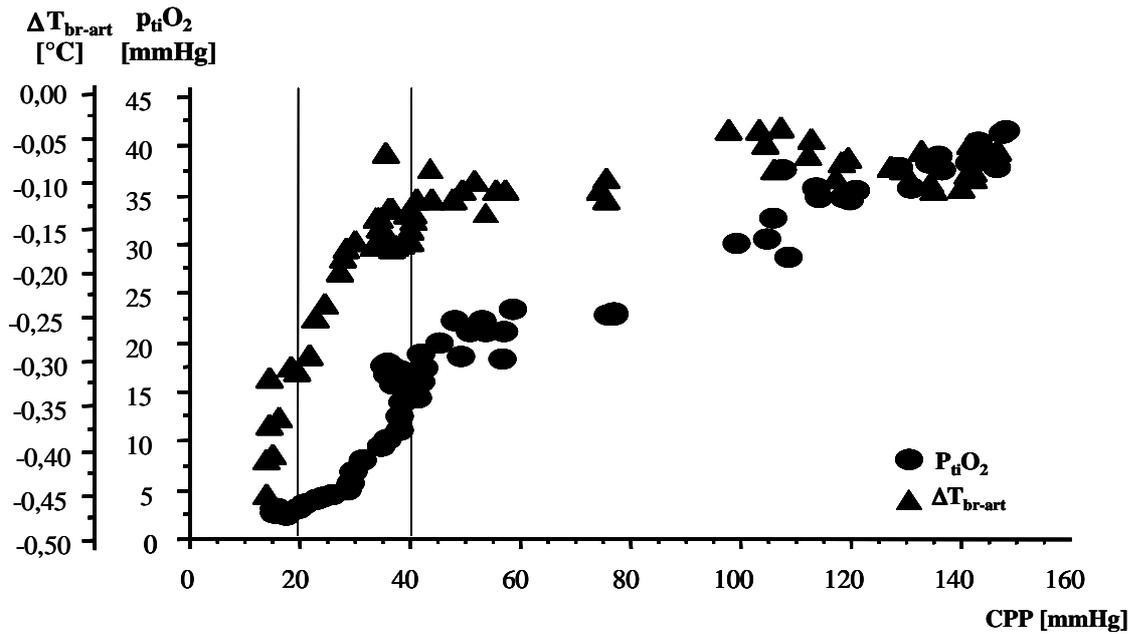


Abbildung 16: Nicht-linearer Zusammenhang zwischen Hirngewebesauerstoffpartialdruck ($p_{ti}O_2$) bzw. der Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut (ΔT_{br-art}) und dem cerebralen Perfusionsdruck CPP bzw. regionalem cerebralem Blutfluss rCBF (unten). Der Verlauf der Kurven von $p_{ti}O_2$ und ΔT_{br-art} auf Basis des CPP oder rCBF ist nahezu identisch. Die senkrechten Linien markieren relevante Veränderungen in Bezug auf den CPP und den rCBF und charakterisieren das unterschiedliche Ausmaß einer gestörten Autoregulation.

5.1.3 Hirngewebeoxygenierung $p_{ti}O_2$

Während der Baseline betrug der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe $19 \pm 0,4\text{mmHg}$. Die Analyse des Zusammenhanges zwischen CPP- $p_{ti}O_2$ als auch rCBF- $p_{ti}O_2$ ergab einen signifikanten Abfall des Sauerstoffpartialdrucks ab einem CPP von 40mmHg ($R^2=0,845$). Dies entspricht einem korrespondierenden $p_{ti}O_2$ -Wert von ca. $17,5\text{mmHg}$. Eine weitere signifikante Reduktion findet sich ab einem CPP unterhalb von 20mmHg ($R^2=0,276$), hier beträgt der korrespondierende $p_{ti}O_2$ weniger als 4mmHg (Abbildung 16).

Der Zusammenhang zwischen $p_{ti}O_2$ und dem regionalen cerebralen Blutfluss rCBF stellt sich ähnlich dar. Hier kommt es zu einer Reduktion des $p_{ti}O_2$ ab einem rCBF von $20\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ($R^2=0,821$). Hier besteht eine Analogie zu einem CPP von 40mmHg und einem $p_{ti}O_2$ von $17,5\text{mmHg}$. Ein weiterer Abfall des $p_{ti}O_2$ ist ab einem regionalen cerebralen Blutfluss von $10\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ($R^2=0,250$, Abbildung 16) zu verzeichnen. Dies entspricht einem rCBF von $10\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$.

Analog stellen sich die Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ($p_{ti}O_2$) zur kalkulierten Temperaturdifferenz ΔT_{br-art} dar (Abbildung 17). Dieser sigmoidale Kurvenverlauf ist zunächst charakterisiert durch eine Heterogenität des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe mit einem $p_{ti}O_2$ zwischen $15\text{-}25\text{mmHg}$ mit einer ΔT_{br-art} oberhalb von $-0,13^\circ\text{C}$ und einem CPP $>40\text{mmHg}$ (intakte Autoregulation). Bei einer ΔT_{br-art} von $-0,13^\circ\text{C}$ beginnend bis zu einer ΔT_{br-art} von $-0,30^\circ\text{C}$ (entspricht einem CPP von $40\text{-}20\text{mmHg}$) fällt der $p_{ti}O_2$ nahezu linear um dann ab einer Temperaturdifferenz unterhalb von $-0,30^\circ\text{C}$ erneut bis auf $p_{ti}O_2$ -Werte von 0mmHg abzufallen. Dieser Bereich entspricht einem CPP von höchstens 20mmHg .

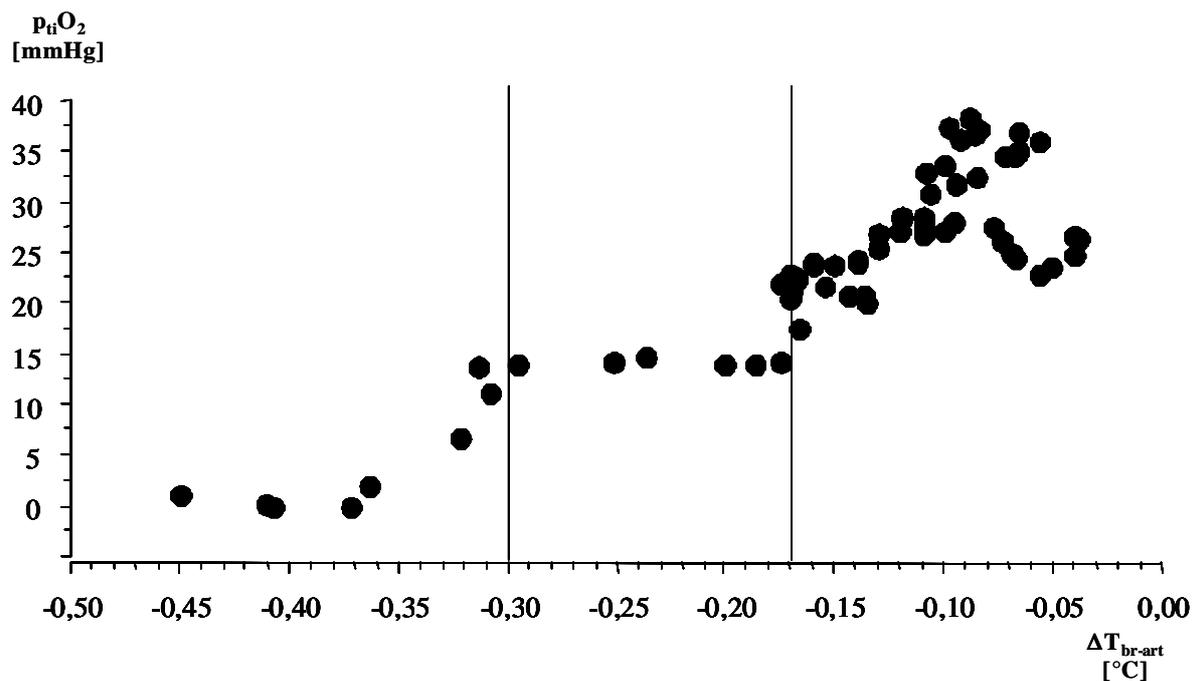


Abbildung 17: Nicht-linearer Zusammenhang zwischen der Temperaturdifferenz von Hirngewebe und arteriellem Blut ($\Delta T_{\text{br-art}}$) und des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ($p_{\text{t}}\text{O}_2$). Es zeigen die senkrechten Linien signifikante Veränderungen des Kurvenverlaufs von $p_{\text{t}}\text{O}_2$ bei einer $\Delta T_{\text{br-art}}$ von $-0,17^\circ\text{C}$, korrespondiert mit einem CPP von 40mmHg, und einem weiteren Abfall der $p_{\text{t}}\text{O}_2$ bei $\Delta T_{\text{br-art}}$ $-0,30^\circ\text{C}$ und einem dazugehörigen CPP unter 20mmHg.

5.1.4 Parameter des Hirngewebemetabolismus

Die Glucosekonzentration im extrazellulären Microdialysat betrug für die Baseline $0,71 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$ und $1,1 \pm 0,47 \text{ mmol/l}$ während der CPP-Reduktion bis 40mmHg (n.s.). Einen signifikanten Abfall auf $0,217 \pm 0,518 \text{ mmol/l}$ findet sich dagegen unterhalb eines CPP von 40mmHg ($p < 0,0001$).

Die extrazelluläre Laktatkonzentration betrug während der Baseline $1,250 \pm 0,8 \text{ mmol/l}$. Die kontrollierte CPP-Verringerung führte zu einem signifikanten Anstieg von Laktat ab einem CPP $< 20 \text{ mmHg}$ ($2,38 \pm 0,697 \text{ mmol/l}$, +90%; $p < 0,0001$).

Gleichsam verringerte sich die Pyruvatkonzentration während der kontrollierten Hypotension von $72,0 \pm 17,8 \mu\text{mol/l}$ auf $40,9 \pm 20,5 \mu\text{mol/l}$, -43,2%; $p < 0,0001$). Die kalkulierte Laktat/Pyruvat-Ratio stieg von $18,0 \pm 12,0$ (Baseline) bis auf $84,0 \pm 59,0$ ($p < 0,0001$) bei einem CPP unterhalb von 20mmHg.

Glycerol als potentieller Marker eines Phospholipidabbaus der Zellmembran blieb weitgehend konstant während der kontrollierten Hypotension (Baseline: $35,2 \pm 27,5 \mu\text{mol/l}$ vs. CPP $< 20 \text{ mmHg}$: $43,0 \pm 29,7 \mu\text{mol/l}$ n.s.). Weitere Details zum Verlauf der metabolischen Parameter im extrazellulären Hirngewebe sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: Mittelwerte der metabolischen Parameter während verschiedener CPP-Phasen im extrazellulären Hirngewebe sowie als systemische Referenz im subkutanen Gewebe

	Baseline	Kontrollierte CPP-Senkung		
		CPP >40mmHg	CPP 40-20mmHg	CPP <20mmHg
<i>Hirngewebe</i>				
Glucose [mmol/l]	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	1,1 ± 0,5	0,2 ± 0,5 ^{+++,*,**}
Laktat [mmol/l]	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,8	2,3 ± 0,7 ^{***,+,++}
Pyruvat [µmol/l]	72,0 ± 17,8	86,1 ± 16,6 ⁺⁺⁺	69,4 ± 31,3 ⁺⁺	40,9 ± 20,5 ^{***,**,++}
Laktat/Pyruvat-Ratio	18,0 ± 12,0	18,0 ± 10,0	30,0 ± 31,0	84,0 ± 59,0 ^{***,**,*}
Glycerol [µmol/l]	35,2 ± 27,5	29,7 ± 22,8	28,3 ± 25,8	43,0 ± 29,7
<i>subcutan</i>				
Glucose [mmol/l]	2,9 ± 1,2	3,1 ± 1,7	3,8 ± 2,1	2,2 ± 1,9 ⁺
Laktat [mmol/l]	1,80 ± 1,01	1,6 ± 0,7	2,7 ± 1,4 ^{+++,*}	3,0 ± 1,6 ^{+++,*}
Pyruvat [µmol/l]	166,5 ± 57,6	179,3 ± 40,6	229,3 ± 86,1 ⁺⁺⁺	170,4 ± 89,9 ⁺⁺⁺
Laktat/Pyruvat-Ratio	12 ± 5	9 ± 3	13 ± 3	21 ± 15 ^{+++,,+,+}
Glycerol [µmol/l]	75,4 ± 24,3	72 ± 35,5	68,8 ± 31,6	178,8 ± 51,8 ^{***,**,*}

* p<0,0001 vs. CPP 40-20mmHg

+ p<0,05 vs. CPP 40-20mmHg

** p<0,0001 vs. CPP >40mmHg

++ p<0,05 vs CPP >40mmHg

*** p<0,0001 vs. Baseline

+++ p<0,05 vs. Baseline

5.2 Klinische Studie

58 Patienten konnten nach Prüfung der Einschlusskriterien und schriftlicher Einwilligung der Angehörigen in die Studie eingeschlossen werden. Die demographischen Daten der Patienten sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede fanden sich zwischen den Patienten mit und ohne milde Hypothermie für den initialen Glasgow-Coma-Score und dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Während der gesamten Überwachungszeit von 2442 Stunden bei Patienten mit milder Hypothermie konnte über einen Zeitraum von 1070 Stunden (44%) die Zieltemperatur von $<36^{\circ}\text{C}$ erreicht werden. Insgesamt 928 Stunden (38%) der Zeit waren die Patienten hypertherm ($>37,5^{\circ}\text{C}$) bzw. 444 Stunden (18%) normotherm.

Tabelle 3: Demographische Daten ($p<0,05$)

	Milde Hypothermie	
	Nein	Ja
Patientenanzahl	25 (7)	33
Initialer Glasgow Coma Score	4 ± 2	6 ± 2
Start Monitoring nach Trauma [h]	$12,6 \pm 7$	$9,7 \pm 4,7$
Durchgeführte Kraniotomie	22	19
Diagnose:		
Subduralhämatom	14	11
Epiduralhämatom	4	3
Traumatische SAB	4	10
Diffuse axonale Verletzung	6	10
Kontusionsblutungen	5	8
Initiale T_{rect} [$^{\circ}\text{C}$]	$36,5 \pm 1,0$ ($35,0 \pm 0,8$ *)	$37,4 \pm 0,6$
Initiale T_{br} [$^{\circ}\text{C}$]	$36,3 \pm 0,5$ ($34,4 \pm 1,5$ *)	$37,6 \pm 0,5$
Initialer ICP [mmHg]	14 ± 9 (20 ± 9 *)	15 ± 4
Initialer CPP [mmHg]	81 ± 14 69 ± 20 *	80 ± 13

5.3 Körpertemperatur T_{rect} und Hirngewebetemperatur T_{br}

Die Hirngewebetemperatur war initial signifikant geringer bei Patienten mit einem GCS zwischen 3-4 ($37,1 \pm 2,1^\circ\text{C}$) im Vergleich zu Patienten mit einem GCS von >7 ($38,2 \pm 1,2^\circ\text{C}$; $p < 0,05$) innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn des multimodalen Monitorings. Bei Patienten mit einem GCS von 5-6 betrug die mittlere Hirngewebetemperatur T_{br} $37,7 \pm 1,0^\circ\text{C}$. Es gab keine signifikanten Unterschiede von T_{br} in Bezug auf die Art der neuronalen Schädigung.

Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen der gemessenen rektalen Körpertemperatur T_{rect} und der Temperatur im Hirngewebe T_{br} von $R^2 = 0,707$ aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abbildung 18). Allerdings ist bereits in der Abbildung 18 erkennbar, dass es Messwertepaare gibt, die auf eine erhöhte Differenz beider Temperaturen hinweisen (rot markiert, Abbildung 18)

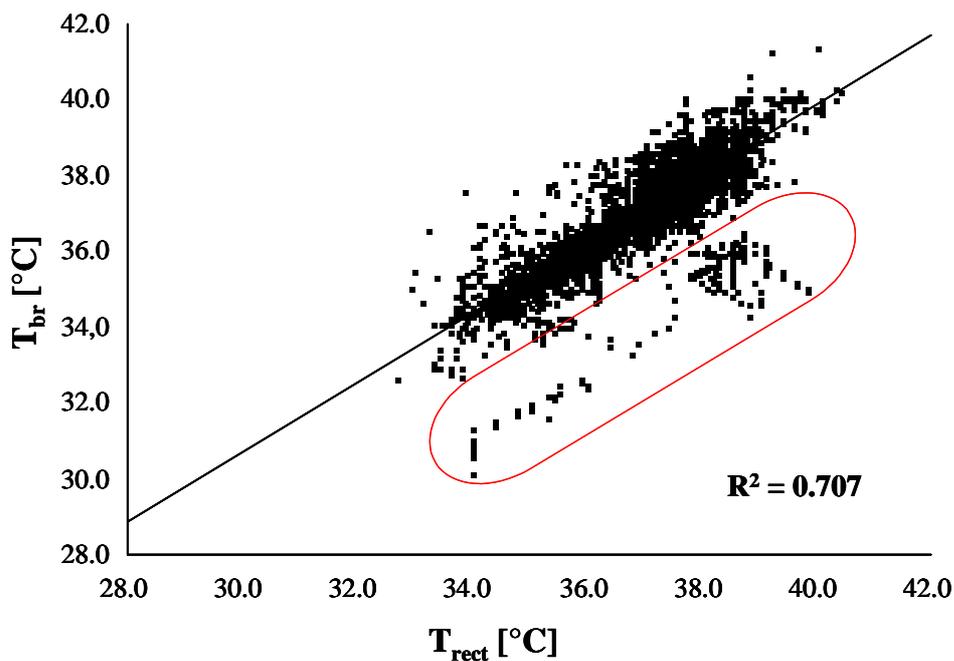


Abbildung 18: Linearer Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur (T_{rect}) und der Temperatur im Hirngewebe (T_{br}) aller gemessenen Wertepaare der 58 Patienten. Das adjustierte Bestimmtheitsmaß R^2 wird mit 0,707 angegeben. Auffällig sind Wertepaare, die zu einer erhöhten Temperaturdifferenz zwischen beiden Messorten führen (rot markiert).

Aus diesem Grund erfolgte eine spezielle Analyse auf Grundlage der definierten Temperaturbereiche. Hier ist erkennbar, dass es insbesondere bei einer Temperatur unter 36°C zu einer Verringerung des Korrelationskoeffizienten und somit des Zusammenhanges zwischen T_{rect} und T_{br} mit Zunahme der Temperaturdifferenz kommt. Patienten mit spontaner Hypothermie wiesen mit $-0,8 \pm 1,4^\circ\text{C}$ die größte Temperaturdifferenz und demzufolge auch

geringste Korrelation (0,443) zwischen beiden gemessenen Temperaturen auf (Tabelle 4, Abbildung 19).

Tabelle 4: Analyse des Zusammenhanges zwischen rektaler Körpertemperatur und Hirngewebetemperatur auf Basis verschiedener Temperaturbereiche

	T_{br} [°C] *	T_{rect} [°C] *	T_{br}/T_{rect} Korrelations- koeffizient**
Normothermie (n= 2525)	36,9 ± 0,4	36,9 ± 0,6	0,698
Hyperthermie (n= 3979)	38,2 ± 0,5	37,9 ± 0,5	0,595
Milde Hypothermie (n= 1072)	35,3 ± 0,5	35,5 ± 1,0	0,431
Spontane Hypothermie (n= 145)	34,4 ± 1,5	35,0 ± 0,8	0,443

* statistische Signifikanz zwischen allen Temperaturperioden ($p < 0,0001$)

** statistische Signifikanz innerhalb der Temperaturperiode ($p < 0,0001$)

T_{br} = Hirngewebetemperatur

T_{rect} = rektale Körpertemperatur

$\Delta T_{br-rect}$ = Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe T_{br} und rektaler T_{rect}

n = Anzahl der analysierten Wertepaare innerhalb einer analysierter Temperaturperiode

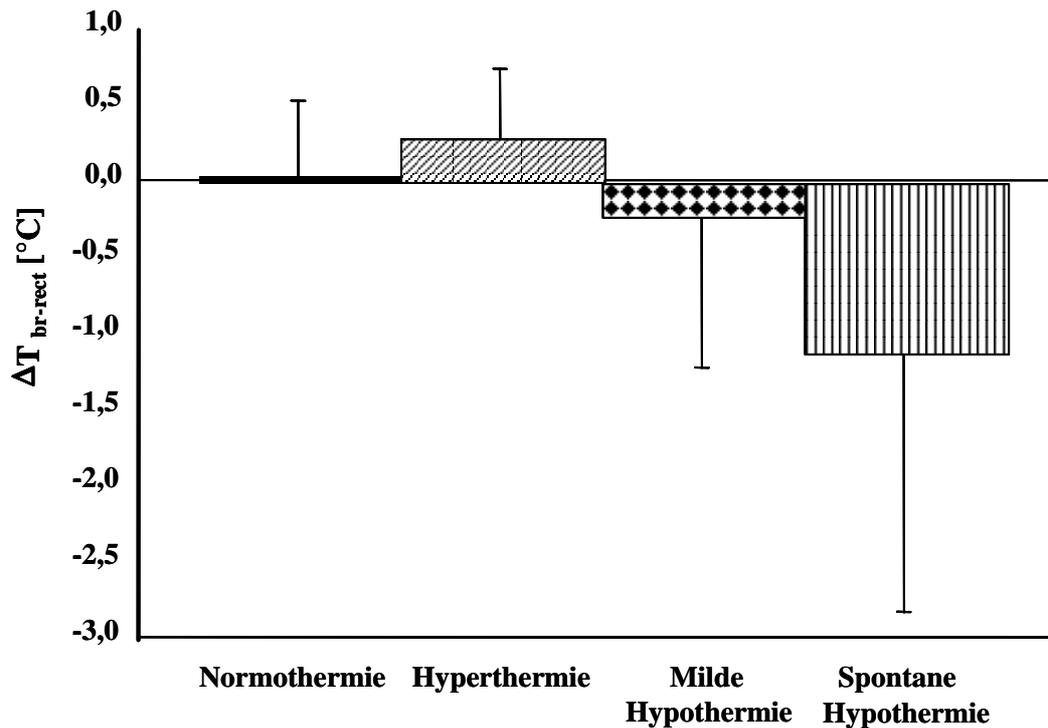


Abbildung 19: Graphische Charakteristik der Temperaturdifferenzen ($\Delta T_{br-rect}$). Die Differenzen aller vier Untersuchungsperioden (Normothermie 36,0-37,5°C, Hyperthermie >37,5°C, milde Hypothermie <36°C durch aktive Kühlmaßnahmen, spontane Hypothermie <36°C ohne aktive Kühlmaßnahmen) waren untereinander statistisch signifikant verschieden ($p < 0,0001$).

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Trauma lag bei 7 Patienten die Hirngewebetemperatur T_{br} unter 36°C mit einer mittleren $\Delta T_{br-rect}$ von $-0,7 \pm 1,5^\circ\text{C}$, 39 Patienten (67%) zeigten eine T_{br} über 37,5°C mit einer Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ von $0,4 \pm 0,6^\circ\text{C}$. Die $\Delta T_{br-rect}$ der verbleibenden 12 Patienten mit Normothermie betrug $0,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

Nach erfolgtem operativen Eingriff zeigten 6 Patienten eine Hirngewebetemperatur unter 36°C ($34,5 \pm 1,7^\circ\text{C}$), eine rektale Körpertemperatur von $36,3 \pm 1,9^\circ\text{C}$ sowie eine Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ von $-1,8 \pm 2,0^\circ\text{C}$. Bei vier dieser Patienten stieg die Hirngewebetemperatur $\geq 36^\circ\text{C}$ innerhalb $3,8 \pm 0,7$ Stunden nach der Operation, wobei die rektale Körpertemperatur erst nach $5,5 \pm 2,5$ Stunden die Normothermie erreichte. Bei den beiden verbleibenden Patienten blieb die Hirngewebetemperatur unter 36°C T_{br} ($33,4 \pm 2,0^\circ\text{C}$), wohingegen sich die rektale Temperatur normalisierte (Abbildung 20). Daraus ergab sich eine deutlich erhöhte Differenz zwischen beiden Temperaturen von $\Delta T_{br-rect} -3,6 \pm 0,6^\circ\text{C}$. Beide Patienten verstarben innerhalb der folgenden 24 Stunden.

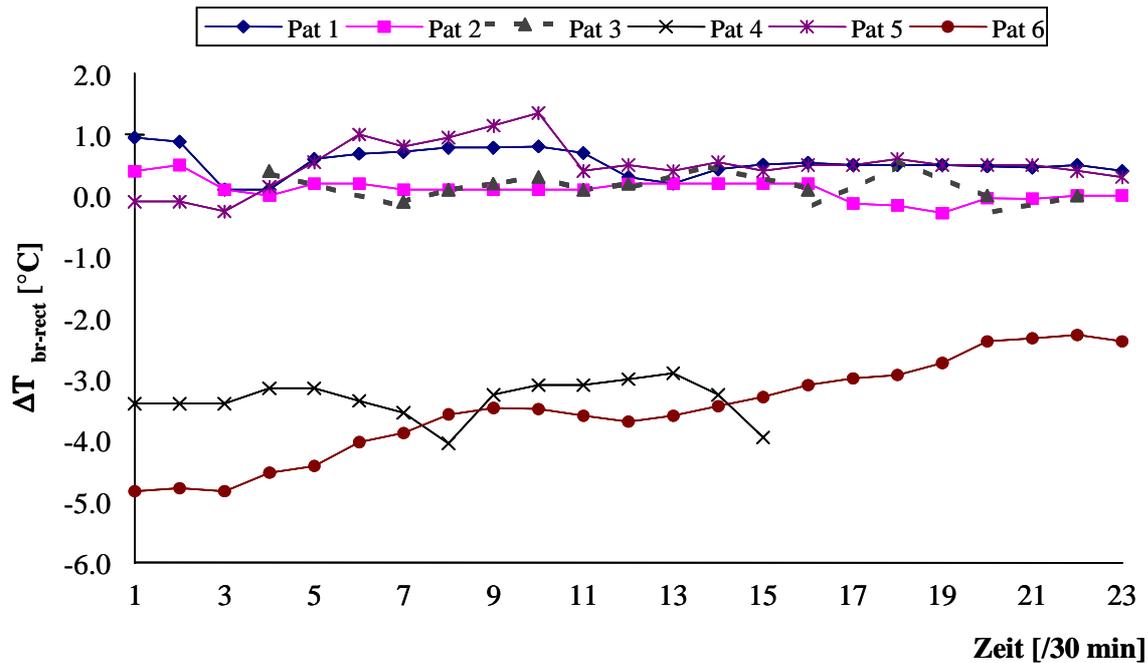


Abbildung 20: Zeitverlauf der gemessenen Hirngewebetemperatur der 6 Patienten mit einer $T_{br} < 36,0^{\circ}\text{C}$ nach Kraniotomie. Die Hirngewebetemperatur der Patienten 1- 4 normalisierte sich im Verlauf, bei den Patienten 5 und 6 persistierte die geringe T_{br} ($33,4^{\circ}\text{C} \pm 2,0$) mit resultierender negativer Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ ($\leq -2,9^{\circ}\text{C}$) aufgrund gestörter Temperaturregulation.

5.4 Zusammenhang von Hirngewebetemperatur T_{br} , ICP und CPP

Der mittlere Hirndruck unter Normothermie betrug $14 \pm 5\text{mmHg}$. Bei Patienten unter milder Hypothermie war der ICP erhöht im Vergleich zur Normothermie ($15 \pm 4\text{mmHg}$, $p < 0,05$). Die Patientenpopulation mit einer „spontanen Hypothermie“ war gegenüber den drei anderen Analysegruppen durch einen signifikant erhöhten ICP gekennzeichnet ($20 \pm 9\text{mmHg}$; $p < 0,0001$).

Der cerebrale Perfusionsdruck CPP betrug in der normothermen Gruppe $83 \pm 14\text{mmHg}$. Der höchste CPP wurde während milder Hypothermie ($88 \pm 17\text{mmHg}$, $p < 0,0001$) gesehen, wohingegen der niedrigste Perfusionsdruck während spontaner Hypothermie zu finden war ($69 \pm 20\text{mmHg}$, $p < 0,0001$). Die graphische Darstellung von ICP und CPP aller 4 Analysegruppen ist der Abbildung 21 zu entnehmen.

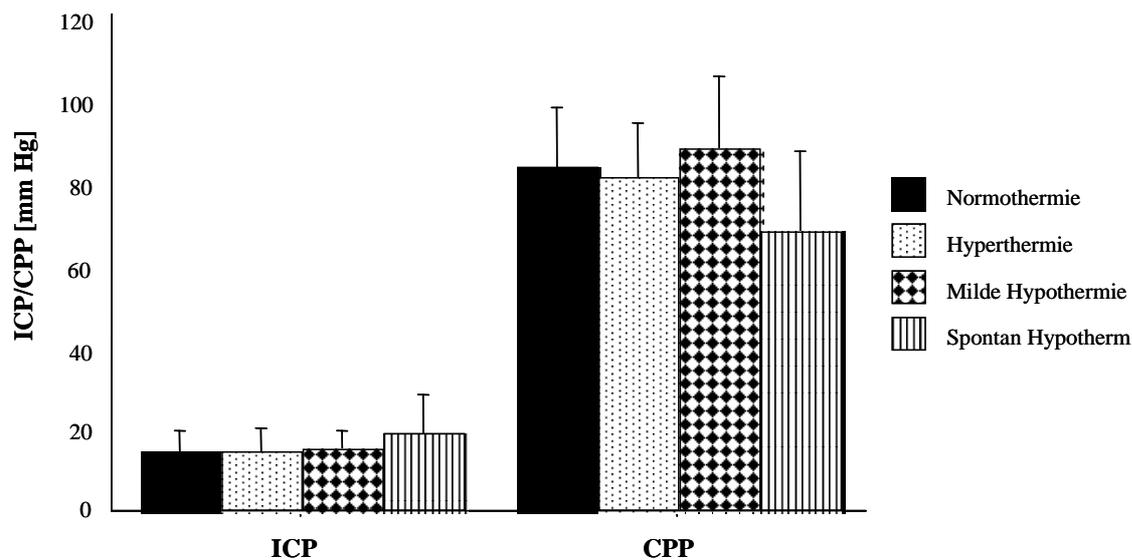


Abbildung 21: Intrakranieller Druck (ICP) und cerebraler Perfusionsdruck (CPP) für alle 4 Analysegruppen unter Einbeziehung aller Patienten. Der ICP und der CPP waren signifikant erhöht unter milder Hypothermie ($p < 0,05$) im Vergleich zur Normothermie bzw. Hyperthermie. Beim Auftreten einer spontanen Hypothermie war der ICP signifikant erhöht und der CPP signifikant erniedrigt im Vergleich zu den anderen Analysegruppen ($p < 0,05$).

5.4.1 Zusammenhang von Hirngewebetemperatur und cerebralem Blutfluss

56 CBF-Messungen an 41 Patienten wurden durchgeführt und analysiert. Die dem Untersuchungszeitpunkt zugrunde liegenden Temperaturen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Temperaturcharakteristik zum Zeitpunkt der Durchführung der cerebralen Blutflussmessung mittels Xenon-CT.

	Hyperthermie	Normothermie	Milde Hypothermie	Spontane Hypothermie
T_{br} [°C]	$38,3 \pm 0,7^*$	$36,9 \pm 0,4^*, \times, \diamond$	$35,2 \pm 0,3^*, \times$	$33,5 \pm 1,5^\dagger$
T_{rect} [°C]	$38,0 \pm 0,5^*, \blacktriangleright$	$36,7 \pm 0,5^*, \times, \blacktriangledown$	$35,0 \pm 0,6$	$35,1 \pm 0,6$
$\Delta T_{br-rect}$ [°C]	$0,5 \pm 0,3^*$	$0,2 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,1$	$-1,6 \pm 1,7 \diamond$

* $p < 0,0001$ vs. spontane Hypothermie

\times $p < 0,0001$ vs. Hyperthermie

\blacktriangleright $p < 0,0001$ vs. Normothermie

\dagger $p < 0,005$ vs. milde Hypothermie

\diamond $p < 0,0005$ vs. milde Hypothermie

\blacktriangledown $p < 0,0001$ vs. milde Hypothermie

Basierend auf der Hirngewebetemperatur zeigten Patienten mit einer spontanen T_{br} unter 36°C den niedrigsten cerebralen Blutfluss ($17,1 \pm 14,0\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$), wohingegen der rCBF bei Patienten mit einer milden Hypothermie $51,2 \pm 18,4\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ betrug.

Erfolgt eine weitere Differenzierung hinsichtlich spontaner Temperaturenniedrigung und milder Hypothermie, ist der regionale CBF bei Patienten mit einer negativen Differenz signifikant erniedrigt im Vergleich zu einer positiven $\Delta T_{br-rect}$ ($31,4 \pm 14,8\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ vs. $40,5 \pm 16,9\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $p < 0,05$) (Abbildung 22).

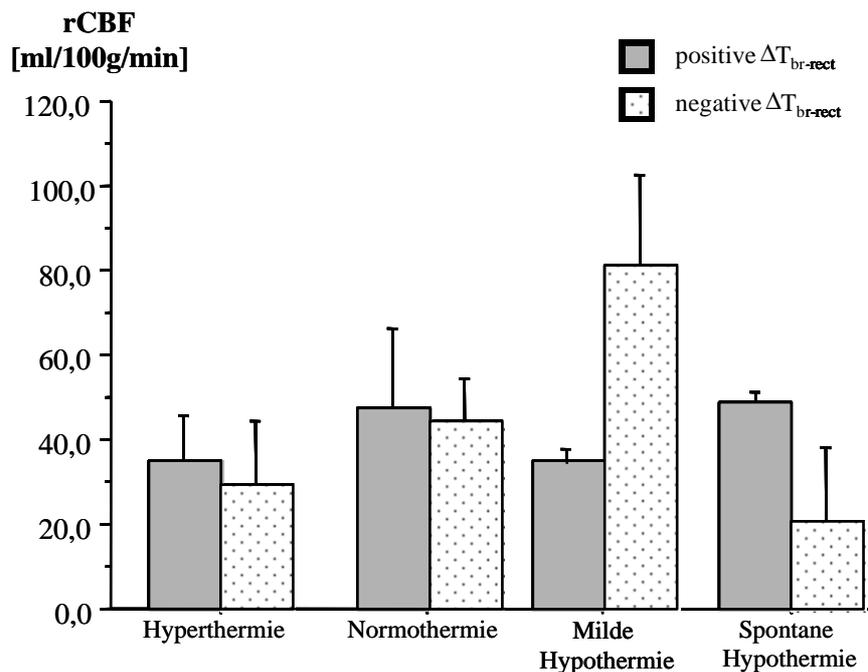


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen regionalem cerebralem Blutfluss (CBF), Hirngewebetemperatur (T_{br}) und Temperaturdifferenz

5.4.2 Hirngewebetemperatur und Parameter der cerebralen Oxygenierung

Patienten, bei denen eine milde Hypothermie als konservative ICP-Therapie nicht indiziert gewesen ist, zeigten einen signifikant höheren Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe ($37 \pm 21\text{mmHg}$) im Vergleich zu Patienten mit Notwendigkeit einer milden Hypothermie ($33 \pm 24\text{mmHg}$, $p < 0,0001$).

Milde Hypothermie führte zu einer signifikanten Reduktion des $p_{ti}\text{O}_2$ auf $30 \pm 22\text{mmHg}$ ($p < 0,05$, Abbildung 23). Nach Beendigung der kontrollierten Temperaturenniedrigung stieg der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe im Mittel auf $34 \pm 19\text{mmHg}$ (n.s.).

Der niedrigste $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ wurde bei Patienten mit einer spontanen Hypothermie gemessen ($25 \pm 33\text{mmHg}$).

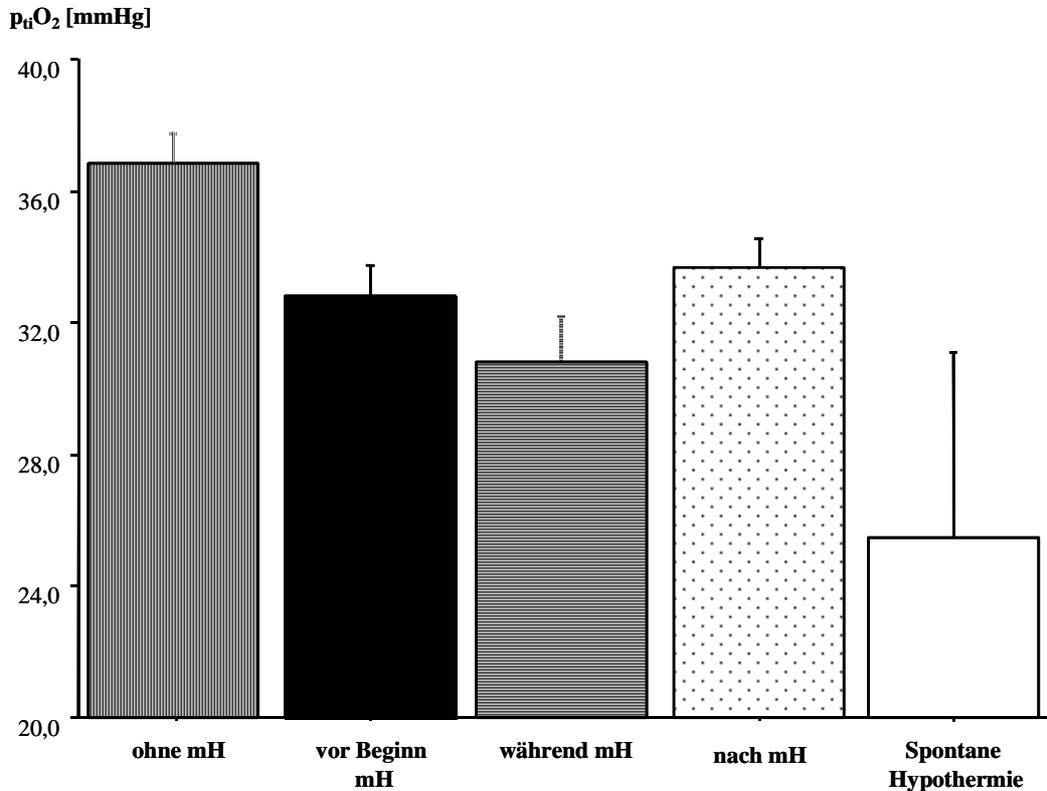


Abbildung 23: Darstellung des Hirngewebesauerstoffpartialdrucks ($p_{\text{ti}}\text{O}_2$) in Abhängigkeit einer durchgeführten milden Hypothermie (mH) und einer spontanen Hypothermie. Patienten ohne Notwendigkeit einer milden Hypothermie hatten einen signifikant höheren $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Wert im Vergleich zu den Patienten mit milder Hypothermie und spontaner Hypothermie ($p < 0,0001$). Therapeutische milde Hypothermie führte zu einer signifikanten Reduktion des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ vor und nach der Maßnahme. Patienten mit einer spontanen Hypothermie hatten den niedrigsten $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ ($p < 0,0001$).

Der Kohlendioxidpartialdruck im Hirngewebe $p_{\text{ti}}\text{CO}_2$ war signifikant verschieden in allen Gruppen (Abbildung 24). Insbesondere die Patienten mit spontan erniedrigter Körpertemperatur unter 36°C zeigten eine Akkumulation von CO_2 im Hirngewebe ($74 \pm 46\text{mmHg}$, $p < 0,0001$). Milde Hypothermie führte zu einer Reduktion des $p_{\text{ti}}\text{CO}_2$ von $46 \pm 8\text{mmHg}$ auf $40 \pm 4\text{mmHg}$ ($p < 0,0001$). Nach Beendigung der milden Hypothermie kam es erneut zu einem Anstieg auf $45 \pm 10\text{mmHg}$ ($p < 0,007$).

Erwartungsgemäß zeigte sich das Verhalten des pH-Wertes im Hirngewebe invers zum CO_2 -Partialdruck (Abbildung 24). Bei Patienten ohne milde Hypothermie betrug der pH $7,14 \pm 0,46$. Milde Hypothermie führte zu einem signifikanten Anstieg des pH_{ti} von $7,13 \pm 0,15$ auf

7,24 ± 0,10 (p<0,0001). Der signifikant niedrigste pH_{ti} im Vergleich zu den anderen Gruppen wurde bei den Patienten mit spontaner Hypothermie gemessen (6,78 ± 0,50, p <0,0001). Die Analyse des Zusammenhanges zwischen Temperaturdifferenz und pH_{ti} ergab keine signifikanten Unterschiede für die Parameter p_{ti}O₂, p_{ti}CO₂ und pH_{ti}.

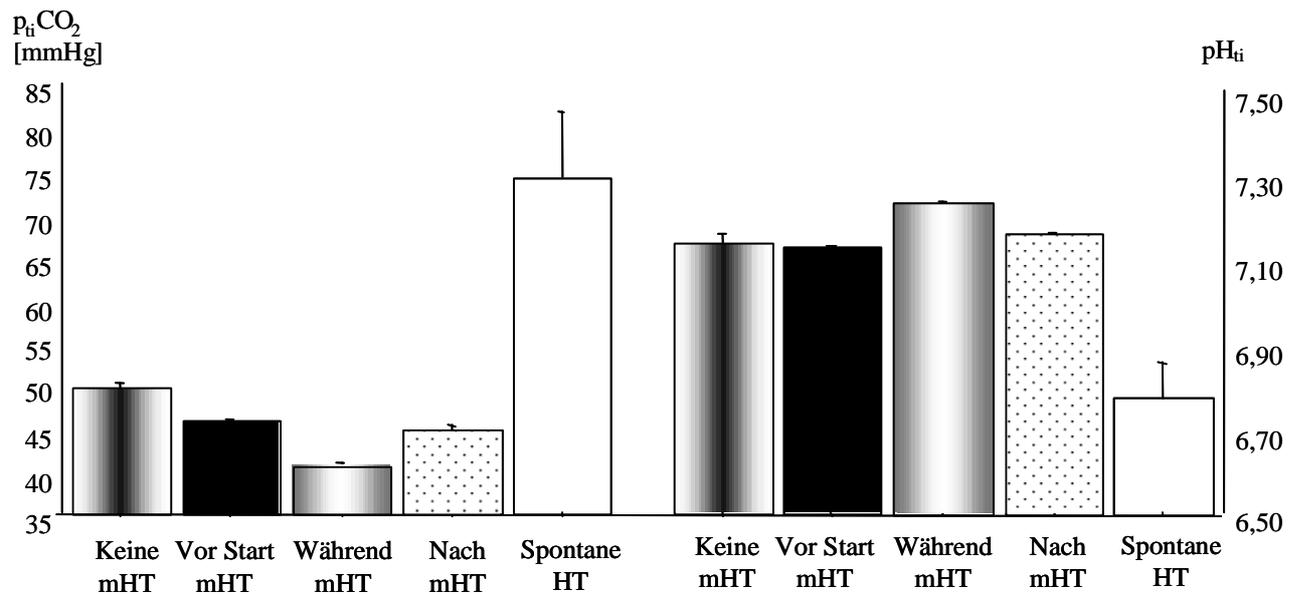


Abbildung 24: Darstellung des Kohlendioxidpartialdruckes p_{ti}CO₂ und des pH (pH_{ti}) im Hirngewebe für die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen. Milde Hypothermie führt zu einer signifikanten Reduktion des p_{ti}CO₂ sowie zu einem Anstieg des pH_{ti} (p<0,0001). Charakteristisch für die Patienten mit spontaner Hypothermie war eine Akkumulation von CO₂ im Hirngewebe mit einhergehender pH-Erniedrigung (p<0,0001).

5.4.3 Hirngewebemetabolismus

Bei insgesamt 48 Patienten (83%) konnte ein Microdialysekatheter platziert werden. Eine Übersicht der Mittelwerte für alle gemessenen Parameter ist in der Tabelle 6 dargestellt. Patienten ohne milde Hypothermie waren charakterisiert durch eine erniedrigte Glucose und ein erniedrigtes Laktat (p<0,0001) sowie ein erhöhtes Glutamat (p<0,05) im extrazellulären Hirngewebe im Vergleich zu den Patienten mit milder Hypothermie vor Beginn der kontrollierten Temperaturniedrigung.

Milde Hypothermie führte innerhalb der Gruppe zu einer Reduktion der Glucose- und der Laktatkonzentration im Microdialysat (p<0,0001), wobei die Veränderungen der Laktatkonzentration mit -65% deutlicher ausfällt als die Reduktion von Glucose mit -49% zum Ausgangswert. Nach Beendigung des aktiven Kühlens kam es wieder zu einem Anstieg

der Konzentrationen beider Parameter, diese erreichten jedoch nicht die Ausgangswerte vor Beginn der milden Hypothermie. Des Weiteren konnten eine signifikant geringere Aspartatkonzentration ($p < 0,05$) sowie ein tendenziell verringertes Glutamat im extrazellulären Hirngewebe als Folge milder Hypothermie gemessen werden.

Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit spontaner Hypothermie zu einer signifikanten Akkumulation von Laktat bzw. Freisetzung von Glutamat ($p < 0,0001$).

Die zusätzliche Analyse auf Basis der $\Delta T_{\text{br-rect}}$ ergab insbesondere für die Patienten mit einer spontanen Hirngewebetemperatur unter 36°C sowie einer negativen $\Delta T_{\text{br-rect}}$ die höchsten Konzentrationen für Glutamat, Aspartat und Laktat. Im Gegensatz dazu, wiesen die Laktat-, Aspartat- und Glutamatkonzentrationen von Patienten mit positiver Temperaturdifferenz keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 6: Mittlere Konzentrationen von Glucose, Laktat und der exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat in Abhängigkeit der Durchführung einer milden Hypothermie und für die Patienten mit spontaner Hypothermie und entsprechender Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ (positive oder negative Differenz).

Gruppe	$\Delta T_{br-rect}$ [°C]	Glucose [$\mu\text{mol/l}$]	Laktat [$\mu\text{mol/l}$]	Glutamat [$\mu\text{mol/l}$]	Aspartat [$\mu\text{mol/l}$]
Keine milde Hypothermie	Alle Patienten	252 ± 361	599 ± 696	8,9 ± 18,0	1,5 ± 2,4
Hypothermie	Positiv	256 ± 392	560 ± 710	5,9 ± 12,8	1,1 ± 2,1
	Negativ	208 ± 250	523 ± 468	11,9 ± 21,5 [†]	1,4 ± 2,1
Vor Beginn	Alle Patienten	596 ± 623 ⁺	834 ± 777 ⁺	5,0 ± 13,0 ⁺⁺	2,0 ± 4,3
Milder Hypothermie	Positiv	555 ± 598	870 ± 781	3,3 ± 4,7	2,2 ± 4,8
	Negativ	672 ± 586 ^{††}	741 ± 760	8,0 ± 22,1 [†]	1,4 ± 2,7
Milde Hypothermie	Alle Patienten	302 ± 343 [*]	289 ± 580 ^{*,+}	3,5 ± 6,2 ⁺⁺	1,2 ± 3,1 ^{**}
Hypothermie	Positiv	264 ± 355	330 ± 532	2,9 ± 12,8	0,8 ± 2,1
	Negativ	332 ± 333	257 ± 616	4,0 ± 7,1	1,6 ± 3,8
Nach Beendigung	Alle Patienten	448 ± 560 ^{**}	710 ± 470 ^{**,•}	3,3 ± 4,0 ⁺⁺	1,3 ± 2,8 ^{**}
milder Hypothermie	Positiv	467 ± 551	753 ± 449	3,3 ± 3,8	0,9 ± 2,2
	Negativ	396 ± 584	615 ± 517 ^{††}	3,5 ± 4,5	2,3 ± 3,9 ^{††}
Spontan Hypotherm	Alle Patienten	349 ± 270 ^{*,••}	1444 ± 1298 ^{**,+,•,••}	43,6±143,8 ^{*,++,•,••}	3,7 ± 5,5 ^{**:,++:•}
Hypotherm	Positiv	310 ± 384	433 ± 757	1,5 ± 0,9	0,7 ± 0,7
	Negativ	406 ± 236	1824 ± 1292 ^{††}	51,7 ± 156,2	4,2 ± 5,9

* p<0,0001 vs. "vor Beginn milder Hypothermie"

+ p<0,0001 vs. "keine milde Hypothermie"

• p<0,0001 vs. "milde Hypothermie"

•• p<0,0001 vs. "nach Beendigung milder Hypothermie"

† p<0,0005 vs. positive $\Delta T_{br-rect}$ (innerhalb der Gruppe)

** p<0,05 vs. "vor Beginn milder Hypothermie"

†† p<0,05 vs. "keine milde Hypothermie"

†† p<0,05 vs. positive $\Delta T_{br-rect}$

(zwischen den Gruppen)

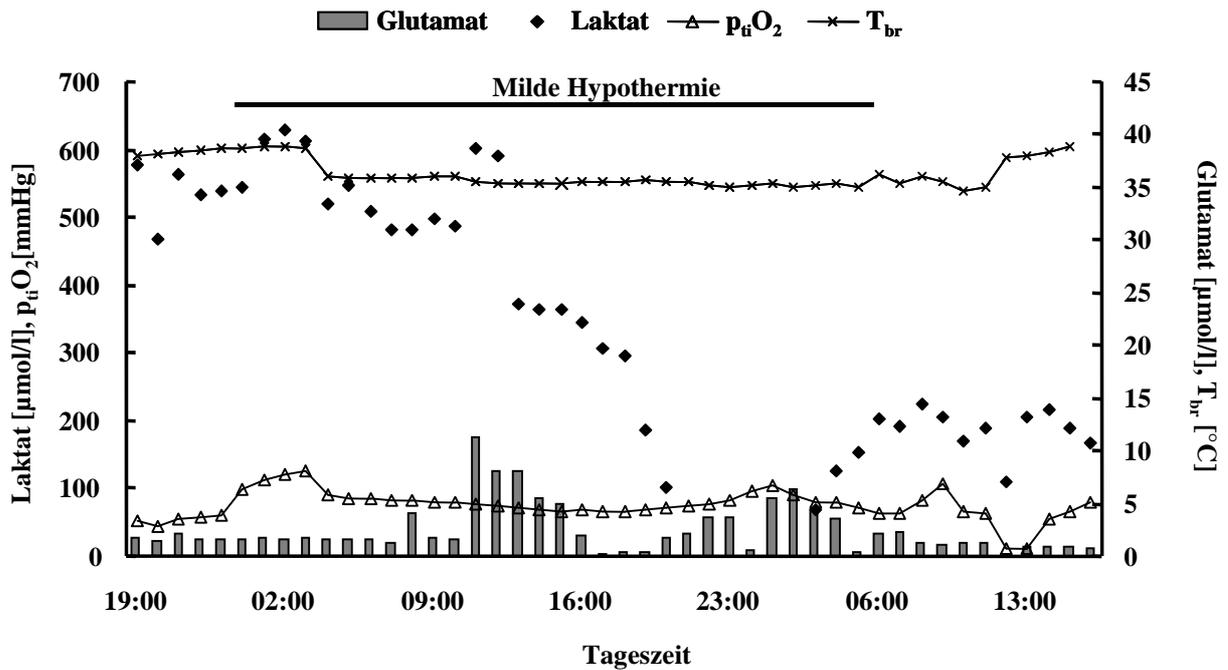


Abbildung 25: Exemplarische Darstellung des Effektes milder Hypothermie auf die Parameter Glutamat und Laktat, den Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe ($p_{ti}O_2$) sowie die Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und rektaler Körpertemperatur ($\Delta T_{br-rect}$). Milde Hypothermie führt zu einer signifikanten Verringerung des Laktats im extrazellulären Hirngewebe, wenngleich die Glutamatkonzentration nahezu unverändert bleibt.

5.4.4 Hirngewebetemperatur und Outcome

Bei 51 Patienten konnte das Outcome nach 3 Monaten festgestellt und analysiert werden. Insgesamt 11 Patienten wurden einem GOS 1-2 zugeordnet, wobei hier 7 Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach Trauma verstorben sind. Bei 18 Patienten war eine mäßige bis schwere Behinderung (GOS 3-4) vorhanden und bei 22 Patienten lagen minimale bis keine neurologischen Defizite (GOS 5) vor.

Die Temperaturcharakteristika für das jeweilige Patientenoutcome sind in der Tabelle 7 dargestellt. Patienten mit einer weitgehenden Restitutio (GOS 5) konnten bis auf eine spontane Hypothermie allen Temperaturkategorien zugeordnet werden. Patienten mit einer spontanen Hypothermie fanden sich mit einer mittleren Hirngewebetemperatur von $35,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$ in der Gruppe mit einer GOS 3-4 und mit einer mittleren Hirngewebetemperatur von $34,0 \pm 1,5^\circ\text{C}$ in der Gruppe mit einem schlechten Outcome nach 3 Monaten (GOS 1-2; Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammenhang der verschiedenen Temperaturgraduierungen auf Basis der Hirngewebetemperatur [°C] und dem Outcome 3 Monate nach Trauma unter Anwendung des Glasgow Outcome Scores

	Restitutio / minimale neurologische Defizite GOS 5*	Mäßige bis schwere Behinderung GOS 3-4*	Persistierend vegetative/ Verstorben GOS 1-2*
Normothermie	36,9 ± 0,5°C	36,9 ± 0,5°C	36,9 ± 0,4°C
Hyperthermie	38,2 ± 0,5°C **, ++,	38,1 ± 0,4°C ***	38,3 ± 0,5°C
Milde Hypothermie	35,4 ± 0,5°C ++	35,2 ± 0,5°C	35,3 ± 0,5°C
Spontane Hypothermie	n.a.	35,8 ± 0,1°C ++	34,0 ± 1,5°C

* p<0,0001 zwischen allen Temperaturperioden innerhalb einer Outcomezuordnung

** p<0,0001 vs. GOS 3-4 *** p<0,0001 vs. GOS 1-2

++ p<0,05 vs. GOS 1-2 n.a. = nicht vorhanden

Die Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ war bei Patienten mit einem schlechten Outcome (GOS1-2) signifikant negativ im Vergleich zu den anderen Outcomegruppen mit einem Maximalwert von -1,5°C (Abbildung 26). Bereits in der Abbildung 20 wurde bei 2 Patienten nach Kraniotomie eine persistierend negative Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$ ohne sichtbare Regulation dargestellt. Diese beiden Patienten verstarben innerhalb 24 Stunden nach operativem Eingriff. Dieses Phänomen wurde bei weiteren 5 Patienten im Behandlungsverlauf beobachtet. Auch diese Patienten verstarben im Krankenhaus (Abbildung 20).

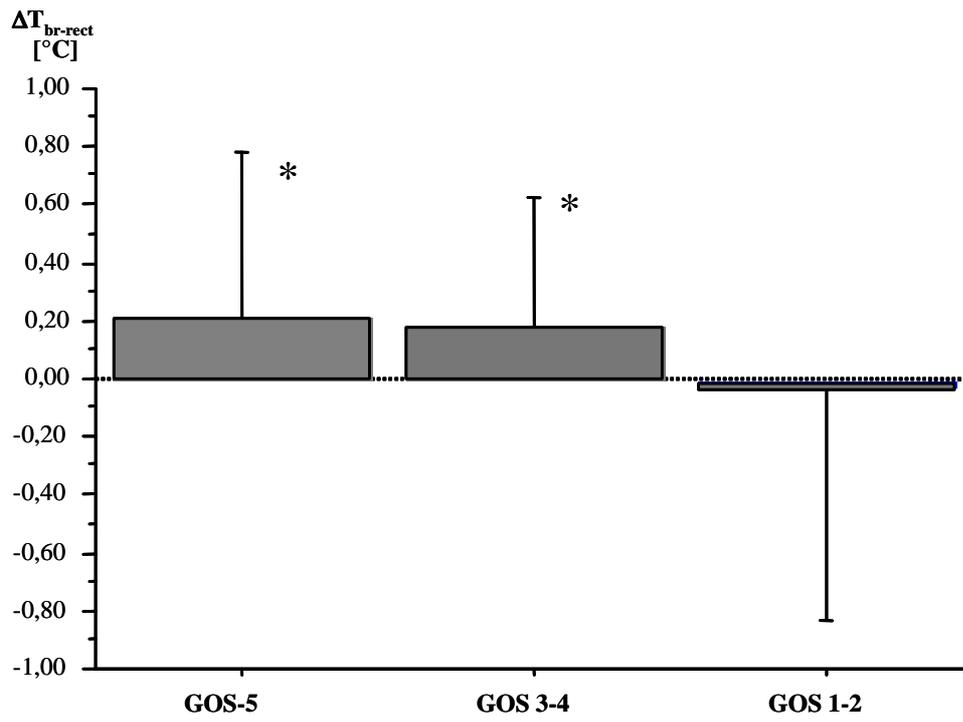


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen $\Delta T_{br-rect}$ und Patientenoutcome. $p < 0,0001$ vs. GOS 1-2

6 Diskussion

Die Kontrolle der Körpertemperatur gegenüber thermischen Umweltveränderungen und als Reaktion körpereigener Prozesse ist eine der grundlegenden Funktionen der Homöostase, die durch das Nervensystem reguliert werden.

Das Wort Homöostase (griech. homoios: gleich; stasis: Stellung). Es bezeichnet alle Vorgänge, die Schwankungen der physiologischen Eigenschaften eines Organismus verhindern und wird heutzutage sogar auf die Steuerung von Wandlungen in verschiedenen Ökosystemen und im gesamten Universum angewandt.

Der französische Physiologe Claude Bernard beschrieb im 19. Jahrhundert erstmalig die Homöostase als: „die Unveränderlichkeit des inneren Milieus“ als „eine Voraussetzung des freien Lebens“. Den Begriff selbst prägte Walter Cannon 1926. Er beschrieb damit die Fähigkeit des Organismus, die Zusammensetzung und das Volumen des Blutes zu regulieren und damit auch die Eigenschaften der „extrazellulären Flüssigkeit“ zu steuern, die alle Zellen des Körpers umspült. Bei Lebewesen erfordert Homöostase den Aufwand von Energie (Metabolismus) zur Aufrechterhaltung eines Fließgleichgewichts. Wenn das Gleichgewicht so gestört ist, dass die Homöostasemechanismen es nicht mehr einregulieren können, wird das Lebewesen krank, oder es stirbt sogar. Dies impliziert im Bezug auf die Temperatur die entsprechende Komplexität, aber auch die Möglichkeit, den Parameter für die Diagnostik, Therapie und Prognoseabschätzung nutzen zu können [227].

6.1 Physiologie der Temperaturregulation

Die Körpertemperatur bezeichnet allgemein die Temperatur verschiedener Körperstellen. Aus diesem Grund ist es unabdingbar, den Messort für die jeweilige Temperatur genau zu dokumentieren, andererseits ist eine Vergleichbarkeit und Bewertung der Temperatur nicht eindeutig möglich. Konstant gehalten wird die Temperatur bei Homoiothermen, d.h. Organismen mit selbst regulierender gleichwarmer Körpertemperatur, nur im Inneren des Körpers (Körperkern). Diesem Körperkern steht die Körperschale entgegen (Abbildung 27). Im Körperkern liegen die Organe mit hohem Energieumsatz: (Herz, Leber, Niere und Gehirn), welche die Orte der Wärmebildung darstellen. Ihre Masse macht beim Menschen nur 8% der Körpermasse aus, ihr Anteil am Energieumsatz eines Ruhenden beträgt allerdings mehr als 70%. Haut und Muskulatur bilden dagegen 52% der Körpermasse, liefern aber in Ruhe nur 18% der gesamten Wärme. Die Körperschale ist aber kein fest umrissenes Gebiet, sondern u.a. auch von der Umgebungstemperatur und der Bewegungsintensität bzw. Muskelaktivität

sowie dem Stoffwechsel abhängig. Körperlinien mit gleicher Temperatur bezeichnet man als Isothermen.

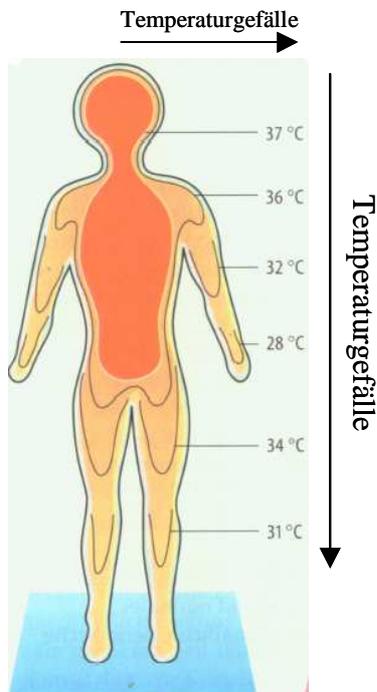


Abbildung 27: Beispielhafte Darstellung von Isothermen und des Temperaturgefälles im menschlichen Körper [190]

Für die Verschiebung der Isothermen (Verteilungsphänomen) ist letztendlich die wechselnde Durchblutung der einzelnen Körperpartien verantwortlich. Eine wechselnde Durchblutung der Körperschale ist eine wichtige temperaturregulatorische Maßnahme. Das hier zugrunde liegende Hauptprinzip ist das eines Wärmetauschers (Konvektion), d.h. bei konstantem Metabolismus wird die Wärmeenergie in Abhängigkeit der Durchblutung an kühlere Bereiche abgegeben. Dabei wird ein Temperatenausgleich oder zumindest eine Verringerung der Temperaturdifferenz zwischen dem warmen und dem kälteren Medium mit zunehmendem Blutfluss schneller erreicht [190].

Komponenten des Wärmestroms

Konduktion	Wärmeleitung, erfolgt durch Molekularbewegung
Konvektion	Wärmeströmung, Mitführen von Wärme durch entsprechendes Medium
Evaporation	Verdunstung an der Oberfläche
Strahlung	Wärmetransport, nicht an ein Medium gebunden

Dem Hypothalamus obliegt im Regelkreislauf der Temperaturregulation des menschlichen Körpers die Reglerfunktion (Abbildung 28). Das heißt, es existiert ein Sollwert, der mit einem Istwert ständig verglichen wird und bei dem Stellglieder existieren, die den Istwert an den Sollwert angleichen, falls dieser abweicht [190].

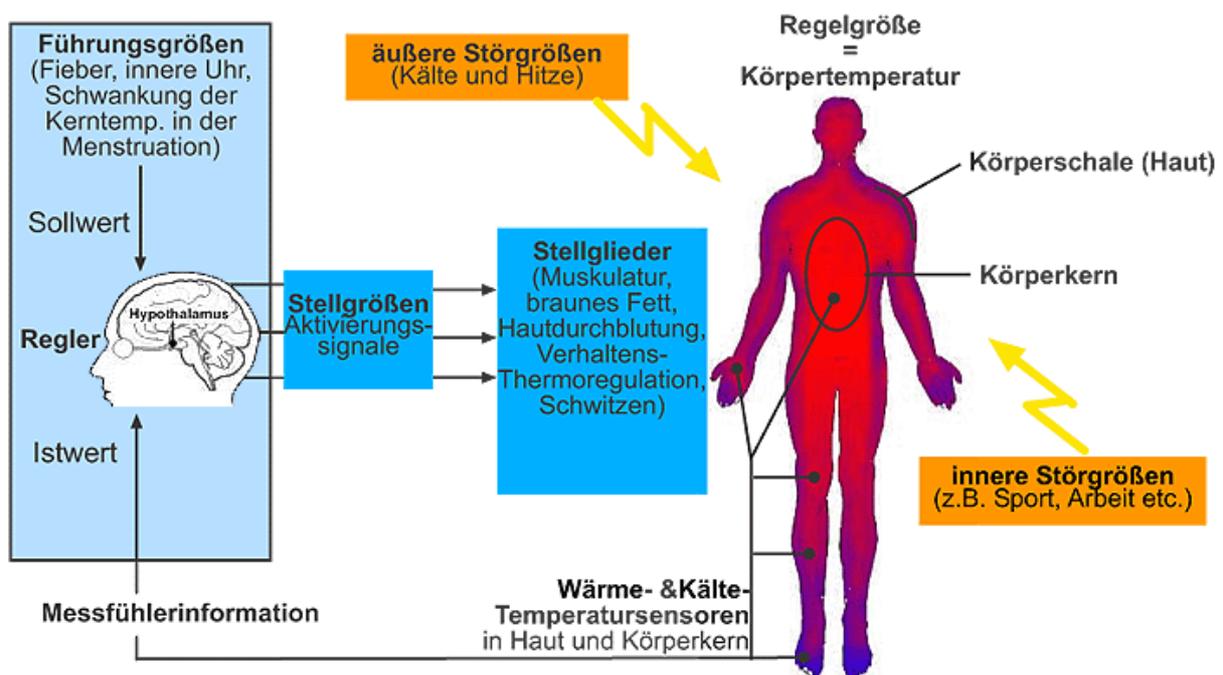


Abbildung 28: Die Körpertemperatur stellt die Regelgröße dar. Sie wird durch das Messsystem der Thermorezeptoren (Wärme, Kälte) erfasst und an das zentrale Nervensystem als zentralen Regler weitergeleitet. Hier erfolgt ein Abgleich des Istwertes mit dem Sollwert. Bei Regelabweichungen erfolgen Signale (Stellgrößen) an die Stellglieder, die ihre Aktivität entsprechend der Störung des Sollwertes anpassen [190].

Vieles ist bezüglich der anatomischen Korrelate und der Wirkweise thermoregulatorischer Schaltkreise im Zentralen Nervensystem (ZNS) noch unklar.

Afferente Signale werden über ubiquitär verteilte wärmesensitive Neuronen an spinale Thermorezeptoren weitergeleitet und dort nach ersten Verschaltungs- und

Regulationsprozessen an den Tractus spinothalamicus lateralis weitergeleitet [201]. Dessen Fasern kreuzen im Rückenmark in Höhe des Ursprungssegmentes auf die Gegenseite. Sie enden im Nucleus ventralis posterolateralis, in der hinteren Kerngruppe (u. a. Nucleus ventralis posterior) und in intralaminären Kernen des Thalamus. Der Thalamus gehört zu den diencephalen Komponenten des limbischen Systems, dem eine wichtige Rolle bei Vorgängen der Erhaltung des Individuums und der Art (Homöostase, Fortpflanzung, etc.) obliegt. Die Temperaturregulation zählt zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Als wichtigstes Regelzentrum wird hierbei die präoptische Region im anterioren Hypothalamus angesehen, insbesondere der Nucleus praeopticus medialis. Afferenzen enden aber auch in anderen Arealen des Hirnstamms; so z. B. der Formatio reticularis. Im präoptischen Hypothalamus finden sich verschiedene Neurone, ca. 30% sind wärmesensitiv (das heißt, sie zeigen Impulse, wenn die lokale Wärme steigt), über 60% reagieren nicht auf Temperaturänderungen und weniger als 5% sind kältesensitiv. Es wird vermutet, dass der Temperatursollwert durch einen Vergleich der Neuronenaktivität der temperaturinsensitiven Neurone mit den wärmesensitiven Neuronen entstehe. Insbesondere die Aktivität der kältesensitiven Neurone ist stark abhängig vom excitatorischen und inhibitorischen Input benachbarter Neurone, während die wärmesensitiven Neurone vor allem Input aus der Peripherie bekommen. Thermosensitive Neurone sind zusätzlich im ventromedialen Hypothalamus, dem Mittelhirn sowie der Medulla oblongata beschrieben [16].

6.2 Spezifika cerebraler Thermogenese

Der menschliche Körper produziert Wärme im Verhältnis zu dessen metabolischer Aktivität. Nach den Grundsätzen der Thermodynamik bestimmen die Substrate (Glucose, Eiweiß, Fett) und Produkte (Kohlendioxid, Wasser) des menschlichen Stoffwechsels die Menge der erzeugten Wärmeenergie. Die Metabolismusrate ist auf der anderen Seite bis zu einem gewissen Grad ebenso temperaturabhängig wie die allgemeine Reaktionsgeschwindigkeit in biochemischen Systemen (Van 't Hoff'sche Regel).

Obwohl das menschliche Gehirn nur 2% der Körpermasse ausmacht, beläuft sich der Gesamtsauerstoffverbrauch auf ca. 20% [198]. Die Neuronen verbrauchen die 300-4000-fache Energie im Vergleich zu anderen Körperzellen (0,5-4,0nW vs. 1,0-1,6pW). Die meiste Energie des cerebralen Metabolismus wird für das Wiederherstellen des Membranpotenzials nach vorangegangener Depolarisation benötigt. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen cerebralem Metabolismus und neuronaler Aktivität [198, 203]. Weiterhin wird die entstehende Energie für die Synthese von Makromolekülen als auch für den mitochondrialen

Protonentransport benötigt. Die verbleibende Restenergie wird dann in Wärme umgewandelt [198].

Damit das Wärmegleichgewicht aufrechterhalten wird, muss die Thermogenese den „Wärmeverlust“ über den Körperkreislauf sowie die Umgebung kompensieren. Aufgrund dessen, dass das Gehirn durch das Neurocranium nahezu isoliert vom Rest des Körpers ist, aber auch aufgrund der spezifischen Gefäßarchitektur, erfolgt der Abtransport der im Hirn erzeugten Wärme vorrangig durch die cerebrale Durchblutung. In Anlehnung an das Prinzip eines Wärmetauschers wird das Gehirn mit arteriellem Blut, welches im Vergleich zum Hirngewebe eine geringere Temperatur aufweist (also kälter ist), durchströmt. Dieses Blut nimmt Wärme auf, im Umkehrsinn gibt das Gehirn die produzierte Wärme an das arterielle Blut ab. Das hirnvenöse Blut hat demzufolge eine im Vergleich zum arteriellen Blut höhere Temperatur. Die treibende Kraft bei diesem Prozess ist die existente Temperaturdifferenz zwischen arteriellem Blut und Hirngewebe mit dem Bestreben eines Temperatúrausgleichs zwischen beiden Kompartimenten. Des Weiteren spielt auch die Blutflussgeschwindigkeit eine nicht unwesentliche Rolle. Mit steigendem cerebralen Blutfluss steigt die Menge der abgegebenen Wärme, vorausgesetzt, der cerebrale Metabolismus und die damit verbundene Wärmeproduktion sind konstant. Damit können sich die Temperaturen beider Kompartimente angleichen und die positive Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut verringert sich (strebt gegen null).

Unabhängig von der Individualität des Gehirns kann die Thermogenese nicht losgelöst von systemischen Temperaturveränderungen betrachtet werden. So führt beispielsweise eine vermehrte sportliche Aktivität (z. B. Marathonlauf) zu einem Anstieg der Hirngewebetemperatur. Im Gegensatz dazu führt eine Abkühlung der Körpertemperatur (z. B. Erfrieren) zum Absinken der Hirngewebetemperatur.

Des Weiteren sind auch physiologische Schwankungen der Hirntemperatur zu verzeichnen. So konnten tierexperimentell spontane Temperaturschwankungen bis zu 3°C aufgezeichnet werden [104]. Außerdem konnten isolierte Temperaturanstiege im Hirngewebe von bis zu 2°C nach verschiedenen externen Stimuli gemessen werden. Diese Veränderungen sind mit einer relativ kurzen Latenz (ca. 10-20ms) nach äußerem Reiz messbar und halten bis zu 90 min an. Parallel, wenn auch verzögert, verringert sich die Körpertemperatur aufgrund reflektorischer Vasokonstriktion. Interessant ist allerdings, dass nach immer wiederkehrenden einfachen sensorischen äußeren Stimuli eine Art Gewöhnung in Bezug auf die Temperaturveränderungen zu verzeichnen ist. Führen diese Stimuli dagegen zu einem

motivierten Handeln (positiver Lerneffekt der Tiere), ist eine Gewöhnung nicht zu verzeichnen. Somit führt dies zu einem Temperaturanstieg [8]. Diese Temperaturanstiege sind in der Aktivierung des gesamten cerebralen Metabolismus nach entsprechendem äußerem Stimulus begründet. Allerdings gibt es intracerebrale Unterschiede im Ausmaß dieser Temperaturveränderungen. Insbesondere ein dorso-ventraler Temperaturgradient wird von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben. Sie fanden niedrigere Temperaturen in den dorsalen Hirnstrukturen (Hippokampus, dorso-medialer Thalamus), wohingegen in den ventralen Abschnitten (mesencephale Tegmentum, Hypothalamus) wärmere Strukturen zu finden sind.

Mit den Veränderungen des cerebralen Metabolismus sind auch Veränderungen des cerebralen Blutflusses verbunden, wobei dieser Zusammenhang bis zum heutigen Tag trotz verschiedener tierexperimenteller als auch klinischer Studien nicht abschließend geklärt werden konnte. Einige Autoren sehen die Temperatur als einen „passiven“ Parameter, der das Ausmaß des Wärmetransportes vom Hirngewebe über den cerebralen Blutfluss widerspiegelt. Gleichmaßen wurde auch ein direkter Zusammenhang zwischen Temperatur und Blutfluss verschiedener Organen bzw. Organsysteme, insbesondere der Haut, Leber und des Gastrointestinaltrakts beschrieben. Speziell für das Gehirn konnte bei Affen als auch beim Menschen gezeigt werden, dass eine aufgrund gesteigerter neuronaler Aktivität entstandene Thermogenese und damit auch lokale Temperaturerhöhung zu einer Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses führt. Diese rCBF-Erhöhung wiederum übersteigt das Ausmaß der Veränderungen des cerebralen Metabolismus und impliziert eine Art „Schutzmechanismus“, in dem die Möglichkeit eines „vorsorglichen“ bzw. adaptiven Wärmeabtransportes aus dem Gehirn gegeben ist [61]. Dieser Schutzmechanismus ist auch dahingehend wichtig, dass die biochemischen Prozesse im Organismus auch eine gewisse Temperaturabhängigkeit aufweisen. Entsprechend der Van't Hoff'schen Regel führt eine Temperaturerhöhung um 10°C zu einer Verdopplung der Aktivität biochemischer Prozesse (Van't Hoff'scher Quotient $Q_{10} = 2,3$), wobei auch hier das Gehirn eine gewisse Heterogenität aufweist [94]. Guatteo et al konnten für dopaminerge Neuronen der mesencephalen Substantia nigra zeigen, dass die elektrophysiologische Aktivität im physiologischen Temperaturbereich von 34-39°C sich mit dem Faktor 3,7 verändert, wohingegen eine Temperaturniedrigung die Aktivität um das 8,5-fache verringert und somit eine wesentliche Einflussgröße auf den cerebralen Stoffwechsel darstellt [71]. Die Temperaturabhängigkeit der elektrophysiologischen Aktivität widerspiegelt sich auch in der Temperaturabhängigkeit der Transmitterfreisetzung an den Synapsen (z.B. Glutamat $Q_{10} = 3,6-5,5$).

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass eine Wechselbeziehung zwischen der elektrischen Aktivität der Neuronen und entsprechenden Temperaturveränderungen existiert. In Konsequenz dessen bedeutet dies, dass einerseits unter physiologischen Bedingungen Schwankungen der Hirntemperatur, die in der Aktivierung der Neuronen und damit des Metabolismus begründet sind, auftreten. Umgekehrt hat eine Temperaturveränderung Einfluss auf die neuronale Aktivität bzw. des cerebralen Stoffwechsels. Diese Wechselbeziehung kann für diagnostische als auch therapeutische Zwecke genutzt werden.

6.3 Temperaturmessung im klinischen Alltag

Die Grundlage für die Beurteilung von systemischen oder lokal cerebraler Temperaturveränderungen bildet eine genaue Kenntnis der Messmethode sowie deren anatomisch bzw. physiologisch bedingten Grenzen. Aus technischer Sicht hat sich die Messung der Temperatur mit Hilfe von Thermistoren oder Thermoelementen in der Intensivmedizin etabliert. Thermistoren sind temperatursensitive Halbleiter, wohingegen Thermoelemente einen temperaturabhängigen Strom zwischen zwei Metallen generieren (Abbildung 7).

Für die Messung der Körpertemperatur stehen verschiedene Orte zur Verfügung, wobei keiner dieser Orte eine für den gesamten Körper repräsentative Temperatur erfasst. Der für die Messung der Kerntemperatur definierte Ort ist die A. pulmonalis (sog. „Goldstandard“), wo das rückströmende Blut am besten durchmischt ist. Die so invasiv gemessene Temperatur gilt als Referenztemperatur. Diese ist allerdings nur unter bestimmten operativen oder intensivmedizinischen Konstellationen verfügbar (z.B. Pulmonalkatheter). Alternativ bietet sich die Möglichkeit der Messung über einen in der A. femoralis platzierten Katheter (Katheterspitze A. iliaca communis). Messungen der rektalen Temperatur zeigen in der Regel ca. 1°C höhere Werte als im Ösophagus oder Mund gemessene Werte, was darauf zurückgeführt wird, dass die rektale Mukosa Wärme produzieren kann [212].

Unter intensivmedizinischen Bedingungen ist die Messung der rektalen Temperatur neben der Temperaturmessung in der Harnblase etabliert. Die in der Blase gemessene Temperatur ist allerdings auch vom Urinflow abhängig. Erikson et al. zeigten in einer prospektiven Studie an kritisch Kranken, dass im Vergleich zur Referenzmethode zur Erfassung der Körperkerntemperatur, dem Pulmonalarterienkatheter, die Blasentemperatur eine valide Temperaturbestimmung ermöglichte [56]. Die rektale Temperaturmessung galt lange als Standard. Mehrere Argumente sprechen allerdings für eine eingeschränkte Interpretation der Ergebnisse. So ist die Rektaltemperatur (z. B. durch Stuhl bedingt) in der Reaktionszeit recht

träge und höher als jede andere gemessene Temperatur, insbesondere aber auch höher als die Kerntemperatur. Sie ist unzuverlässig, wenn das Thermometer weniger als 5 cm ins Rektum eingeführt wird und auch wenn sich der Patient in einem inkonstanten Temperaturzustand befindet, z. B. durch hohe Volumenumsätze. Schließlich sind auch Rektumverletzungen und nosokomiale Infektionen als Komplikationen bekannt. Die ösophageal gemessene Temperatur folgt Veränderungen deutlich schneller und genauer als die rektale Temperatur. Gemessen wird in diesem Fall aortennah im distalen Ösophagusdrittel, distal der maximalen Auskultation der Herzaktion. Die Messmethode wird vor allem bei zu proximaler Lage durch Kühlung über die benachbarten Luftwege beeinflusst. Die orale Temperaturmessung ist technisch ebenso möglich wie die am Tympanon gemessene Temperatur, hat aber unter intensivmedizinischen Bedingungen als kontinuierliche Messung keine Bedeutung. Letzterer Messort folgt durch eine enge Beziehung zur Temperatur des Hypothalamus sehr rasch den zentralen Veränderungen. Somit entstand die Intention, über die tympanale Temperaturmessung Aussagen über die Hirntemperatur zu bekommen. Dieser spezielle Aspekt wird in einem der folgenden Abschnitte diskutiert.

Lefrant et al. analysierten insgesamt die Performance von 529 Temperaturmesswertepaaren unter intensivmedizinischen Bedingungen in Hinblick auf den jeweiligen Messort und im Vergleich zum aktuellen „Goldstandard“ der pulmonalarteriellen Temperaturmessung. Auf Basis der Definition von Giuliano und Robinson, die eine Temperaturmessung als akzeptabel bezeichnen, wenn die Standardabweichung 0,3 bzw. 0,5°C nicht überschritten wird, entsprachen die Messungen im Ösophagus sowie in der Harnblase den Vorgaben (Abbildung 29) [65, 115, 179]. In unserer klinischen Studie kam die rektale Temperaturmessung zur Anwendung, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung dem Standardmonitoring der neurochirurgischen Intensivstation am Medical College of Virginia entsprach. In Kenntnis um die methodenspezifischen Limitationen der einzelnen Messlokalisationen und der konsequenten Kontrolle der Sondenlage (Messtiefe rektal 6 cm) durch das Studien – und Pflegepersonal ist die Festlegung auf diese Messlokalisation gerechtfertigt. Bestätigung findet unsere Argumentation in klinischen Studien, die ebenso die von uns angewandte rektale Messung als Referenz zur Hirngewebetemperatur beinhalten [90, 215]. Ohne Berücksichtigung der speziellen klinischen Situation fanden beispielsweise Henker et al. in ihrer klinischen Untersuchung einen nahezu identischen Range der Differenz von Harnblasentemperatur oder rektaler Temperatur zur Hirngewebetemperatur, gemessen über einen Ventrikelkatheter, bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung (Harnblase 0,32-1,9°C vs. Rektum 0,1-2,0°C). Eine Wertung unserer Ergebnisse im Vergleich zu denen

anderer Arbeitsgruppen ist somit möglich.

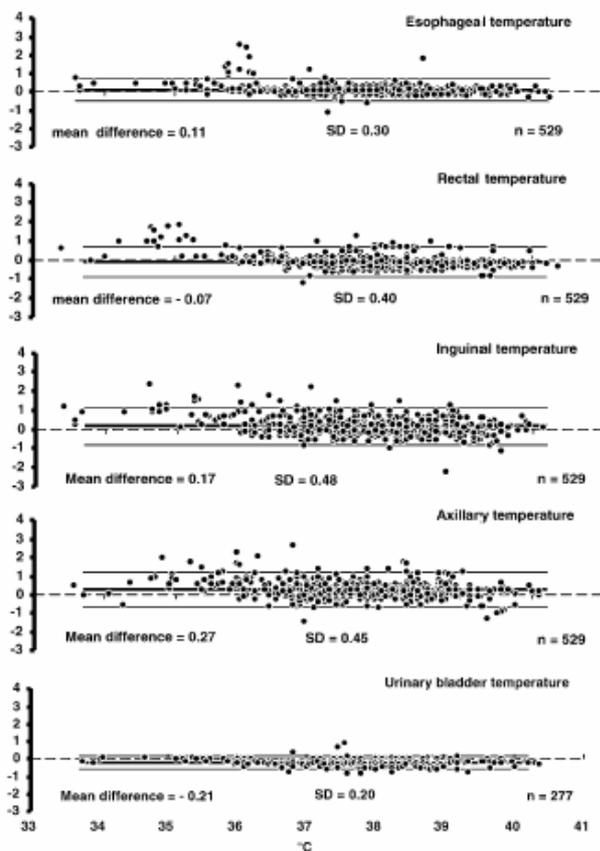


Abbildung 29: Vergleich verschiedener Lokalisationen zur Messung der Körperkerntemperatur im Vergleich zur mittels Pulmonalkatheter gemessenen Temperatur [115].

6.3.1 Messung der Hirntemperatur

Im Gegensatz zur Körpertemperatur sind klinische Untersuchungen zur Messung, Verteilung und dem Verlauf der Hirngewebetemperatur in der Anzahl limitiert. Unter physiologischen Bedingungen werden in Abhängigkeit zur Vergleichsmessung im Gehirn höhere Temperaturen angenommen als im Körperkern. Im Vergleich zur rektalen Temperaturmessung findet man in der aktuellen Literatur Angaben zwischen $0,3^{\circ}\text{C}$ und $2,0^{\circ}\text{C}$. Im Gegensatz zur Harnblasentemperaturmessung liegt die Hirngewebetemperatur ca. $0,5^{\circ}\text{C}$ bis $2,5^{\circ}\text{C}$ höher. Henker und Verlooy verglichen sowohl die Harnblasentemperatur als auch die im Rektum mit der Hirngewebetemperatur und konnten zeigen, dass unter sog. „Steady-state“-Bedingungen, d.h. in der Annahme einer nicht gestörten cerebralen Perfusion oder eines gestörten cerebralen Metabolismus, der Verlauf der Harnblasentemperatur weitgehend dem Verlauf der Hirngewebetemperatur entspricht [80, 225]. Eine Untersuchung beinhaltete den Vergleich mit der Temperaturmessung via Pulmonalkatheter (sog. „Gold-Standard“). In dieser Konstellation war die Hirntemperatur $0,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ höher [209].

Auch innerhalb des Organs konnte die bereits bei der cerebralen Durchblutung oder Oxygenierung dargestellte Heterogenität nachgewiesen werden. Tierexperimentell lagen in den „tiefen“ Hirnstrukturen (Hypothalamus, Mittelhirn, Corpus callosum) die gemessenen Temperaturen im Mittel 0,4°C bis 0,6°C höher im Vergleich zu den im Aortenbogen [76]. Stone et al. konnten Temperaturen von $32,7 \pm 1,7^\circ\text{C}$ bis zu $35,9 \pm 1,0^\circ\text{C}$ für die Messung in verschiedenen Tiefen (bis 3cm) innerhalb der weißen Substanz und dem Cortex beschreiben (Tabelle 8) [208].

Tabelle 8: Darstellung der Tiefenabhängigkeit der gemessenen Temperatur im Hirngewebe [208].

Messort Temperatursonde	Mittelwert \pm SD
Intracerebral 3 cm	$35,9 \pm 1,0$
Intracerebral 2 cm	$35,7 \pm 0,9$
Intracerebral 1 cm	$34,3 \pm 1,4$ *, +
Intracerebral 0,5 cm	$32,7 \pm 1,7$ *, +
Gehirn Oberfläche	$29,8 \pm 2,0$ *, +
Subdural	$35,4 \pm 1,1$
Epidural	$33,9 \pm 1,8$ *
Ösophagus	$35,7 \pm 1,0$
Tympanum	$35,6 \pm 1,1$
Raumluft	$20,9 \pm 1,6$ *

* vs. Messtiefe intracerebral 3cm $p < 0,001$

+ vs. vorangegangenen Messlokalisierung $p < 0,001$

Anzahl der Messungen pro Messlokalisierung n=39

6.4 Messung der Hirntemperatur in pathologischen Konstellationen

In experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Hirntemperatur infolge des jeweiligen neuronalen Schadens (Trauma, Ischämie) beeinflusst wird. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine fokale Ischämie zu einer spontanen Temperaturniedrigung bis zu 5°C innerhalb der Ischämiezone führt. Die in den Ischämiezononen auftretenden Temperaturabfälle setzen innerhalb weniger Minuten nach der Unterbrechung der cerebralen Perfusion ein [147]. Andere Autoren beschreiben ein biphasisches Temperaturverhalten im Hirngewebe nach einem experimentellen SHT. In der frühen Phase (wenige Minuten bis eine Stunde nach dem primärem Trauma) fällt die Hirntemperatur spontan unter das Niveau der Körpertemperatur. Danach entwickelt sich eine im Verhältnis zur Körperkerntemperatur relative cerebrale Hyperthermie bis zu mehreren Grad Celsius [229]. Als Ursache vermuten die Autoren einen primären neuronalen Temperaturregulationsmechanismus im Sinne eines „Selbstschutzes“ gegenüber der Ischämie nach dem Trauma.

Die tierexperimentellen Daten für die Temperaturmessung im cerebrovenösen Blut im Sinus sagitalis superior und im Hirngewebe zeigen während des Hirndruckversuchs einen Abfall der registrierten Temperaturen. Für die T_{cv} war dieser Temperaturabfall eng mit dem CPP-Verlauf korreliert. Für die gemessenen Temperaturwerte im Hirngewebe war der mathematische Zusammenhang schwächer ausgeprägt. Vor dem Einsetzen der Hirndruckerhöhung hatten alle Tiere eine niedrigere cerebrovenöse Temperatur im Vergleich zu der korrespondierenden arteriellen Temperatur. Dieser Umstand ist auf die lange Präparationsphase zur Implantation der Messtechnik in die Hirnkompartimente zurückzuführen und stellt ein allgemeines Problem bei Studien dieser Fragestellung dar [40, 139].

Es existieren nur begrenzte experimentelle Daten zur Temperaturregulation in Beziehung zur Hirndruckentwicklung. Hier sind es vor allem die Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe, die sich aus der vergleichenden Fragestellung verschiedener lokaler und globaler Messansätze für das multimodale Monitoring während kontrollierter Hirndrucksteigerung ergeben haben [35, 136-138].

Experimentelle Grundlage bildet die kontrollierte Hirndrucksenkung. Zwei Tiere hatten eine höhere Hirngewebstemperatur als die korrespondierende Körperkerntemperatur. Da die Temperaturmessung entsprechend der Lokalisation des Katheters in tiefen Gewebsbereichen stattfand, scheint es plausibel, dass Gewebebezirke erfasst wurden, die trotz einer erniedrigten globalen Hirntemperatur, wie sie bei diesen Tieren im Sinus sagitalis superior gemessen

wurde, eine positive Temperaturdifferenz zum Körperkern hatten. Unter diesen „loko-regionalen“ Bedingungen im Hirngewebe muss dann der Wärmeaustausch in entgegengesetzter Richtung verlaufen. Dieser Sachverhalt fand sich bei zwei Tieren entsprechend der Auswertung der berechneten Differenzwerte.

Mellergard und Nordstrom analysierten 15 Patienten mit verschiedensten neurochirurgischen Grunderkrankungen (Schädelhirntrauma, aneurysmatische Subarachnoidalblutung, Hirntumor, Hydrocephalus) [135]. Insgesamt wurden zwischen 10 und 77 Messungen im Vergleich zur rektalen Temperatur bei jedem Patienten durchgeführt. Nahezu 90% der Messungen erfolgten bei einer Körperkerntemperatur von $>38^{\circ}\text{C}$. Bei allen Patienten lag die im Ventrikel gemessene cerebrale Temperatur über der rektal gemessenen Temperatur. Die mittleren Differenzen lagen zwischen $0,10^{\circ}\text{C}$ und $0,76^{\circ}\text{C}$ mit einem Range der Standardabweichungen von $0,08$ bis $0,45^{\circ}\text{C}$. Erkennbar ist ein nicht signifikanter Trend der Temperaturdifferenz mit zunehmender Bewusstlosigkeit. In einer weiteren Untersuchung der Arbeitsgruppe an 28 Patienten konnte dieser Trend erneut gezeigt werden. Bei insgesamt 8 der tief bewusstlosen Patienten war die ventrikulär gemessene Temperatur T_{ventr} mindestens 1°C über der im Rektum gemessenen Temperatur, bei einem Patienten lag T_{ventr} sogar $2,3^{\circ}\text{C}$ über T_{rect} [135].

Henker et al. analysierten 8 komatöse Patienten nach schwerem Schädelhirntrauma. Unter Einbeziehung der intraparenchymalen Messung lag diese Temperatur $0,1-1,1^{\circ}\text{C}$ über der rektal gemessenen und $0,3-1,9^{\circ}\text{C}$ über der in der Harnblase gemessenen Körpertemperatur. Bei diesen Patienten war die Differenz tendenziell höher in Temperaturbereichen für T_{bl} und $T_{\text{rect}} >38^{\circ}\text{C}$ [80]. Ähnliches berichtete die Arbeitsgruppe um Rumana et al. in einer Analyse von 37 Patienten mit einem schweren Schädel-Hirntrauma [187]. Hier betrug die mittlere Temperaturdifferenz zwischen T_{br} und T_{rect} $1,1 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ mit einem Maximum von $2,1^{\circ}\text{C}$. Vergleichbar mit den Ergebnissen aus dem tierexperimentellen Teil der hier vorliegenden Arbeit beschreiben die Autoren Temperaturverläufe in Phasen niedriger Perfusion (CPP 50-200mmHg). Es zeigen sich bei jedem der 6 Patienten mit dieser Konstellation nahezu identische biphasische Temperaturveränderungen. Mit Verringerung der cerebralen Perfusion $<50\text{mmHg}$ verringert sich erwartungsgemäß die jugularvenöse Sättigung. Darauf folgend steigt T_{br} ($38,6 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ auf $39,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$) und der Temperaturgradient in Bezug auf die rektale ($1,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ auf $1,7 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$) oder jugularvenöse Temperatur wird größer ($-0,05 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$ auf $0,45 \pm 0,25^{\circ}\text{C}$). Ab einem CPP $<20\text{mmHg}$ steigt die $S_{\text{jv}}\text{O}_2$ infolge der fehlenden Sauerstoffausschöpfung. Die im Hirngewebe gemessene Temperatur fällt nun von $39,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ mit ca. $0,5^{\circ}\text{C}/\text{h}$ auf $37,2^{\circ}\text{C} \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ ($p<0,007$) und damit wird die Differenz zur Körpertemperatur T_{rect} geringer ($0,2^{\circ}\text{C} \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, $p<0,003$). Im Gegensatz dazu kehrt sich die

Differenz zur Temperatur im cerebrovenösen Blut um, d.h. wird negativ ($-0,5^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$). Weiterhin ist bekannt, dass alleine die Induktion einer tiefen Anästhesie die Hirntemperatur unter das Körpertemperatur-Niveau absenken kann [229]. Ebenso interessant ist in der Studie von Rumana et al., dass nach Gabe von Pentobarbital kein Temperaturzusammenhang mit der gemessenen CMRO_2 oder CMR_{glu} bestand [187]. Ähnliche Ergebnisse lieferten die klinischen Studien von Sternau 1991 und Verlooy 1995 [207, 225].

Childs et al. konnten dagegen in ihrer Analyse die Relevanz der Temperaturdifferenz $T_{\text{br}}-T_{\text{rect}}$ im Behandlungsverlauf von intensivmedizinischen Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung nicht nachvollziehen [31]. Bei 19 der untersuchten 20 Patienten lag die gemessene Hirngewebetemperatur unter der systemischen (rektal gemessenen) Körpertemperatur. Daraus resultiert eine positive Temperaturdifferenz von maximal $0,4^{\circ}\text{C}$. Der verbleibende Patient zeigte allerdings das bereits bekannte Parametermuster bei akuter Verschlechterung der cerebralen Perfusion infolge eines Hirndruckanstieges (max. 130mmHg) und der damit verbundenen rapiden Reduktion der Temperatur im Hirngewebe. Die Autoren schlussfolgerten u.a., dass die alleinige Messung der Körpertemperatur, insbesondere der rektalen Temperatur, nicht zur Einschätzung der lokalen cerebralen Temperatursituation geeignet ist.

Huschak et al. analysierten 40 Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung unter Einsatz einer neuen kombinierten ICP/Temperatursonde hinsichtlich des Einflusses von Veränderungen des ICP auf die Temperatur im Hirngewebe [85]. Als Referenz der Körpertemperatur wurde die Harnblasentemperatur gewählt. Die Autoren bestätigen erneut die bereits mehrfach dargestellte erhöhte Temperatur im Hirngewebe (MW $0,3^{\circ}\text{C}$, Range $-3,6$ bis $2,6^{\circ}\text{C}$). Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang der Temperatur zum gemessenen ICP hergestellt werden. Unter Beachtung der verschiedenen Einflussgrößen der cerebralen Temperatur und dem zugrunde liegenden Prinzip des „Wärmetauschers“ wird diese Studie durch die fehlende Analyse zu Parametern der cerebralen Perfusion in der Beurteilung der Relevanz der Temperaturmessung limitiert. Allerdings gab es auch hier die Subgruppe der Patienten mit einem stattgehabten cerebralen Zirkulationsstillstand, bei denen ein Absinken der Hirngewebetemperatur unter der in der Harnblase gemessenen Temperatur mit zunehmend negativer Temperaturdifferenz zu beobachten war ($-1,6^{\circ}\text{C}$, Range $-3,6$ bis $2,4^{\circ}\text{C}$).

6.5 Temperaturmanagement als Therapieoption

Experimentelle und klinische Studien konnten zeigen, dass das Auftreten von Fieber mit einem schlechteren Outcome infolge vermehrter Sekundärschäden nach einem schweren neuronalen Trauma einhergeht. Dabei stellt Fieber im Krankheitsverlauf nach einer schweren neuronalen Schädigung nichts Seltenes dar und ist multifaktoriell bedingt (z. B. Infektion, unspezifische Inflammation nach Trauma, hypothalamische Dysfunktion, etc.).

Wass et al. konnten beispielsweise tierexperimentell zeigen, dass bereits eine Temperaturerhöhung um 1°C zu relevanten histopathologischen und funktionellen Beeinträchtigungen nach cerebraler Ischämie führt [228]. Weiterhin konnte tierexperimentell demonstriert werden, dass Hirngewebetemperaturen >39°C nach einem Neurotrauma zu einem signifikanten Anstieg exzitatorischer Aminosäuren und freier Radikale mit einem Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke und somit auch zu einer Unterhaltung eines bestehenden Hirnödems führt [46, 51].

Andere konnten zeigen, dass sich die Zahl ischämischer Neurone bei Temperaturen >39°C um das 10-fache erhöht [6, 150], wobei auch die neuronale Glia als auch die cerebrale Gefäßarchitektur mit betroffen ist [194].

Ebenso konnten zahlreiche klinische, allerdings vorrangig retrospektive Untersuchungen den tierexperimentell gezeigten Zusammenhang zwischen Fieber und schlechtem neurologischen Outcome nach Trauma, intracerebraler Blutung als auch nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung bestätigen. Bei Patienten nach einer spontanen intracerebralen Blutung konnte beispielsweise Schwarz et al. demonstrieren, dass bereits Temperaturen >37,5°C zu einem schlechteren Outcome führen. In einer anderen Analyse von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung war das Auftreten von Temperaturen >38,3°C über mehr als 2 Tage (38 von 92 Patienten) innerhalb der ersten Woche nach dem Primäreignis mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko eines schlechten Outcomes im Vergleich zu Patienten mit normothermer Temperatur vergesellschaftet [163]. Hinzu kommt, dass das Auftreten von Fieber zu einer längeren Krankenhausverweildauer führt. Konkret heißt dies, dass 93% dieser Patienten länger als 14 Tage im Krankenhaus verweilen [102].

Milde Hypothermie im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung nach einem cerebralen Primärtrauma (sog. Resuscitative Hypothermie) dient der Verhinderung outcomerelevanter Sekundärschäden über die Optimierung von Sauerstoffangebot und -bedarf und die Anpassung des cerebralen Metabolismus. Der genaue protektive Mechanismus ist

allerdings auch noch nicht endgültig geklärt (Tabelle 9). Möglich ist der Schutzeffekt über eine Reduktion der $CMRO_2$, die Reduktion des ICP sowie des Ausmaßes des cerebralen Ödems und damit die Verbesserung der cerebralen Perfusion [93, 127, 153]. Ebenso verringert eine milde Hypothermie die inflammatorische Reaktion, die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, NO und der freien Radikale [166].

Erste positive Berichte über den protektiven Effekt einer milden Hypothermie nach einem schweren Schädelhirntrauma gibt es seit Mitte des 20. Jahrhunderts [58]. Hier ist man zunächst davon ausgegangen, dass die Absenkung der Körpertemperatur auf das maximal Mögliche erfolgen sollte. Damit verbunden traten zahlreiche temperaturassoziierte Nebenwirkungen auf, die dann wiederum den Krankheitsverlauf wesentlich negativ beeinflussten. Experimentelle Untersuchungen konnten dann zeigen, dass die positiven Effekte bereits bei einer Zieltemperatur von 32-35°C bei wesentlich weniger Nebenwirkungen auftraten.

Hypothermieeffekt	zugrunde liegende Pathophysiologie	Zeitspanne nach Trauma
Verhinderung der Apoptose	Ischämie induziert über eine Calpain-vermittelte Proteolyse die Apoptose,	Stunden, Tage bis Wochen
Reduzierte Mitochondriale Dysfunktion mit verbesserter Energiehomeostase	Die Optimierung metabolischer Erfordernisse führt zu einer Optimierung der mitochondrialen Funktion, möglicherweise verbunden mit Apoptose	Stunden bis Tage
Reduktion der Produktion freier Radikale, Begrenzung des Reperfusionsschadens	Die in der Ischämie, insbesondere in der Reperusionsphase entstehenden freien Radikale werden in ihrer Bildung vermindert.	Stunden bis Tage
Reduktion der Permeabilität einer gestörten Blut-Hirnschranke oder Gefäßwand, Reduktion der Ödemformation	Eine Verringerung der Temperatur optimiert die Zellintegrität, verringert das Ausmass der intrazellulären Azidose sowie Begrenzung des DNA-Schadens	Stunden bis Tage
Reduzierte Permeabilität der Zellmembranen, Verbesserte Ionenhomöostase	Das Ausmaß der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wird vermindert, ebenso die Aktivierung verschiedener Enzymsysteme (Kinasen) sowie den Ca ²⁺ -Influx in die Zelle. Vermeidung einer andauernden Hyperexzitation	Bereits während der ersten Minuten bis 72h
Reduktion des Metabolismus	Die zelluläre Glucose- und Sauerstoffverordernisse können um ca. 5-8% pro °C Temperaturerniedrigung reduziert werden	Stunden bis Tage
Unterdrückung der posttraumatischen Immunantwort bzw. schädigender proinflammatorischer Reaktionen	Sekretion proinflammatorischer Cytokine wird im Ausmass begrenzt bzw. verhindert	Erste Stunden bis 5 Tage
Reduktion von Thermo-pooling	Heterogenität der Temperatur im Hirngewebe, Temperatur in Regionen mit bereits höheren Temperaturen kann nach einem Trauma weiter ansteigen, dieser Negativeffekt wird durch Hypothermie begrenzt	Minuten bis Tage
Antikoagulatorische Effekte	Verhindern von Mikrothromben	Minuten bis Tage

Tabelle 9: Mögliche positive Effekte der milden Hypothermie auf die Pathophysiologie cerebraler Ischämie (Anlehnung an [173])

Dennoch konnte in klinischen Studien bisher nicht konsequent ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Insbesondere die Heterogenität im Studiendesign, aber auch Unterschiede in der Therapiestrategie einzelner Zentren sowie die Komplexität des Krankheitsbildes selbst sind die Hauptgründe für einen bisher fehlenden signifikanten positiven Effekt im Rahmen einer großen randomisierten Multicenterstudie. McIntyre et al. konnten im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit unter Einbeziehung von 12 großen randomisierten klinischen Studien mit einer Hypothermiedauer von >24 Stunden signifikante Vorteile einer kontrollierten Temperaturabsenkung über mindestens 48 Stunden hinsichtlich der Mortalität (-19%) sowie eines verbesserten neurologischen Outcomes (+22%) zeigen [131]. Die aktuellen Guidelines der Brain Trauma Foundation analysierten effektiv 13 klinische randomisierte Studien und konnten keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität nachweisen, wohingegen das neurologische Outcome unter Anwendung einer prophylaktischen Hypothermie signifikant verbessert werden konnte (+46%) [28]. Die Aussage der Analyse von McIntyre et al., dass eine Aufrechterhaltung der milden Hypothermie > 48 Stunden signifikant zu einer Mortalitätsreduktion führt, wird in den Guidelines bestätigt. Dies gilt nicht für das eigentliche neurologische Outcome. Hier war es nur die Zieltemperatur von 33-35°C, die zu einem positiven Effekt führte.

Neben der frühzeitigen, prophylaktischen Anwendung muss man einen therapeutischen Therapieansatz abgrenzen, d.h. die milde Hypothermie kommt zur Anwendung erst bei Versagen konventioneller therapeutischer Möglichkeiten (Osmotherapie, Sedierung, milde Hyperventilation). In vielen klinischen Studien konnte bei diesen Patienten eine Reduktion der ICP-Werte, z. T. auch mit einem positiven Effekt auf das neurologische Outcome, erreicht werden.

Im Jahr 2001 wurde die bisher größte NIH-Multicenterstudie zur prophylaktischen milden Hypothermie nach einem schweren Schädelhirntrauma vorzeitig beendet [38]. Obwohl unter milder Hypothermie es zu einer Verringerung der bis dato erhöhten ICP-Werte gekommen ist, gab es keinen positiven Outcomeeffekt. Aufgrund dieses, eigentlich unerwarteten Ergebnisses war eine umfassende Subgruppenanalyse sowie Methodenkritik erforderlich gewesen. Lediglich bei primär hypothermen Patienten, die zunächst nicht wiedererwärmt wurden, konnte ein positiver Outcomeeffekt gesehen werden. Des Weiteren traten häufig hypotensive Phasen, Hypovolämie, Elektrolytstörungen sowie Hypoglycämien auf. So waren beispielsweise in der Hypothermiegruppe zirka dreimal mehr länger andauernde (>2h) hypotensive oder hypovolämische Phasen zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe. Da dieser Sachverhalt für intensivmedizinische Verhältnisse eher eine unspezifische und auch

vermeidbare Situation darstellt, kann dies nicht zwingend der milden Hypothermie zugeordnet werden. Vielmehr waren Zentrumsunterschiede hinsichtlich der spezifischen Behandlungserfahrung mit diesem Patientengut offensichtlich. Auch wurde relativ spät die Zieltemperatur erreicht (>8h), was für eine ineffektive Kühlmethode spricht [37].

Auch unsere Analyse zeigte keinen eindeutigen Outcomeeffekt der milden Hypothermie. Allerdings konnten aufgrund der eingesetzten regionalen Monitoringverfahren im Gegensatz zu den bisher erwähnten großen klinischen Studien weitere Erkenntnisse zur cerebralen Oxygenierung und des cerebralen Metabolismus gewonnen werden.

Mit dem Einsatz des intraparenchymalen Multiparametersensors konnte der Zusammenhang zwischen Temperatur, Sauerstoffpartialdruck $p_{ti}O_2$, Kohlendioxidpartialdruck und pH-Wert jeweils im Hirngewebe dargestellt werden. Ein aktives Absenken der Körpertemperatur auf 34 - 36°C führte zu einer Verringerung des $p_{ti}O_2$. In diesem Zusammenhang sind ein paar theoretische Aspekte, die die Sauerstoffverfügbarkeit im Hirngewebe bedingen, zu erwähnen:

1. Der Zusammenhang zwischen Hämoglobinsauerstoffsättigung (HbO_2) und dem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) werden über die sigmoide Form der Sauerstoffbindungskurve beschrieben (Abbildung 30). Eine Verringerung der Körpertemperatur führt zu einer Linksverschiebung der Kurve und somit zu einer verstärkten Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin. Damit einhergehend ist eine Reduktion des $p_{ti}O_2$ [47, 48, 231, 232].
2. Die Löslichkeit von Sauerstoff im Blut steigt während milder Hypothermie. Unter normalen Bedingungen spielt der gelöste Sauerstoffanteil quantitativ nur eine untergeordnete Rolle. Nur 2 - 3% des gelösten Sauerstoffs sind in der normalen $CMRO_2$ enthalten. Studien während eines hypothermen kardio-pulmonalen Bypass zeigen, dass die $CMRO_2$ auf Basis des gelösten Sauerstoffs sich im Vergleich zum arteriellen Blut überproportional erhöht [47, 48].
3. Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass es vergleichbar mit der bereits beschriebenen Temperaturheterogenität im Cerebrum ebenfalls eine Heterogenität des gemessenen Hirngewebesauerstoffs gibt, d.h. beispielsweise nimmt der $p_{ti}O_2$ von der Hirnoberfläche bis in die tieferen Hirnstrukturen ab. Als Ursache wird die geringere Zahl an Kapillaren in der Tiefe des Gehirns angeführt [120, 145]. Die technische Konstruktion der Multiparametersonde mit einer Distanz von ca. 2,5cm zwischen pO_2 -Electrode und Thermomesselement führt zu der Annahme, dass der Sauerstoff im Bereich der Sondenspitze, also dem Temperaturmesselement, geringer ist als am

eigentlichen pO_2 -Messort näher der Hirnoberfläche. Für die eingesetzte Multiparametersonde gelten $p_{ti}O_2$ -Werte von 20 bis 25mmHg als normwertig, niedrigere Werte verschlechtern das Outcome [238].

4. Des Weiteren verringert sich der Kohlendioxidpartialdruck im Hirngewebe während milder Hypothermie mit Folge einer lokalen Alkalose. Der lokale Anstieg des pH-Wertes führt ebenfalls zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit erhöhter Affinität des Sauerstoffs am Hämoglobin. Die Abhängigkeit zwischen pH_{ti} und $p_{ti}CO_2$ wird außerdem von weiteren Faktoren beeinflusst, z.B. p_aCO_2 -Hämoglobinaffinität (Haldane-Effect), CBF, Temperatur.

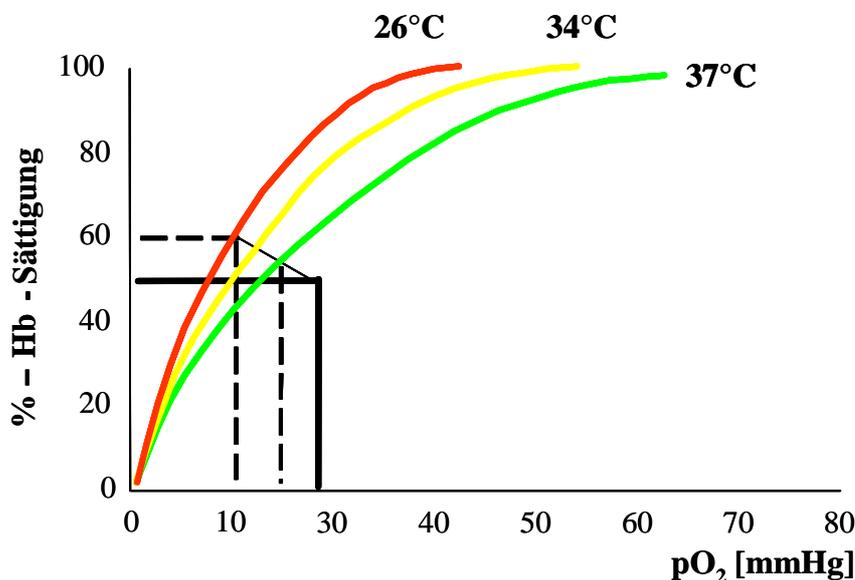


Abbildung 30: Hämoglobin-Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit von der Temperatur. Ein Absinken der Temperatur führt zu einer Linksverschiebung der Bindungskurve, d.h. bei identischem Sauerstoffpartialdruck besteht eine prozentual höhere Hämoglobinsauerstoffsättigung, im Umkehrschluss findet man bei identischer Hämoglobinsauerstoffsättigung einen geringeren pO_2 .

Unabhängig von den theoretischen Überlegungen, die den verringerten Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe während milder Hypothermie in der vorliegenden Studie erklären, lagen nur bei den spontan hypothermen Patienten die gemessenen $p_{ti}O_2$ -Werte unterhalb der kritischen Schwelle von 20mmHg. Der $p_{ti}CO_2$ akkumuliert erwartungsgemäß bei diesen Patienten unter anaeroben Bedingungen aufgrund verminderter Pufferressourcen [216, 238].

Die Pathologie des Hirngewebemetabolismus in der frühen Phase nach einem schweren Schädelhirntrauma ist durch eine inadäquate cerebrale Perfusion und Sauerstoffangebot gekennzeichnet [18]. Dies führt letztendlich zu einer anaeroben Stoffwechsellaage mit einer

gesteigerten Laktatproduktion bzw. -akkumulation [13, 169]. Das Ausmaß der Laktatakkumulation im Hirngewebe korreliert mit dem Ausmaß der Azidose sowie der Verletzungsschwere [199]. Nach der aktuellen Literatur führt die milde Hypothermie zu einer Reduktion des Glucoseumsatzes, zu einer verringerten Produktion energiereicher Phosphate und zu einer verringerten Laktatakkumulation [51, 106, 152]. Es finden sich aber auch Publikationen, die eine erhöhte Laktatakkumulation während milder Hypothermie beschreiben. Diese Konstellation tritt auf, wenn der kritische Schwellenwert für Sauerstoff (p_{iO_2}) unterschritten wird [118, 154]. Während Hyperthermie befinden die aufgezeigten Prozesse in entgegengesetzter Richtung statt [81, 185]. Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen und tierexperimentellen Untersuchung zeigen die Temperaturabhängigkeit in beide Richtungen. Dies bedeutet, dass einerseits die metabolischen Prozesse (z.B. Glucose- und Laktatstoffwechsel) durch die jeweiligen Temperaturveränderungen beeinflusst werden, andererseits die gemessenen Temperaturänderungen cerebrale und somit auch metabolische Veränderungen widerspiegeln (Tab. 2).

So führte eine milde Hypothermie zu einer Reduktion von Glucose im Mikrodialysat. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen davor und danach bei den Patienten erhöht. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu denen von Busto et al., der die Temperaturabhängigkeit bis zu einer Hirntemperatur von 32°C nicht nachweisen konnte [26]. Unsere Ergebnisse der Patientenstudie stützen die Hypothese, dass die beschriebene Dynamik von Glucoseangebot und Laktatclearance den Shift zum anaeroben Metabolismus repräsentiert. Das durch den verminderten cerebralen Blutfluss verringerte Glucoseangebot führt zu einer verminderten Laktatproduktion bzw. -akkumulation. Diese, im Vergleich zu den Veränderungen anderer Parameter im Mikrodialysat deutlich ausgeprägtere Reduktion von Laktat sowie die Ergebnisse experimenteller Arbeiten, veranlassen zu der Annahme, dass die milde Hypothermie zu einer Verringerung der kritischen p_{iO_2} -Schwelle sowie zu verminderten metabolischen Erfordernissen (Bedarf) führt [18, 26, 231, 232]. Es sind allerdings weitere Studien notwendig, um die Zusammenhänge von metabolischen Erfordernissen, cerebralen Blutfluss sowie Substratangebot unter physiologischen Bedingungen als auch unter milder Hypothermie weiter differenzieren zu können.

Die derzeitige aktuelle Literatur unterstützt die Auffassung, dass die milde Hypothermie einen positiven Effekt auf die Biosynthese, Freisetzung und Aufnahme von Neurotransmittern hat [36, 66, 123]. Globus et al. vermuten sowohl einen temperaturabhängigen als auch temperaturunabhängigen Pathomechanismus der Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren [66]. Der temperaturunabhängige Aspekt beruht auf der primären Freisetzung nach einem

Trauma und wird determiniert durch das Ausmaß der Primärschädigung. Der temperaturabhängige Aspekt umfasst die Exozytose von EAA's als Folge einer Depolarisation. Diese Überlegungen zur Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren werden durch einige tierexperimentelle Untersuchungen gestützt, in denen eine verringerte Freisetzung in Folge einer Hypothermie beschrieben wurde [27, 123].

Unsere Ergebnisse der klinischen Studie unterstützen beide Theorien. Die Patienten mit "spontaner Hypothermie", insbesondere die mit einer negativen Temperaturdifferenz $>-0.4^{\circ}\text{C}$ zwischen Hirngewebe und der Messung in der Harnblase zeigen eine signifikant größere Glutamat- und Aspartatfreisetzung, verbunden mit einem schlechteren Outcome (temperaturunabhängiger Mechanismus). Patienten, bei denen die Körpertemperatur aktiv verringert wurde (temperaturabhängiger Effekt), ist eine signifikant niedrigere Konzentration von Aspartat und Laktat nachweisbar. Wir werten dies als indirektes Zeichen einer infolge milder Hypothermie verringerte kritische $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Schwelle.

Andererseits widerspiegeln die Veränderungen der Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe- und Körpertemperatur $\Delta T_{\text{br-a}}$ die Balance zwischen CBF, Hirngewebeoxygenierung und cerebralem Metabolismus. Das bedeutet, wenn der CBF die kritische untere Autoregulationsschwelle unterschreitet, ist das beschriebene Gleichgewicht zwischen den Determinanten CBF, Oxygenierung und Metabolismus gestört, was wiederum über eine verminderte „cerebrale Wärmeproduktion“ zu einer veränderten $\Delta T_{\text{br-a}}$ führt. Die kontrollierte Reduktion des cerebralen Blutflusses führte zu einem signifikanten Anstieg des extrazellulären Laktats (+90%) ab einem CPP von $<20\text{mmHg}$ bzw. einen rCBF von $6,0 \pm 2,0\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$), verbunden mit einem signifikanten Abfall der Glucose im Mikrodialysat (-80%). Die signifikanten Veränderungen von Pyruvat (-20%) waren schon ab einem CPP $<40\text{mmHg}$ (rCBF $14,0 \pm 4,0\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$), ebenso steigerte sich die kalkulierte Laktat/Pyruvat-Ratio (+66%). Ab einem CPP $<20\text{mmHg}$ waren diese Veränderungen nicht mehr linear (Pyruvat -40%, L/P-Ratio +250%). Diese Konstellation widerspiegelt den Übergang vom aeroben in den anaeroben Stoffwechsel infolge einer Reduktion der cerebralen Perfusion unter die kritische Ischämieschwelle von 20mmHg oder einem regionalen cerebralen Blutfluss von $6,0 \pm 2,0\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$. Die aktuelle Literatur über die Bewertung der metabolischen hypoxischen oder ischämischen Perfusion ergibt kritische CPP-Schwellenwerte für das unverletzte, nicht geschädigte Gehirn von 30mmHg oder einen CBF von $8\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, um irreversible Schäden Hirngewebe (Ischämie) hervorzurufen [9]. Nordström et al. analysierte Patienten mit einem schweren SHT in Bezug auf die kritische Schwelle der cerebralen

Perfusion und definiert einen CPP $<50\text{mmHg}$ als kritisch für sekundäre ischämische Beleidigungen. Auf der Grundlage von verschiedenen Lokalisationen der Mikrodialyse-Sonde ("weniger geschädigtes" oder "geschädigtes" Hirngewebe) konnte eine signifikante Zunahme der Laktat-Konzentration sowie der Laktat/Pyruvat-Ratio (>30) nur in den verletzten Hirnarealen gezeigt werden [159]. Vespa et al. dagegen zeigten mittels PET-Scan-Technik eine Laktat/Pyruvat-Ratio >40 in Hirnarealen ohne erkennbare cerebrale Ischämie nach traumatischer Hirnverletzung, und postulieren hierbei eine eingeschränkte mitochondriale Dysfunktion [226].

7 Zusammenfassung

Die wesentlichen Aussagen der bisherigen hier diskutierten experimentellen als auch klinischen Untersuchungen können in folgenden Punkten zusammengefasst werden:

1. Im überwiegenden Teil der bisher publizierten experimentellen als auch klinischen Studien liegt die gemessene Temperatur im Hirngewebe über der gemessenen Körpertemperatur.
2. Die Messung der Körpertemperatur widerspiegelt im sog. „Steady-State“ von cerebralem Metabolismus, cerebraler Durchblutung und der Umgebungsvariablen und unter Beachtung der Aussage 1 auch den Verlauf der Temperatur im Hirngewebe.
3. Von der Gesamtheit der möglichen Einflussfaktoren der Temperaturhomöostase ist die cerebrale Perfusion bzw. Durchblutung die wesentliche Determinante.
4. Eine Verringerung der Perfusion kann zunächst zu einem Anstieg von T_{br} führen. Unter diesen Umständen ist das Gehirn im Verhältnis zum CBF nicht mehr die Wärmequelle, die Wärme an das Blut abgibt, sondern das Gehirn nimmt entsprechend dem Temperaturgefälle Wärme von dem durchfließenden Blut auf. Insbesondere ab einem CPP $<20\text{mmHg}$ kommt es zu einer Abnahme der Hirngewebetemperatur und somit zu einer Vergrößerung der Temperaturdifferenz beider Kompartimente.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit werden diese Aussagen zunächst bestätigt. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass in Situationen mit einer eingeschränkten cerebralen Perfusion die alleinige Messung der Körpertemperatur nicht mehr ausreichend ist. Es besteht in dieser Konstellation die Notwendigkeit einer zusätzlichen Messung der Temperatur im Hirngewebe. Aufgrund des zusätzlichen metabolischen Monitorings über die cerebrale Microdialyse oder die regionale Messung des Hirngewebesauerstoffpartialdrucks konnte die lokale cerebrale Pathophysiologie auf Basis verschiedener Temperaturniveaus differenzierter eingeschätzt werden.

Unter der Annahme, dass die cerebrale Perfusion die führende Determinante der Temperaturhomöostase ist, wurde der Einfluss kontrollierter systemischer Blutdruckabsenkung im nicht geschädigten Gehirn im Tierexperiment untersucht. Hier zeigen sich erste Temperaturveränderungen im Sinne einer linearen Zunahme der

Temperaturdifferenz T_{br-art} ab einem CPP von 40mmHg, die ab einem CPP <20mmHg rapide weiter zunimmt. Damit einhergehend verringert sich synchron die Oxygenierung im Hirngewebe. Die Laktatkonzentration im extrazellulären Hirngewebe erhöhte sich erwartungsgemäß signifikant mit reduzierter Perfusion ebenso wie die Laktat/Pyruvat-Ratio als Ausdruck gesteigerter Glykolyse und ATP-Hydrolyse bei existenter Gewebshypoxie. Im Vergleich mit der klinischen Untersuchung konnte tierexperimentell die Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und Körpertemperatur (T_{br-art}) als Spiegelbild der intakten cerebralen Autoregulation im nicht geschädigten Gehirn dargestellt werden. Mögliche Erklärungen für die beobachteten Differenzen kritischer Perfusion liegen auch in den lokalen cerebralen posttraumatischen metabolischen Veränderungen, den Veränderungen des cerebralen Blutflusses sowie posttraumatischer inflammatorischer Prozesse (Interleukin-1 β). Die Dominanz der cerebralen Perfusion bei der Interpretation von Temperaturveränderungen neurochirurgischer Patienten zeigt sich auch in klinischen Studien bei denen die Beeinflussung der cerebralen Durchblutung durch eine kontrollierte Veränderung des p_aCO_2 im Rahmen der Hyperventilation erfolgt. Aus der eigenen Arbeitsgruppe konnten Clausen et al. bei 24 Patienten im Rahmen elektiver intrakranieller Eingriffe zeigen, dass eine kontrollierte milde Hyperventilation zu einer Erhöhung der Temperaturdifferenz im hirnvenösen Blut und der Körpertemperatur, gemessen in der Harnblase, führt ($0,34 \pm 0,27^\circ C$ vs. $0,42 \pm 0,24^\circ C$) [35]. Auf Basis der linearen Abhängigkeit von CBF und p_aCO_2 wird die cerebrale Durchblutung als wesentliche Determinante des Austauschs von Wärmeenergie und somit der beschriebenen Temperaturveränderungen gesehen.

Dies ist umso mehr interessant, da die milde Hyperventilation eine Möglichkeit der Behandlung eines erhöhten ICP darstellt, andererseits während dessen die Gefahr einer „iatrogenen“ sekundären cerebralen Ischämie infolge Unterschreitung der kritischen cerebralen Durchblutung und damit des Sauerstoffangebotes besteht, sofern keine Überwachung dieser Parameter vorhanden ist. Somit ist der Parameter Temperatur als Kontrollparameter möglich.

In der klinischen Studie zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden gemessenen Temperaturen mit einem Bestimmtheitsmaß $R^2=0,707$, wobei hier bereits auffällige Wertepaare außerhalb der dominanten Punktwolke die Notwendigkeit einer zusätzlichen Messung offenbaren. Die weitere Analyse ergab, dass Patienten mit einer spontanen Körpertemperatur < 36°C, d.h. ohne aktive Kühlmaßnahmen, eine signifikant größere negative Temperaturdifferenz aufwiesen als Patienten unter milder Hypothermie oder

Körpertemperaturen $> 36^{\circ}\text{C}$. Diese Patienten mit einer spontanen Körpertemperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ hatten im Vergleich zu den anderen Patienten den niedrigsten CPP und den niedrigsten regionalen cerebralen Blutfluss. Erwartungsgemäß lagen bei diesen Patienten auch der niedrigste Sauerstoffpartialdruck, der höchste Kohlendioxidpartialdruck und folglich auch der niedrigste pH im Hirngewebe vor. All diese „spontan hypothermen“ Patienten haben das Trauma nicht überlebt. Die zusätzliche Analyse metabolischer Parameter im Microdialysat ergab bei dieser Patientenpopulation eine signifikante Akkumulation von Laktat sowie Freisetzung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass eine selektive Hyperthermie des Gehirns gegenüber dem Körperkern ein häufiges Ereignis während des Krankheitsverlaufs darstellt. Dasselbe Phänomen wird für Patienten nach einem cerebralen ischämischen Insult beschrieben [192]. Da andererseits aber gerade in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, welchen großen Einfluss schon kleinste Temperaturveränderungen im Hirngewebe auf das Ausmaß einer neuronalen Schädigung nach einer Ischämie oder einem SHT haben können, scheint die weitere Untersuchung der Abhängigkeiten der cerebralen Temperatur von großer Bedeutung [26].

Die zusätzliche kontinuierliche Überwachung der cerebralen Temperatur ist eine wesentliche Forderung an ein erweitertes Monitoringkonzept bei intensivmedizinischen Patienten nach einer schweren neuronalen Schädigung. In Kombination mit der Messung der Körpertemperatur können auf Basis der kalkulierten Differenz wesentliche Informationen zum cerebralen Blutfluss im Verhältnis zur cerebralen Oxygenierung bzw. dem cerebralen Metabolismus gewonnen werden. Außerdem stellt diese Temperaturdifferenz einen wichtigen Prognoseparameter dar. Allerdings sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen zur Wertigkeit der Temperaturmessung und den Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung in der Zukunft von großer Bedeutung.

8 Literatur

1. AANS, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for cerebral perfusion pressure.** *J Neurotrauma* 2000, **17**(6-7):507-511.
2. AANS, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Recommendations for intracranial pressure monitoring technology.** *J Neurotrauma* 2000, **17**(6-7):497-506.
3. Aaslid R, Brubakk AO: **Accuracy of an ultrasound Doppler servo method for noninvasive determination of instantaneous and mean arterial blood pressure.** *Circulation* 1981, **64**(4):753-759.
4. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: **Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries.** *J Neurosurg* 1982, **57**(6):769-774.
5. Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF: **Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients.** *J Neurosurg* 1987, **67**(5):648-656.
6. Baena RC, Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Ginsberg MD: **Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia.** *Neurology* 1997, **48**(3):768-773.
7. Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempfski O, Unterberg A, Wahl M, Schurer L: **Mediators of brain edema and secondary brain damage.** *Crit Care Med* 1988, **16**(10):972-978.
8. Baker MA, Hayward JN: **Intracranial heat exchange and regulation of brain temperature in sheep.** *Life Sci* 1968, **7**(7):349-357.
9. Baron JC: **Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications.** *Cerebrovasc Dis* 2001, **11** Suppl 1:2-8.
10. Baumgärtl HL, DW: **Microcoaxial needle sensors for polarographic measurements of local O₂ pressures in the cellular range of living tissue.** In: *Polarographic oxygen sensors*. Edited by Gnaiger F FH. New York: Springer Verlag; 1983: 37-65.
11. Bell SD, Guyer D, Snyder MA, Miner M: **Cerebral hemodynamics: monitoring arteriojugular oxygen content differences.** *J Neurosci Nurs* 1994, **26**(5):270-277.
12. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson P, Nordstrom CH, Robertson C, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Ungerstedt U *et al*: **Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(12):2166-2169.

13. Benveniste H: **The excitotoxin hypothesis in relation to cerebral ischemia.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991, **3**(3):213-245.
14. Benveniste H, Huttemeier PC: **Microdialysis--theory and application.** *Prog Neurobiol* 1990, **35**(3):195-215.
15. Boishardy N, Granry JC, Jacob JP, Houi N, Fournier D, Delhumeau A: **[Value of transcranial Doppler ultrasonography in the management of severe head injuries].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1994, **13**(2):172-176.
16. Boulant JA: **Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever.** *Clin Infect Dis* 2000, **31** Suppl 5:S157-161.
17. Bouma GJ, Muizelaar JP: **Cerebral blood flow in severe clinical head injury.** *New Horiz* 1995, **3**(3):384-394.
18. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF: **Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia.** *J Neurosurg* 1991, **75**(5):685-693.
19. Bowman HF: **Estimation of tissue blood flow.** *Heat transfer in medicine and biology* 1984, **1**:193-230.
20. Bowman HF, Balasubramaniam TA: **A new technique utilizing thermistor probes for the measurement of thermal properties of biomaterials.** *Cryobiology* 1976, **13**(5):572-580.
21. Bowman HF, Cravalho EG, Woods M: **Theory, measurement, and application of thermal properties of biomaterials.** *Annu Rev Biophys Bioeng* 1975, **4**: 43-80.
22. Brian JE, Jr.: **Carbon dioxide and the cerebral circulation.** *Anesthesiology* 1998, **88**(5):1365-1386.
23. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P *et al*: **Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.** *Circulation* 2007, **116**(16):e391-413.
24. Brown AS: **Clinical regional cerebral blood flow measurement.** *Anaesthesia* 1971, **26**(4):473-489.
25. Bullock R: **Excitatory amino acids following brain injury.** *J Neurosurg* 1994, **80**(3):595-596.

26. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD: **Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury.** *J Cereb Blood Flow Metab* 1987, **7**(6):729-738.
27. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD: **Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain.** *Stroke* 1989, **20**(7):904-910.
28. CCS Neurotrauma, AANS, **Hyperventilation.** *J Neurotrauma* 2000, **17**(6-7):513-520.
29. Chaurasia CS, Muller M, Bashaw ED, Benfeldt E, Bolinder J, Bullock R, Bungay PM, DeLange EC, Derendorf H, Elmquist WF *et al*: **AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application and regulatory perspectives.** *Pharm Res* 2007, **24**(5):1014-1025.
30. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF: **Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank.** *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993, **59**:121-125.
31. Childs C, Hadcock J, Ray A, King AT, Protheroe R: **Temperature measurement after severe head injury.** *Anaesthesia* 2004, **59**(2):192-193.
32. Citerio G, Piper I, Chambers IR, Galli D, Enblad P, Kiening K, Ragauskas A, Sahuquillo J, Gregson B: **Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the Brain-IT group.** *Neurosurgery* 2008, **63**(6):1152-1158; discussion 1158.
33. Citerio G, Piper I, Cormio M, Galli D, Cazzaniga S, Enblad P, Nilsson P, Contant C, Chambers I: **Bench test assessment of the new Raumedic Neurovent-P ICP sensor: a technical report by the Brain-IT group.** *Acta Neurochir (Wien)* 2004, **146**(11):1221-1226.
34. Clark LC, Jr., Misrahy G, Fox RP: **Chronically implanted polarographic electrodes.** *J Appl Physiol* 1958, **13**(1):85-91.
35. Clausen T, Rieger A, Roth S, Soukup J, Furka I, Lindner J, Telgmaa L, Hennig C, Radke J, Menzel M: **Cerebrovenous blood temperature-influence of cerebral perfusion pressure changes and hyperventilation: evaluation in a porcine study and in man.** *J Neurosurg Anesthesiol* 2000, **12**(1):2-9.
36. Clifton GL: **Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury.** *J Neurosurg Anesthesiol* 1995, **7**(2):152-156.

37. Clifton GL, Choi SC, Miller ER, Levin HS, Smith KR, Jr., Muizelaar JP, Wagner FC, Jr., Marion DW, Luerssen TG: **Intercenter variance in clinical trials of head trauma--experience of the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia.** *J Neurosurg* 2001, **95**(5):751-755.
38. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., Muizelaar JP, Wagner FC, Jr., Marion DW, Luerssen TG *et al*: **Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury.** *N Engl J Med* 2001, **344**(8):556-563.
39. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, Brekelmans GJ, Moons KG, Leenen LP, Kalkman CJ: **Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury.** *Crit Care Med* 2005, **33**(10):2207-2213.
40. Crowder CM, Tempelhoff R, Theard MA, Cheng MA, Todorov A, Dacey RG, Jr.: **Jugular bulb temperature: comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia.** *J Neurosurg* 1996, **85**(1):98-103.
41. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM: **Continuous monitoring of cerebral hemodynamic reserve in acute brain injury: relationship to changes in brain swelling.** *J Trauma* 1992, **32**(5):629-634; discussion 634-625.
42. Cruz J, Gennarelli TA, Hoffstad OJ: **Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma.** *J Trauma* 1992, **33**(2):304-310; discussion 310-301.
43. Dasta JF: **Computers in critical care: opportunities and challenges.** *Dicp* 1990, **24**(11):1084-1092.
44. Dearden NM: **Mechanisms and prevention of secondary brain damage during intensive care.** *Clin Neuropathol* 1998, **17**(4):221-228.
45. Detsch O, Kochs E: **[Perioperative neurologic monitoring].** *Anaesthesist* 1997, **46**(11):999-1014.
46. Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, Hanson M, Hoopes PJ: **Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia.** *Int J Hyperthermia* 2003, **19**(3):267-294.
47. Dexter F, Hindman BJ: **Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. A counterproposal to the "luxury perfusion" hypothesis.** *Anesthesiology* 1995, **83**(2):405-412.

48. Dexter F, Kern FH, Hindman BJ, Greeley WJ: **The brain uses mostly dissolved oxygen during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass.** *Ann Thorac Surg* 1997, **63**(6):1725-1729.
49. Diemer K: **[On oxygen diffusion in the brain. I. Spatial presentation and calculation of oxygen diffusion].** *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1965, **285**(2):99-108.
50. Diemer K: **[On oxygen diffusion in the brain. II. Oxygen diffusion in O₂ deficiency conditions].** *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1965, **285**(2):109-118.
51. Dietrich WD: **The importance of brain temperature in cerebral injury.** *J Neurotrauma* 1992, **9 Suppl 2**:S475-485.
52. Dimitrijevic DT: **[Subarachnoid hemorrhage with cerebral symptoms.].** *Med Arh* 1954, **8**(5):33-40.
53. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Roosen K: **Continuous monitoring of brain tissue PO₂: a new tool to minimize the risk of ischemia caused by hyperventilation therapy.** *Zentralbl Neurochir* 1996, **57**(4):177-183.
54. Diring MN, Dacey RG, Jr.: **Traumatic brain injury and hyperventilation.** *J Neurosurg* 2002, **96**(1):155-157.
55. Doppenberg EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R: **Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:166-169.
56. Erickson RS, Kirklin SK: **Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement.** *Crit Care Med* 1993, **21**(10):1528-1534.
57. Fandino J, Stocker R, Prokop S, Imhof HG: **Correlation between jugular bulb oxygen saturation and partial pressure of brain tissue oxygen during CO₂ and O₂ reactivity tests in severely head-injured patients.** *Acta Neurochir (Wien)* 1999, **141**(8):825-834.
58. Fay T: **Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma.** *Assoc Res Nerv Men Dis Proc* 1945, **24**:611-619.
59. Feldman Z, Robertson CS: **Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters.** *Crit Care Clin* 1997, **13**(1):51-77.
60. Firsching RM-J, M; Rickels, E; Gräber, S; Schwerdtfeger, K: **Leitlinie Schädelhirntrauma im Erwachsenenalter.** 2007.

61. Fox PT, Raichle ME: **Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, **83**(4):1140-1144.
62. Fukuda O, Endo S, Kuwayama N, Harada J, Takaku A: **The characteristics of laser-Doppler flowmetry for the measurement of regional cerebral blood flow.** *Neurosurgery* 1995, **36**(2):358-364.
63. Gaab MR, Seegers K, Smedema RJ, Heissler HE, Goetz C: **A comparative analysis of THAM (Tris-buffer) in traumatic brain oedema.** *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990, **51**:320-323.
64. Gibbs FA: **A thermoelectric blood flow records in the form of a needle.** *Proc Soc Exp Biol Med* 1933, **31**:141-146.
65. Giuliano KK, Scott SS, Elliot S, Giuliano AJ: **Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods.** *Crit Care Med* 1999, **27**(10):2188-2193.
66. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD: **Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia.** *J Neurochem* 1995, **65**(4):1704-1711.
67. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Cormio M, Robertson CS: **Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients.** *J Neurotrauma* 1996, **13**(10):549-556.
68. Graham DI: **The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention.** *Br J Anaesth* 1985, **57**(1):3-17.
69. Graham DI, Adams JH, Doyle D: **Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries.** *J Neurol Sci* 1978, **39**(2-3):213-234.
70. Grunewald W: **Theoretical analysis of the oxygen supply in tissue.** In: *Oxygen transport in blood and tissue.* Edited by Lübbers D. Stuttgart: Thieme; 1968: 62-72.
71. Guatteo E, Chung KK, Bowala TK, Bernardi G, Mercuri NB, Lipski J: **Temperature sensitivity of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta: involvement of transient receptor potential channels.** *J Neurophysiol* 2005, **94**(5):3069-3080.
72. Gump W, Laskowitz DT: **Management of post-subarachnoid hemorrhage vasospasm.** *Curr Atheroscler Rep* 2008, **10**(4):354-360.

73. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ: **Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury.** *Br J Anaesth* 2002, **88**(2):188-192.
74. Gur D, Yonas H, Good W: **Local cerebral blood flow by xenon enhanced CT: Current status, potential improvements and future directions.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989, **1**:68-86.
75. Guresir E, Beck J, Vatter H, Setzer M, Gerlach R, Seifert V, Raabe A: **Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome.** *Neurosurgery* 2008, **63**(6):1088-1093; discussion 1093-1084.
76. Hayward JN, Baker MA: **Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey.** *Am J Physiol* 1968, **215**(2):389-403.
77. Heckmann J, Erbguth F, Hilz M, Lang C, Neundorfer B: **Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht. Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte.** *Med Klin (Munich)* 2001, **96**:583-592.
78. Hemphill JC, 3rd, Knudson MM, Derugin N, Morabito D, Manley GT: **Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen.** *Neurosurgery* 2001, **48**(2):377-383; discussion 383-374.
79. Hemphill JC, 3rd, Morabito D, Farrant M, Manley GT: **Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage.** *Neurocrit Care* 2005, **3**(3):260-270.
80. Henker RA, Brown SD, Marion DW: **Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury.** *Neurosurgery* 1998, **42**(5):1071-1075.
81. Hindfelt B: **The prognostic significance of subfebrility and fever in ischaemic cerebral infarction.** *Acta Neurol Scand* 1976, **53**(1):72-79.
82. Hlatky R, Furuya Y, Valadka AB, Gonzalez J, Chacko A, Mizutani Y, Contant CF, Robertson CS: **Dynamic autoregulatory response after severe head injury.** *J Neurosurg* 2002, **97**(5):1054-1061.
83. Hlatky R, Robertson CS: **Multimodality monitoring in severe head injury.** *Curr Opin Anaesthesiol* 2002, **15**(5):489-493.
84. Horn P, Vajkoczy P, Bauhuf C, Munch E, Poeckler-Schoeniger C, Schmiedek P: **Quantitative regional cerebral blood flow measurement techniques improve noninvasive detection of cerebrovascular vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Cerebrovasc Dis* 2001, **12**(3):197-202.

85. Huschak G, Hoell T, Wiegel M, Hohaus C, Stuttmann R, Meisel HJ, Mast H: **Does brain temperature correlate with intracranial pressure?** *J Neurosurg Anesthesiol* 2008, **20**(2):105-109.
86. Hutchinson PJ, al-Rawi PG, O'Connell MT, Gupta AK, Maskell LB, Hutchinson DB, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: **Head injury monitoring using cerebral microdialysis and Paratrend multiparameter sensors.** *Zentralbl Neurochir* 2000, **61**(2):88-94.
87. Hutchinson PJ, al-Rawi PG, O'Connell MT, Gupta AK, Maskell LB, Hutchinson DB, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: **On-line monitoring of substrate delivery and brain metabolism in head injury.** *Acta Neurochir Suppl* 2000, **76**:431-435.
88. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, Dirks PB, Doucette S, Fergusson D, Gottesman R *et al*: **Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children.** *N Engl J Med* 2008, **358**(23):2447-2456.
89. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R: **Predicting outcome in individual patients after severe head injury.** *Lancet* 1976, **1**(7968):1031-1034.
90. Jia J, Lin YQ, Liu WF, Zhong TA, Zhang J, Ye Y, Xu YQ: **Study of the effects of mild hypothermia on cerebral PO₂, PCO₂ and pH and body temperature in patients with acute severe head injury.** *Chin J Traumatol* 2005, **8**(3):138-141.
91. Johnson DW, Stringer WA, Marks MP, Yonas H, Good WF, Gur D: **Stable xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making.** *AJNR Am J Neuroradiol* 1991, **12**(2):201-213.
92. Kauffmann G, Moser E, Sauer R: **Radiologie**, 2. erweiterte Aufl. edn. München: Urban & Fischer; 2001.
93. Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagao S: **Effects of hypothermia on intracranial pressure and brain edema formation: studies in a rat acute subdural hematoma model.** *J Neurotrauma* 2000, **17**(3):193-202.
94. Kayser C: **Physiological Aspects of hypothermia.** *Annu Rev Physiol* 1957, **19**:83-120.
95. Kellie G: **An account with some reflections on the pathology of the brain.** *Edinburgh Med Chir Soc Trans* 1824, **1**:84-169.
96. Kety SS, Schmidt CF: **The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values.** *J Clin Invest* 1948, **27**(4):476-483.

97. Kety SS, Schmidt CF: **The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man; theory, procedure and normal values.** *J Clin Invest* 1948, **27**(4):476-483.
98. Khot MB, Maitz PK, Phillips BR, Bowman HF, Pribaz JJ, Orgill DP: **Thermal diffusion probe analysis of perfusion changes in vascular occlusions of rabbit pedicle flaps.** *Plast Reconstr Surg* 2005, **115**(4):1103-1109.
99. Kiening K: **Multimodales zerebrales Monitoring bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma: Hirngewebesauerstoffpartialdruck und online intrakranielle Compliance.** Berlin: Humboldt-Universität; 2004.
100. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR: **Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: implications for therapy.** *Neurol Res* 1997, **19**(3):233-240.
101. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR: **Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation.** *J Neurosurg* 1996, **85**(5):751-757.
102. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW: **Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit.** *Neurosurgery* 2000, **47**(4):850-855; discussion 855-856.
103. Kindt GW, Youmans JR: **The site of action of carbon dioxide on cerebral circulation.** *Surg Forum* 1969, **20**:419-421.
104. Kiyatkin EA: **Brain hyperthermia as physiological and pathological phenomena.** *Brain Res Brain Res Rev* 2005, **50**(1):27-56.
105. Korsic M, Jugovic D, Kremzar B: **Intracranial pressure and biochemical indicators of brain damage: follow-up study.** *Croat Med J* 2006, **47**(2):246-252.
106. Kramer RS, Sanders AP, Lesage AM, Woodhall B, Sealy WC: **The effect profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content during circulatory arrest.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968, **56**(5):699-709.
107. Kreuzer F: **Oxygen supply to tissues: the Krogh model and its assumptions.** *Experientia* 1982, **38**(12):1415-1426.
108. Krogh A: **The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation.** *J Physiol* 1919, **52**(6):457-474.
109. Laffey JG, Kavanagh BP: **Hypocapnia.** *N Engl J Med* 2002, **347**(1):43-53.
110. Lam JM, Hsiang JN, Poon WS: **Monitoring of autoregulation using laser Doppler flowmetry in patients with head injury.** *J Neurosurg* 1997, **86**(3):438-445.

111. Lang EW, Chesnut RM: **Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in severe head injury.** *New Horiz* 1995, **3**(3):400-409.
112. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM: **Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury.** *Crit Care Med* 2003, **31**(1):267-271.
113. Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Yam A, Mudaliar Y, Mehdorn HM, Dorsch NW: **Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74**(8):1053-1059.
114. Larsen R: **Anästhesie**, 7 edn. München, Jena: Urban & Fischer; 2001.
115. Lefrant JY, Muller L, Bruelle P, Pandolfi JL, L'Hermite J, Peray P, Saissi G, de La Coussaye JE, Eledjam JJ: **Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2000, **28**(2):355-359.
116. Leniger-Follert EL, DW; Wrabetz, W: **Regulation of local tissue pO₂ of the brain cortex at different arterial O₂-pressures.** *Pfluegers Arch* 1975, **359**:81-95.
117. Levitt DG: **Capillary-tissue exchange kinetics: an analysis of the Krogh cylinder model.** *J Theor Biol* 1972, **34**(1):103-124.
118. Lin B, Busto R, Globus MY, Martinez E, Ginsberg MD: **Brain temperature modulations during global ischemia fail to influence extracellular lactate levels in rats.** *Stroke* 1995, **26**(9):1634-1638.
119. Lübbers D: **The oxygen pressure field of the brain and its significance for the normal and critical oxygen supply of the brain.** In: *Oxygen transport in blood and tissue.* Edited by Lübbers DL, UC; Thews, G; Witzlers, E. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1968.
120. Lübbers D: **Meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means of Pt electrode.** *Prog Resp Res* 1969, **3**:112-123.
121. Lübbers DW, Baumgartl H: **Heterogeneities and profiles of oxygen pressure in brain and kidney as examples of the pO₂ distribution in the living tissue.** *Kidney Int* 1997, **51**(2):372-380.
122. Lundberg N: **Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice.** *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960, **36**(149):1-193.
123. Lyeth BG, Jiang JY, Liu S: **Behavioral protection by moderate hypothermia initiated after experimental traumatic brain injury.** *J Neurotrauma* 1993, **10**(1):57-64.

124. Maas AI, Fleckenstein W, de Jong DA, van Santbrink H: **Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension.** *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993, **59**:50-57.
125. Magistretti PJ, Pellerin L: **Metabolic coupling during activation. A cellular view.** *Adv Exp Med Biol* 1997, **413**:161-166.
126. Magistretti PJ, Pellerin L: **Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain.** *News Physiol Sci* 1999, **14**:177-182.
127. Markgraf CG, Clifton GL, Aguirre M, Chaney SF, Knox-Du Bois C, Kennon K, Verma N: **Injury severity and sensitivity to treatment after controlled cortical impact in rats.** *J Neurotrauma* 2001, **18**(2):175-186.
128. Martin GT, Bowman HF: **Validation of real-time continuous perfusion measurement.** *Med Biol Eng Comput* 2000, **38**(3):319-325.
129. Mascia L, Piper IR, Andrews PJ, Souter MJ, Webb DJ: **The role of endothelin-1 in pressure autoregulation of cerebral blood flow in rats.** *Intensive Care Med* 1999, **25**(11):1282-1286.
130. Mc LR, Nichols JB, Jr., Newquist RE: **Polarographic measurement of cerebral oxygenation using chronically implanted electrodes.** *J Appl Physiol* 1959, **14**(3):480-482.
131. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS: **Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review.** *Jama* 2003, **289**(22):2992-2999.
132. McKeating EG, Monjardino JR, Signorini DF, Souter MJ, Andrews PJ: **A comparison of the Invos 3100 and the Critikon 2020 near-infrared spectrophotometers as monitors of cerebral oxygenation.** *Anaesthesia* 1997, **52**(2):136-140.
133. Meixensberger J: **Technische Überwachung: Messung des Gewebe- und Liquor-pO₂.** In: *Neurochirurgische Intensivmedizin.* Edited by Pick J. München: Zuckschwerdt Verlag; 1995: 57-63.
134. Meixensberger J, Jager A, Dings J, Baunach S, Roosen K: **Multimodal hemodynamic neuromonitoring--quality and consequences for therapy of severely head injured patients.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:260-262.

135. Møllergaard P: **Intracerebral temperature in neurosurgical patients: intracerebral temperature gradients and relationships to consciousness level.** *Surg Neurol* 1995, **43**(1):91-95.
136. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Clausen T, Brockenbrough PB, Bullock R: **Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure.** *J Neurosurg Anesthesiol* 1999, **11**(4):240-251.
137. Menzel M, Rieger A, Roth S, Soukup J, Furka I, Miko I, Molnar P, Peuse C, Hennig C, Radke J: **Comparison between continuous brain tissue pO₂, pCO₂, pH, and temperature and simultaneous cerebrovenous measurement using a multisensor probe in a porcine intracranial pressure model.** *J Neurotrauma* 1998, **15**(4):265-276.
138. Menzel M, Rieger A, Roth S, Soukup J, Peuse C, Hennig C, Molnar P, Furka I, Radke J: **Simultaneous continuous measurement of pO₂, pCO₂, pH and temperature in brain tissue and sagittal sinus in a porcine model.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:183-185.
139. Menzel M, Rieger A, Soukup J, Roth S, Furka I, Miko I, Molnar P, Hennig C, Radke J: **Temperature of the cerebrovenous blood in a model of increased intracranial pressure.** *Anaesthesist* 1998, **47**(7):600-604.
140. Menzel M, Soukup J, Henze D, Clausen T, Marx T, Hillman A, Miko I, Grond S, Rieger A: **Brain tissue oxygen monitoring for assessment of autoregulation: preliminary results suggest a new hypothesis.** *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, **15**(1):33-41.
141. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Kallenbach B, Taeger K: **Jugular bulb monitoring of cerebral oxygen metabolism in severe head injury: accuracy of unilateral measurements.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:324-327.
142. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Frey A, Frey I, Taeger K, Brawanski A: **Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects.** *J Neurosurg* 1996, **85**(4):533-541.
143. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Rothoerl R, Kallenbach B, Taeger K, Brawanski A: **Monitoring of cerebral oxygen metabolism in the jugular bulb: reliability of unilateral measurements in severe head injury.** *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, **18**(3):332-343.

144. Metz C, Taeger K: **[Head-brain injury and cerebral hypoxia. Diagnosis--monitoring--therapy]**. *Anaesthetist* 2000, **49**(4):332-339.
145. Metzger H, Heuber S: **Local oxygen tension and spike activity of the cerebral grey matter of the rat and its response to short intervals of O₂ deficiency or CO₂ excess**. *Pflugers Arch* 1977, **370**(2):201-209.
146. Michenfelder JD, Theye RA: **Cerebral protection by thiopental during hypoxia**. *Anesthesiology* 1973, **39**(5):510-517.
147. Minamisawa H, Mellergard P, Smith ML, Bengtsson F, Theander S, Boris-Moller F, Siesjo BK: **Preservation of brain temperature during ischemia in rats**. *Stroke* 1990, **21**(5):758-764.
148. Mokri B: **The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion**. *Neurology* 2001, **56** (12):1746-1748.
149. Monroe J: **Observations on the structures and functions of the nervous system**. Edinburgh: Creech & Johnson; 1783.
150. Morimoto T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Zhao W: **Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ischemia**. *Brain Res* 1997, **746**(1-2):43-51.
151. Murr R, Schurer L, Polasek J: **[Continuous fiberoptic monitoring of oxygen saturation in cerebral veins in severe craniocerebral trauma--experiences and results]**. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996, **31**(1):29-36.
152. Nair P, Whalen WJ, Buerk D: **PO₂ of cat cerebral cortex: response to breathing N₂ and 100 per cent O₂**. *Microvasc Res* 1975, **9**(2):158-165.
153. Nara I, Shiogai T, Hara M, Saito I: **Comparative effects of hypothermia, barbiturate, and osmotherapy for cerebral oxygen metabolism, intracranial pressure, and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury**. *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:22-26.
154. Natale JE, Joseph JG, Helfaer MA, Shaffner DH: **Early hyperthermia after traumatic brain injury in children: risk factors, influence on length of stay, and effect on short-term neurologic status**. *Crit Care Med* 2000, **28**(7):2608-2615.
155. Newfield P, Cottrell JE: **Handbook of Neuroanesthesia**, 4th. edn: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
156. Nilsson B, Ponten U: **Exerimental head injury in the rat. Part 2: Regional brain energy metabolism in concussive trauma**. *J Neurosurg* 1977, **47**(2):252-261.

157. Norberg K, Siesjo BK: **Cerebral metabolism in hypoxic hypoxia. I. Pattern of activation of glycolysis: a re-evaluation.** *Brain Res* 1975, **86**(1):31-44.
158. Nordstrom CH: **Assessment of critical thresholds for cerebral perfusion pressure by performing bedside monitoring of cerebral energy metabolism.** *Neurosurg Focus* 2003, **15**(6):E5.
159. Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U: **Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism.** *Anesthesiology* 2003, **98**(4):809-814.
160. Oberg PA, Tenland T, Nilsson GE: **Laser-Doppler flowmetry-A non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies.** *Acta Med Scand Suppl* 1984, **687**:17-24.
161. Oertel M, Kelly DF, Lee JH, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, Boscardin WJ, Hovda DA, Martin NA: **Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury.** *J Neurosurg* 2002, **97**(5):1045-1053.
162. Ogata N, Fournier JY, Imhof HG, Yonekawa Y: **Thermal diffusion blood flow monitoring during aneurysm surgery.** *Acta Neurochir (Wien)* 1996, **138**(6):726-731.
163. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, Rordorf G, Schwamm LH, Koroshetz WJ, McDonald CT: **Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome.** *Neurology* 2001, **56**(10):1299-1304.
164. Overgaard J, Tweed WA: **Cerebral circulation after head injury. 1. Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations.** *J Neurosurg* 1974, **41**(5):531-541.
165. Owen-Reece H, Elwell CE, Harkness W, Goldstone J, Delpy DT, Wyatt JS, Smith M: **Use of near infrared spectroscopy to estimate cerebral blood flow in conscious and anaesthetized adult subjects.** *Br J Anaesth* 1996, **76**(1):43-48.
166. Palmer AM, Marion DW, Botscheller ML, Redd EE: **Therapeutic hypothermia is cytoprotective without attenuating the traumatic brain injury-induced elevations in interstitial concentrations of aspartate and glutamate.** *J Neurotrauma* 1993, **10**(4):363-372.
167. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: **Cerebral autoregulation.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990, **2**(2):161-192.

168. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ: **Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update.** *Glia* 2007, **55**(12):1251-1262.
169. Pellerin L, Magistretti PJ: **Glutamate uptake stimulates Na⁺,K⁺-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain.** *J Neurochem* 1997, **69**(5):2132-2137.
170. Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin JL, Stella N, Magistretti PJ: **Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle.** *Dev Neurosci* 1998, **20**(4-5):291-299.
171. Persson L, Hillered L: **Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis.** *J Neurosurg* 1992, **76**(1):72-80.
172. Plougmann J, Astrup J, Pedersen J, Gyldensted C: **Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury.** *J Neurosurg* 1994, **81**(6):822-828.
173. Polderman KH: **Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries.** *Lancet* 2008, **371**(9628):1955-1969.
174. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF: **Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo.** *Anesth Analg* 1996, **82**(2):269-277.
175. Quistorff B, Chance B, Hunding A: **An experimental model of the Krogh tissue cylinder: two dimensional quantitation of the oxygen gradient.** *Adv Exp Med Biol* 1977, **94**:127-136.
176. Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH: **Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery.** *Neurosurgery* 2000, **47**(3):701-709; discussion 709-710.
177. Robertson C: **Desaturation episodes after severe head injury: influence on outcome.** *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993, **59**:98-101.
178. Robertson CS, Contant CF, Gokaslan ZL, Narayan RK, Grossman RG: **Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, **55**(7):594-603.
179. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR: **Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children.** *J Pediatr* 1998, **133**(4):553-556.

180. Rosner MJ: **Introduction to cerebral perfusion pressure management.** *Neurosurg Clin N Am* 1995, **6**(4):761-773.
181. Rosner MJ: **Role of cerebral perfusion pressure in acute brain trauma.** *Crit Care Med* 1996, **24**(7):1274; author reply 1275-1276.
182. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: **Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results.** *J Neurosurg* 1995, **83**(6):949-962.
183. Roth S, Menzel M, Rieger A, Soukup J, Furka I, Miko I, Hennig C, Peuse C, Radke J: **Continuous pO₂ and pCO₂ measurement in brain tissue and cerebrovenous blood during different inspired oxygen settings. A porcine model.** *Acta Chir Hung* 1997, **36**(1-4):289-291.
184. Rothoerl RD, Schebesch KM, Woertgen C, Brawanski A: **Internal carotid artery volume flow correlates to rCBF measurements.** *Acta Neurochir (Wien)* 2003, **145**(11):943-947; discussion 947.
185. Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Graftieaux JP, Guyot JF: **Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms.** *Surg Neurol* 1980, **14**(6):459-465.
186. Roy CS, Sherrington CS: **On the Regulation of the Blood-supply of the Brain.** *J Physiol* 1890, **11**(1-2):85-158 117.
187. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS: **Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients.** *Crit Care Med* 1998, **26**(3):562-567.
188. Sahuquillo J, Poca MA, Ausina A, Baguena M, Gracia RM, Rubio E: **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)* 1996, **138**(4):435-444.
189. Sartor K: **Neuroradiologie.** Stuttgart: Georg Thieme; 1996.
190. Schmidt RT, G; Lang, R: **Physiologie des Menschen,** 28 edn. Berlin: Springer-Verlag; 2000.
191. Schubert RW, Fletcher JE, Reneau DD: **An analytical model for axial diffusion in the Krogh cylinder.** *Adv Exp Med Biol* 1984, **180**:433-442.
192. Schwab S, Spranger M, Aschoff A, Steiner T, Hacke W: **Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction.** *Neurology* 1997, **48**(3):762-767.

193. Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R: **Cerebral oximetry in dead subjects.** *J Neurosurg Anesthesiol* 1996, **8**(3):189-193.
194. Sharma HS, Hoopes PJ: **Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system.** *Int J Hyperthermia* 2003, **19**(3):325-354.
195. Shiogai T, Nagayama K, Damrinjap G, Saruta K, Hara M, Saito I: **Morphological and hemodynamic evaluations by means of transcranial power Doppler imaging in patients with severe head injury.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:94-100.
196. Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: **Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia.** *J Neurosurg* 2003, **99**(1):47-51.
197. Siesjo BK: **Metabolism and flow in the hypoxic brain.** *Eur Neurol* 1971, **6**(1):43-48.
198. Siesjo BK: **Brain metabolism and anaesthesia.** *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1978, **70**:56-59.
199. Siesjo BK: **Mechanisms of ischemic brain damage.** *Crit Care Med* 1988, **16**(10):954-963.
200. Siesjo BK, Katsura K, Zhao Q, Folbergrova J, Pahlmark K, Siesjo P, Smith ML: **Mechanisms of secondary brain damage in global and focal ischemia: a speculative synthesis.** *J Neurotrauma* 1995, **12**(5):943-956.
201. Simon E: **Temperature regulation: the spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory functions.** *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1974(71):1-76.
202. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, Weinand ME, Hamilton AJ, Williams FC: **Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients.** *Neurosurgery* 1995, **36**(5):943-949; discussion 949-950.
203. Sokoloff L: **Energetics of functional activation in neural tissues.** *Neurochem Res* 1999, **24**(2):321-329.
204. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Bullock R, Young HF: **Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia.** *Neurol Res* 2002, **24**(2):161-168.
205. Soul JS, Taylor GA, Wypij D, Duplessis AJ, Volpe JJ: **Noninvasive detection of changes in cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy in a piglet model of hydrocephalus.** *Pediatr Res* 2000, **48**(4):445-449.

206. Steiner T, Juttler E: **American guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: European perspective.** *Pol Arch Med Wewn* 2008, **118**(4):181-182.
207. Sternau LL, Thompson C, Dietrich WD, Busto R, Globus MYT, Ginsberg MD: **Intracranial temperature observations in human brain.** *J Cereb Blood Flow Metab* 1991, **8**:486-494.
208. Stone JG, Goodman RR, Baker KZ, Baker CJ, Solomon RA: **Direct intraoperative measurement of human brain temperature.** *Neurosurgery* 1997, **41**(1):20-24.
209. Stone JG, Young WL, Smith CR, Solomon RA, Wald A, Ostapkovich N, Shrebnick DB: **Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed?** *Anesthesiology* 1995, **82**(2):344-351.
210. Stringer W, Marion D, Bouma G, Muizelaar J: **Correlation of Xe¹³³ and stable xenon enhanced computed tomographic cerebral blood flow measurement in patients with severe head injury.** In: *Cerebral blood flow measurement with stable xenon CT.* Edited by Yonas H. New York: Raven Press; 1992.
211. Talavera JO, Wachter NH, Laredo F, Halabe J, Rosales V, Madrazo I, Lifshitz A: **Predictive value of signs and symptoms in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage among stroke patients.** *Arch Med Res* 1996, **27**(3):353-357.
212. Taylor PJ, Cooper KE, Malkinson T: **Temperature gradients at various points within the human pelvis as measured during laparoscopy.** *J Reprod Med* 1976, **16**(4):163-166.
213. Teasdale G, Jennett B: **Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.** *Lancet* 1974, **2**(7872):81-84.
214. Tobias JD: **Cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy aids in the diagnosis of interrupted aortic arch.** *J Intensive Care Med* 2008, **23**(5):335-337.
215. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M: **Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism.** *Neurosurgery* 2003, **52**(1):102-111; discussion 111-102.
216. Tonnessen TI: **Biological basis for PCO₂ as a detector of ischemia.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, **41**(6):659-669.

217. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA: **Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review.** *Neurocrit Care* 2007, **6**(2):104-112.
218. Ungerstedt U: **Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man.** *J Intern Med* 1991, **230**(4):365-373.
219. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Hubner U, Martin GT, Zapfletal C, Klar E, Schilling L *et al*: **Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe.** *J Neurosurg* 2000, **93**(2):265-274.
220. van den Brink WA, van Santbrink H, Avezaat CJ, Hogesteeger C, Jansen W, Kloos LM, Vermeulen J, Maas AI: **Monitoring brain oxygen tension in severe head injury: the Rotterdam experience.** *Acta Neurochir Suppl* 1998, **71**:190-194.
221. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ: **Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury.** *Neurosurgery* 1996, **38**(1):21-31.
222. van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI: **Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period.** *Acta Neurochir (Wien)* 2002, **144**(11):1141-1149.
223. van Santbrink H, vd Brink WA, Steyerberg EW, Carmona Suazo JA, Avezaat CJ, Maas AI: **Brain tissue oxygen response in severe traumatic brain injury.** *Acta Neurochir (Wien)* 2003, **145**(6):429-438; discussion 438.
224. Venkatesh B, Garrett P, Fraenkel DJ, Purdie D: **Indices to quantify changes in intracranial and cerebral perfusion pressure by assessing agreement between hourly and semi-continuous recordings.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(3):510-513.
225. Verlooy J, Heytens L, Veeckmans G, Selosse P: **Intracerebral temperature monitoring in severely head injured patients.** *Acta Neurochir (Wien)* 1995, **134**(1-2):76-78.
226. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, Martin NA, Becker DP: **Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study.** *J Neurosurg* 1998, **89**(6):971-982.
227. von Bertalanffy K: **Robots, Men and Minds**, 1st edn. Düsseldorf, Wien: Econ Verlag GmbH; 1970.

228. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG: **Temperature changes of > or = 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia.** *Anesthesiology* 1995, **83**(2):325-335.
229. Weisend MP, Feeney DM: **The relationship between traumatic brain injury-induced changes in brain temperature and behavioral and anatomical outcome.** *J Neurosurg* 1994, **80**(1):120-132.
230. Werner C: **[Optimizing arterial CO₂ and cerebral perfusion pressure in patients with craniocerebral trauma].** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997, **32**(2 Suppl):S269-273.
231. Willford DC, Hill EP, Moores WY: **Theoretical analysis of optimal P₅₀.** *J Appl Physiol* 1982, **52**(4):1043-1048.
232. Willford DC, Hill EP, Moores WY: **Theoretical analysis of oxygen transport during hypothermia.** *J Clin Monit* 1986, **2**(1):30-43.
233. Wilson D: **Contribution of diffusion to the oxygen dependence on energy metabolisms in cells.** *Experientia* 1990:1160-1162.
234. Wong FY, Barfield CP, Campbell L, Brodecky VA, Walker AM: **Validation of cerebral venous oxygenation measured using near-infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion in the newborn lamb.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2008, **28**(1):74-80.
235. Yano M, Yokota H, Kobayashi S, Yamamoto Y, Otsuka T: **[Correlation of ICP and outcome in severe head injuries].** *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1983, **23**(5):336-342.
236. Zauner A, Bullock R, Di X, Young HF: **Brain oxygen, CO₂, pH, and temperature monitoring: evaluation in the feline brain.** *Neurosurgery* 1995, **37**(6):1168-1176; discussion 1176-1167.
237. Zauner A, Dopperberg E, Woodward JJ, Allen C, Jebraili S, Young HF, Bullock R: **Multiparametric continuous monitoring of brain metabolism and substrate delivery in neurosurgical patients.** *Neurol Res* 1997, **19**(3):265-273.
238. Zauner A, Dopperberg EM, Woodward JJ, Choi SC, Young HF, Bullock R: **Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries.** *Neurosurgery* 1997, **41**(5):1082-1091; discussion 1091-1083.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Komplexizität möglicher Einflussfakoren auf die Hirngewebetemperatur.	14
Abbildung 2: Zusammenhang von cerebralem Primär- und Sekundärschaden nach einem Schädel-Hirn-Trauma mit dem „Circulus vitiosus“ des Sekundärschadens und möglichen intra- bzw. extrakraniellen Einflussfaktoren.	19
Abbildung 3: Physiologie der intakten cerebralen Autoregulation innerhalb eines arteriellen Blutdruckbereichs von 50 und 150 mmHg mit Darstellung der cerebralen Vasoreaktivität	28
Abbildung 4: Prinzipieller Aufbau einer Clark-Typ- Sonde zur pO ₂ -Messung in Geweben und Flüssigkeiten	34
Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Sensorspitze des NeuroTrend®	35
Abbildung 6: Darstellung des Prinzips der photochemischen Messung am Beispiel des Sauerstoffpartialdruckes in der optischen Faser.	35
Abbildung 7: Seebeck-Effekt.	36
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Thermodiffusionssonde.	42
Abbildung 9: Technischer Aufbau des im Tierexperiment verwendeten kombinierten Neurovent PT®-ICP-Temperaturmesssonde.	46
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Komponenten des multimodalen Neuromonitorings „in Situ“.	51

Abbildung 11: Der Mikrodialyse-Katheter mit Pumpe.	52
Abbildung 12: Kalottenschraube mit den drei Zugangsmöglichkeiten für Messsonden bzw. Katheter	53
Abbildung 13: Ergebnisdarstellung einer Xe-CT Untersuchung (rechts) mit korrespondierendem nativen CT-Bild (links).	54
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen cerebralem Perfusionsdruck (CPP) und regionalem cerebralen Blutfluss (rCBF).	58
Abbildung 15: Mittlere Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut während definierter CPP-Bereiche.	59
Abbildung 16: Nicht-linearer Zusammenhang zwischen Hirngewebesauerstoffpartialdruck ($p_{ti}O_2$) bzw. der Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut (ΔT_{br-art}) und dem cerebralen Perfusionsdruck CPP bzw. regionalem cerebralen Blutfluss rCBF (unten).	60
Abbildung 17: Nicht-linearer Zusammenhang zwischen der Temperaturdifferenz von Hirngewebe und arteriellem Blut (ΔT_{br-art}) und des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ($p_{ti}O_2$).	62
Abbildung 18: Linearer Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur ($T_{rect.}$) und der Temperatur im Hirngewebe (T_{br}) aller gemessenen Wertepaare der 58 Patienten.	65
Abbildung 19: Graphische Charakteristik der Temperaturdifferenzen ($\Delta T_{br-rect}$).	67
Abbildung 20: Zeitverlauf der gemessenen Hirngewebetemperatur der 6 Patienten mit einer $T_{br} < 36,0^\circ C$ nach Kraniotomie.	68

Abbildung 21: Intrakranieller Druck (ICP) und cerebraler Perfusionsdruck (CPP) für alle 4 Analysegruppen unter Einbeziehung aller Patienten.	69
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen regionalem cerebralen Blutfluss (CBF), Hirngewebetemperatur (T_{br}) und Temperaturdifferenz.	70
Abbildung 23: Darstellung des Hirngewebesauerstoffpartialdrucks ($p_{ti}O_2$) in Abhängigkeit einer durchgeführten milden Hypothermie (mH) und einer spontanen Hypothermie.	71
Abbildung 24: Darstellung des Kohlendioxidpartialdruckes $p_{ti}CO_2$ und des pH (pH_{ti}) im Hirngewebe für die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen.	72
Abbildung 25: Exemplarische Darstellung des Effektes milder Hypothermie auf die Parameter Glutamat und Laktat, den Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe ($p_{ti}O_2$) sowie die Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und rektaler Körpertemperatur ($\Delta T_{br-rect}$).	75
Abbildung 26: Zusammenhang zwischen $\Delta T_{br-rect}$ und Patientenoutcome.	77
Abbildung 27: Beispielhafte Darstellung von Isothermen und des Temperaturgefälles im menschlichen Körper.	79
Abbildung 28: Regelkreis Körpertemperatur.	80
Abbildung 29: Blant und Altmann-Diagramm zum Vergleich verschiedener Lokalisationen zur Messung der Körperkerntemperatur im Vergleich zur mittels Pulmonalkatheter gemessenen Temperatur.	86
Abbildung 30: Hämoglobin-Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit von der Temperatur.	96

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der Bluthomöostase	57
Tabelle 2: Mittelwerte der metabolischen Parameter während verschiedener CPP-Phasen im extrazellulären Hirngewebe sowie als systemische Referenz im subkutanen Gewebe.	63
Tabelle 3: Demographische Daten.	64
Tabelle 4: Analyse des Zusammenhanges zwischen rektaler Körpertemperatur und Hirngewebetemperatur auf Basis verschiedener Temperaturbereiche.	66
Tabelle 5: Temperaturcharakteristik zum Zeitpunkt der Durchführung der cerebralen Blutflussmessung mittels Xenon-CT.	69
Tabelle 6: Mittlere Konzentrationen von Glucose, Laktat und der exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat in Abhängigkeit der Durchführung einer milden Hypothermie und für die Patienten mit spontaner Hypothermie und entsprechender Temperaturdifferenz $\Delta T_{br-rect}$.	74
Tabelle 7: Zusammenhang der verschiedenen Temperaturgraduierungen auf Basis der Hirngewebetemperatur [$^{\circ}\text{C}$] und dem Outcome 3 Monate nach Trauma unter Anwendung des Glasgow Outcome Scores.	76
Tabelle 8: Darstellung der Tiefenabhängigkeit der gemessenen Temperatur im Hirngewebe.	87
Tabelle 9: Mögliche positive Effekte der milden Hypothermie auf die Pathophysiologie cerebraler Ischämie.	93

11 Anhang

Thesen

1. Die zentrale Physiologie des Parameters „Hirntemperatur“ mit den komplexen Möglichkeiten der Beeinflussung bietet die Option für ein kontinuierliches Monitoring im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung.
2. Die intakte physiologische Thermoregulation dient dazu, das Wärmegleichgewicht aufrechtzuerhalten. Um Wärmeverluste kompensieren zu können, ist ein intakter Regelkreislauf erforderlich. Dem Hypothalamus obliegt in diesem Regelkreislauf die Reglerfunktion.
3. Ein intakter cerebraler Blutfluss im Bereich der physiologischen Autoregulation ist Voraussetzung, dass der physiologische positive Temperaturgradient zwischen Hirntemperatur und Körpertemperatur aufrechterhalten werden kann. Grundlegendes Prinzip der Aufrechterhaltung dieses physiologischen Temperaturgradienten ist das Prinzip eines „Wärmetauschers“.
4. Unter der Voraussetzung, dass der cerebrale Metabolismus und die damit verbundene Wärmeproduktion konstant sind, erhöht sich die Menge der abgegebenen Wärme mit steigendem cerebralen Blutfluss. Die Temperaturen beider Kompartimente gleichen sich an und die positive Temperaturdifferenz zwischen Hirngewebe und arteriellem Blut verringert sich. Bei einer Unterschreitung der Autoregulationsschwelle ist dieser eindeutige Zusammenhang nicht mehr gegeben.
5. In Bereichen der intakten cerebralen Autoregulation besteht im Autoregulationsbereich eine gute Korrelation zwischen der Temperatur im arteriellen Blut T_{art} und im Hirngewebe T_{br} , wobei die Temperatur im Hirngewebe höher ist als die Körpertemperatur.
6. Die Höhe der Hirntemperatur ist abhängig vom Messort und der Messtiefe im Gehirn. Für eine exakte Bewertung und Verlaufsbeobachtung ist eine exakte Definition des Messortes unabdingbar.

7. Wesentlich aussagekräftiger ist unter diesen Voraussetzungen die Kalkulation der Differenz zwischen Hirngewebetemperatur und der Körpertemperatur. Auch dieser Parameter wird wesentlich beeinflusst durch den cerebralen Blutfluss. Eine Unterschreitung der Autoregulationsschwelle (CPP 40mmHg) führt zu einer Vergrößerung der kalkulierten Differenz beider Temperaturen.
8. Nach Unterschreitung einer kritischen cerebralen Perfusion (CPP 20mmHg) und der Ausbildung einer cerebralen Ischämie erhöht sich die negative Temperaturdifferenz signifikant und widerspiegelt das entstandene „Flow-Metabolism-Mismatch“.
9. Das spontane Auftreten unphysiologischer Temperaturgradienten, insbesondere auch das spontane und anhaltende Auftreten von Hirntemperaturen unter 36°C widerspiegelt die Schwere der neuronalen Schädigung und ist somit ein Outcomeparameter.
10. Patienten mit einer spontanen Hirngewebetemperatur unter 36°C ohne Zeichen einer Verlaufsdynamik haben zugleich eine hohe Temperaturdifferenz zum Körperkern. Diese Konstellation ist verbunden mit einer Unterschreitung der kritischen cerebralen Perfusion, eines signifikant niedrigen Hirngewebesauerstoffs sowie einer erhöhten Laktatkonzentration im extrazellulären Hirngewebe. Die Prognose dieser Patienten ist infaust.
11. Das Auftreten von Fieber ist mit einem schlechteren Outcome infolge vermehrter Sekundärschäden nach einem schweren neuronalen Trauma verbunden. Dabei stellt Fieber im Krankheitsverlauf nach einer schweren neuronalen Schädigung nichts Seltenes dar und ist multifaktoriell bedingt. Eine Normothermie ist zwingendes Therapieziel.
12. Eine milde Hypothermie im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit einer cerebralen Hypoxie oder einer cerebralen Ischämie dient der Verhinderung outcomerelevanter Sekundärschäden über die Optimierung von Sauerstoffangebot und -bedarf und die Anpassung des cerebralen Metabolismus.

13. In klinischen Studien konnte ein sicherer positiver Outcomeeffekt bisher nicht für alle Patienten mit neuronaler Schädigung gleichermassen festgestellt werden. Die Anwendung einer milden Hypothermie (34-36°C) nach einem schweren Schädelhirntrauma bleibt aber Therapieoption im intensivmedizinischen Spektrum, sofern Möglichkeiten einer medikamentösen oder operativen Hirndrucktherapie nicht mehr gegeben sind.

14. Eine Verringerung der Körpertemperatur führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und somit zu einer verstärkten Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin. Damit einhergehend ist eine Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe. Eine Anpassung der cerebralen Stoffwechselaktivität sowie eine veränderte Löslichkeit von Sauerstoff im Blut führen zu einer entsprechenden Kompensation und Vermeidung hypoxischer Situationen.

15. Die zusätzliche kontinuierliche Überwachung der cerebralen Temperatur ist eine wesentliche Forderung an ein erweitertes Monitoringkonzept bei intensivmedizinischen Patienten nach einer schweren neuronalen Schädigung. In Kombination mit der Messung der Körpertemperatur können somit auf Basis der kalkulierten Differenz wesentliche Informationen zum cerebralen Blutfluss im Verhältnis zur cerebralen Oxygenierung bzw. dem cerebralen Metabolismus gewonnen werden.

Lebenslauf

Name: Soukup, Jens
geboren: 15.09.1965 in Naumburg/Saale
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Juli 1984 Abitur, Erweiterte Oberschule Halle-Neustadt
1984-1987 Wehrdienst als Unteroffizier auf Zeit; Medizinischer Dienst
1987 - 1993 Medizinstudium an der MLU Halle-Wittenberg
1993 - 1995 Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität.
1995 - 2000 Assistenzarzt Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität
10/1999 Nachweis der Anerkennung "Arzt im Rettungswesen"
11/2000 Abschluß Promotionsverfahren:
"51W89 (Cis-Atracurium) Hämodynamik und Histaminfreisetzung nach Einzelbolusgabe. Ein Vergleich mit Vecuronium"
02/2001 Fachgebietsanerkennung "Arzt für Anästhesiologie"
seit 01/2002 Stationsarzt „Intensivstation 2“ der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der MLU Halle-Wittenberg
11/2002 Ernennung zum Oberarzt der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der MLU Halle-Wittenberg
04/2004 Erlangung der Zusatzbezeichnung „Spezielle Intensivmedizin“

Forschungsaufenthalte:

6/1995 - 12/1995 LMU München, "Institut für Anästhesie",
Prof. A. Doenicke
6/1997 - 12/1997 Medical College of Virginia (Richmond, Virginia, USA)
Department of Neurosurgery

Halle/Saale, den 30.09.09

Dr. med. Jens Soukup

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig war.

Halle, den 30.09.2009

Dr. med. Jens Soukup

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. habil. Joachim Radke danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, diese Habilitationsschrift unter seinem Direktorat anfertigen zu dürfen. Darüber hinaus möchte ich mich für seine beständige Unterstützung und die Schaffung von Freiräumen für die verschiedenen Projekte meiner Forschungstätigkeit bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Menzel, der seit Jahren als stetiger Wegbegleiter in Forschung und Klinik meine wissenschaftliche Laufbahn unterstützt hat. Durch seine Beratung in vielen klinischen und wissenschaftlichen Fragen sowie die kritische Hilfestellung bei der Publikation der Ergebnisse wurden zu jeder Zeit ideale Bedingungen für meine Forschungsprojekte gewährleistet.

Nicht vergessen möchte ich alle anderen Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn PD Dr. med. Andreas Rieger, Herrn Dr. med. Lhaghva Sanchin sowie Herrn Dr. med. Carsten Holz als geschätzte neurochirurgische Kollegen am Universitätsklinikum Halle. Ihre Mitarbeit und wissenschaftliche Diskussionen haben insbesondere zum Gelingen der tierexperimentellen Studie außerordentlich beigetragen. Gleiches gilt für die Mitarbeiter der Abteilung „Experimentelle Chirurgie“ (Leiter: Prof. Dr. med. I. Furka) der Universität Debrecen.

Dank gilt weiter Herrn Prof. Ross Bullock, Herrn Dr. med. Alois Zauner und Herrn Dr. med. Egon Doppenberg für die Möglichkeit des Forschungsaufenthaltes am Department für Neurochirurgie am Medical College Richmond/Virginia (USA). Die Unterstützung bei der Erhebung und die Überlassung der klinischen Daten für die statistische Auswertung und Publikation sowie die zahlreichen interessanten Diskussionen über Neuromonitoring und Temperaturmanagement haben zum Gelingen des gemeinsamen Projektes beigetragen.

Auch danke ich allen Kollegen, die mich in meiner bisherigen klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn begleitet und durch ihre freundliche Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder Torsten Soukup bedanken, die mir meine berufliche Laufbahn ermöglicht und mich dabei immer unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meinem Vater, der leider viel zu früh verstorben ist und den Abschluss dieser wissenschaftlichen Arbeit somit nicht miterleben kann.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Ehefrau Yvonne und meinen beiden Kindern, Luisa-Marie und Maja Katharina, danken. Ohne Eure Toleranz, Liebe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bin sehr froh, dass es Euch gibt!