

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke



**Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer  
Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen  
cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation**

Dissertation

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

vorgelegt

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

von Isa Sofie Bramsiepe  
geb. am 24.05.1980 in Rothalmünster (Bayern)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Radke  
2. Prof. Dr. med. M. Menzel (Wolfsburg)

Verteidigungsdatum: 10.09.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000014452**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014452>]

**Referat:**

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) mittels Thermodiffusionssonde im Tierexperiment und bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung zur Darstellung der Veränderungen des rCBF während milder Hyperventilation.

Dazu wurden in einem Tierexperiment an neun Schweinen sowie in einer Patientenstudie an zehn Patienten eine intraparenchymatöse Hirndruckmesssonde, eine Multiparametersonde zur Bestimmung der Gaspartialdrücke ( $p_{\text{Hti}}$ ,  $p_{\text{tiO}_2}$ ,  $p_{\text{tiCO}_2}$ ) im Hirngewebe sowie eine Thermodiffusionssonde zur Messung des regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) eingesetzt. Zur Reproduzierbarkeit der Veränderungen des rCBF wurde ein Hyperventilationsmanöver durchgeführt und die  $\text{CO}_2$ -Reaktivität kalkuliert. Als Referenz wurde die Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe ( $p_{\text{tiO}_2}$ ) verwendet. Als Ergebnis lässt sich zeigen, dass sowohl im Tierexperiment als auch in der Patientenstudie mit der Thermodiffusionssonde eine signifikante Reduktion des rCBF während der Hyperventilationsperiode gemessen werden konnte. Dabei wurde im Tierexperiment eine gute Korrelation zwischen rCBF und dem Referenzwert  $p_{\text{tiO}_2}$  nachgewiesen ( $R^2 = 0,838$ ). Die Korrelation in der Patientenstudie war hingegen schwach ( $R^2 = 0,38$ ). In beiden Versuchen wurde in einigen Fällen eine geringe cerebrale Oxygenierung nicht immer durch einen entsprechend niedrigen rCBF widerspiegelt. Die  $\text{CO}_2$ -Vasoreaktivität bezogen auf den rCBF war sowohl im Tierexperiment als auch in der Patientenstudie stets nachweisbar. Die  $p_{\text{tiO}_2}$ - $\text{CO}_2$ -Reaktivität zeigte sich im Tierexperiment partiell eingeschränkt.

Unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten konnte festgestellt werden, dass sich die zusätzliche Messung des rCBF mittels Thermodiffusion aus technischer Sicht im klinischen Einsatz als stabile Messmethode erweist, die allerdings im Vergleich zur  $p_{\text{tiO}_2}$ -Messung derzeit einen geringeren Erfahrungshintergrund bietet.

**Bibliographische Beschreibung:**

Bramsiepe Isa Sofie: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 63 Seiten, 2008

## Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
2	Zielstellung	3
3	Theoretische Grundlagen	4
3.1	Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	4
3.2	Autoregulation	5
3.2.1	Autoregulationsmechanismen	6
3.2.2	O <sub>2</sub> -Reaktivität	7
3.2.3	CO <sub>2</sub> -Reaktivität	8
3.3	Methoden zur CBF-Messung	9
3.3.1	Bildgebende Verfahren	9
3.3.2	Xenon-Clearance-Technik	10
3.3.3	Transkranielle Dopplersonographie	10
3.3.4	Laser-Doppler-Flowmetry	11
3.3.5	Messung der jugularvenösen O <sub>2</sub> -Sättigung	12
3.3.6	Nah-Infrarotspektroskopie	13
3.3.7	Thermodiffusion	14
4	Material und Methodik	17
4.1	Tierexperiment	17
4.1.1	Standardmonitoring	17
4.1.2	Chirurgische Präparation	18
4.1.3	Erweitertes Neuromonitoring	18
4.1.4	Kontrollierte Hyperventilation	19
4.2	Patientenstudie	19
4.2.1	Standardmonitoring	20
4.2.2	Erweitertes Neuromonitoring	20
4.2.3	Kontrollierte Hyperventilation	21
4.3	Datenverarbeitung	21
4.4	Statistische Auswertung	22
5	Ergebnisse	24
5.1	Tierexperiment	24
5.1.1	Kontrollierte Hyperventilation und regionaler cerebraler Blutfluss	24
5.1.2	Kontrollierte Hyperventilation und regionale Hirngewebeoxygenierung	28

5.2	Patientenstudie	30
5.2.1	Kontrollierte Hyperventilation und regionaler cerebraler Blutfluss	31
5.2.2	Kontrollierte Hyperventilation und regionale Hirngewebeoxygenierung	35
5.2.3	CO <sub>2</sub> -Reaktivität und neuronales Schädigungsmuster	40
6	Diskussion	42
6.1	Tierexperiment	42
6.2	Patientenstudie	45
6.3	Gegenüberstellung Tierexperiment und Patientenstudie	48
6.4	Klinische Wertigkeit der Thermodiffusionssonde	49
7	Zusammenfassung	52
8	Schlussfolgerung	52
9	Literaturverzeichnis	53
10	Anhang	60
10.1	Abbildungsverzeichnis	60
10.2	Tabellenverzeichnis	61
11	Thesen	62
	Lebenslauf	i
	Erklärungen	ii
	Danksagung	iv
	Projektförderung	iv

### Abkürzungsverzeichnis:

$\% \Delta V_{MCA}$	Mittlere prozentuale Änderung der Geschwindigkeit in der Arteria cerebri media
$\Delta fSpO_2$	Änderung der fraktionierten arteriellen Sauerstoffsättigung
$\Delta HbO_2$	Änderung der Hb-Konzentration, gemessen durch NIRS
$\Delta_{HV-BL}$	Kalkulierte Differenz beider Untersuchungsperioden
$\Delta rCBF_{HV-BL}$	Differenz des rCBF zwischen HV und BL
$\Delta T / \Delta L$	Temperaturgradient
$\pm SD$	Standardabweichung
A	Querschnittsfläche
ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Angiotensin converting enzyme
$aCO_{2\text{reakt-}p_{ti}O_2}$	Absolute $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den $p_{ti}O_2$
$aCO_{2\text{reakt-rCBF}}$	Absolute $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den rCBF
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
$A_{vDL}$	Arteriovenöse Laktatdifferenz
$A_{vDO_2}$	Arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz
AZV	Atemzugvolumen
BHS	Bluthirnschranke
BL	Baseline
$C_a$	Arterielle Konzentration des Gases
CBF	Cerebraler Blutfluss
CBV	Cerebrales Blutvolumen
cCT	Cranielle Computertomographie
CMRO <sub>2</sub>	Cerebrale Sauerstoffextraktion
$CO_{2\text{reakt-}p_{ti}O_2}$	$CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den $p_{ti}O_2$
$CO_{2\text{reakt-rCBF}}$	$CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den rCBF
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
$C_v$	Hirnvenöse Konzentration des Gases
CVR	Cerebraler Gefäßwiderstand
Cyt <sub>aa3</sub>	Cytochrom-aa3
D	Gefäßdurchmesser

Desoxy-Hb	Desoxygeniertes Hämoglobin
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor
EKG	Elektrokardiogramm
etCO <sub>2</sub>	Endexpiratorische Kohlendioxidspannung
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
HV	Hyperventilation
ICA	Arteria carotis interna
ICB	Intracerebrale Blutung
ICP	Intracranieller Druck
ITS	Intensivstation
k	Konduktivität (Wärmeleitfähigkeit)
K	Konstante, berücksichtigt Hb-Konzentration und Molekularmasse sowie cerebrale Gewebdichte
LDF	Laser Doppler Flowmetry
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NIRS	Nah-Infrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	Nicht signifikant
OEF	Sauerstoffausschöpfung
Oxy-Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p <sub>a</sub> CO <sub>2BL</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Baseline)
p <sub>a</sub> CO <sub>2HV</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Hyperventilation)
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCA	Arteria cerebri posterior
pH <sub>a</sub>	Arterieller pH-Wert
p <sub>ti</sub> CO <sub>2</sub>	Loko-regionaler Kohlendioxidpartialdruck im Hirngewebe

$p_{ti}O_2$	Loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe
$p_{ti}O_{2BL}$	Loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (Baseline)
$p_{ti}O_{2HV}$	Loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (Hyperventilation)
q	Konduktion
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss
$rCBF_{BL}$	Regionaler cerebraler Blutfluss (Baseline)
$rCBF_{HV}$	Regionaler cerebraler Blutfluss (Hyperventilation)
$rCO_{2\text{reakt-}p_{ti}O_2}$	Relative $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den $p_{ti}O_2$
$rCO_{2\text{reakt-rCBF}}$	Relative $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den rCBF
$rCO_{2\text{reakt-TCD}}$	Relative $CO_2$ -Reaktivität gemessen mittels TCD
SAB	Subarachnoidalblutung
$S_aO_2$	Arterielle Sauerstoffsättigung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
$S_jO_2$	Jugularvenöse Sauerstoffsättigung
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
$SpO_2$	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
t	Zeit
TCD	Transcranielle Dopplersonographie
TD	Thermodiffusionssonde
$T_a$	Zentrale Körpertemperatur
$T_{ti}$	Temperatur im Hirngewebe
sXeCT	Computertomographie unter Einsatz stabilen Xenon-Gases zur Bestimmung des cerebralen Blutflusses
V	Blutflussgeschwindigkeit
Xe	Xenon
ZVD	Zentralvenöser Druck

## 1 Einleitung

Milde Hyperventilation gehört zur Standardtherapie im Management des erhöhten intracraniellen Drucks (ICP) bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung (11). Bereits vor mehr als 40 Jahren wurde der Nutzen von Hyperventilation zur Senkung des ICP bei schweren Schädel-Hirn-Trauma beschrieben (70). Cerebrale Blutgefäße sind empfindlich gegenüber Änderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes ( $p_a\text{CO}_2$ ). Dies bezeichnet man als  $\text{CO}_2$ -Reaktivität und wird durch Änderungen des extrazellulären pH-Wertes vermittelt (61). Durch Hyperventilation wird eine Senkung des  $p_a\text{CO}_2$  erzielt. Dies führt zur Vasokonstriktion mit Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Durch ein konsekutives Absinken des cerebralen Blutflusses (CBF) kann schließlich eine vorübergehende Senkung des ICP erreicht werden. Das  $\text{CO}_2$  gilt als der potenteste physiologische Regulator des CBF (53). Der Funktionsbereich der  $\text{CO}_2$ -Reaktivität liegt bei einem  $p_a\text{CO}_2$  von 20 bis 60 mmHg. Bei normaler  $\text{CO}_2$ -Reaktivität verändert sich der CBF um ca. 3% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Änderung (12, 22, 29, 70). Dieser Mechanismus verläuft in der Regel unabhängig vom mittleren arteriellen Druck (MAP). Erst bei MAP-Werten unter 50 mmHg hat der  $p_a\text{CO}_2$  keinen Einfluss mehr auf die Hirndurchblutung.

Es besteht allerdings die Gefahr einer globalen oder regionalen cerebralen Ischämie durch die Senkung des CBF (16, 51, 72) mit negativem Einfluss auf das Outcome (56). Von besonderer Bedeutung sind dabei die ersten 24 Stunden nach dem Ereignis, da zu dieser Zeit bereits häufig eine cerebrale Minderdurchblutung vorliegt (5, 46, 47).

Wichtiges therapeutisches Ziel ist daher die Aufrechterhaltung des CBF sowie der Hirngewebeoxygenierung. Die regelmäßige Überwachung des cerebralen Perfusionsdruckes (CPP) als kalkulierter Wert aus der Differenz von MAP und ICP ist ergänzend notwendig, da dieser am ehesten den aktuellen CBF widerspiegelt.

Zur Messung der cerebralen Oxygenierung und des CBF wurden bereits eine Vielzahl von Methoden beschrieben, allerdings eignen sich nur wenige als Routineverfahren zur kontinuierlichen und bettseitigen Messung (14, 24, 39, 79).

Klinische Studien haben sich auf die Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung ( $\text{S}_j\text{O}_2$ ) und auf das Monitoring des loko-regionalen Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ( $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ ) konzentriert (12, 22, 29, 78). Das  $\text{S}_j\text{O}_2$ -Monitoring ist ein globales Messverfahren. Zur Anwendung kommt ein fiberoptischer Katheter, dessen Spitze im Bulbus der Vena

jugularis platziert wird. Unter physiologischen Bedingungen beträgt die  $S_jO_2$  55-70%. Werte  $< 50\%$  sind Anzeichen einer gesteigerten  $O_2$ -Extraktion, bei einer Sättigung  $< 40\%$  ist eine cerebrale Ischämie sehr wahrscheinlich (12, 63, 70, 78, 80). Im Gegensatz dazu ist das  $p_{ti}O_2$ -Monitoring ein regionales Verfahren. Zum Einsatz kommt eine Mikroelektrode, die intraparenchymal platziert wird. Als normwertig ist ein  $p_{ti}O_2$  von 20-30 mmHg anzusehen (12, 53, 78).

Der CBF kann direkt oder indirekt durch eine Vielzahl von Methoden gemessen werden. Eine häufig angewendete Technik ist die Messung des cerebralen Blutflusses mittels Computertomographie unter Einsatz eines stabilen Xenon-Gases (sXeCT). Dabei wird die konventionelle Computertomographie mit der Inhalation eines nicht-radioaktiven  $30\%Xe/70\%O_2$ -Gasgemisches kombiniert. CBF-Daten lassen sich anschließend in zahlreichen Zwei-Zentimeter- oder größeren Regionen berechnen (5, 14, 62, 70, 75, 76).

Eine indirekte Messmethode des CBF stellt die transkranielle Dopplersonographie (TCD) dar. Es handelt sich um ein kontinuierliches, nicht invasives Verfahren zur Messung der globalen CBF-Geschwindigkeit in den basalen Hirnarterien (75, 80).

In unserer Studie kommt eine Thermodiffusionssonde (TD) zur kontinuierlichen Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) zum Einsatz. Dabei handelt es sich um eine intraparenchymal platzierte Sonde, in deren Spitze zwei Thermistoren eingebettet sind. Das Prinzip beruht auf der Fähigkeit des Gewebes Hitze zu transportieren und ermöglicht eine minimal-invasive, kontinuierliche Messung absoluter Durchblutungswerte.

## 2 Zielstellung

Ziel der Studie war die Untersuchung der Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Messung des regionalen cerebralen Blutflusses mittels neuer Thermodiffusionssonde im Tierexperiment sowie unter klinischen Bedingungen bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung. Dabei wurde sowohl im Tierexperiment als auch in der klinischen Studie eine kontrollierte milde Hyperventilation durchgeführt, um Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses zu erreichen. Der Verlauf des Hirngewebesauerstoffpartialdruckes ( $p_{ti}O_2$ ) wurde als Referenz verwendet. Die folgenden Fragen wurden auf der Grundlage der erhaltenen Daten evaluiert:

1. Sind die Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation durch die Anwendung einer Thermodiffusionssonde im nicht geschädigten als auch geschädigten Gehirn darstellbar?
2. Ist der Messwerteverlauf der rCBF-Messung mit dem Verlauf der Messwerte des Referenzverfahrens ( $p_{ti}O_2$ -Messung) vergleichbar?
3. Inwiefern ist die kalkulierte  $CO_2$ -Reaktivität im nicht geschädigten Hirngewebe (Tierexperiment) mit den Ergebnissen bei Patienten mit einer neuronalen Schädigung vergleichbar?

### 3 Theoretische Grundlagen

#### 3.1 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 700-900 ml/min aufrecht zu halten. Dabei weist die Durchblutung große regionale Unterschiede auf. Für die graue Substanz werden Werte von 80-140 ml/min/100g, für die weiße Substanz 23 ml/min/100g gemessen. Da die Gesamtdurchblutung kaum Schwankungen unterworfen ist, ergibt sich ein konstantes intracranielles Blutvolumen von 100-150 ml (27, 41, 66).

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. Ein entscheidender Fortschritt in der Analyse des CBF und des cerebralen Metabolismus konnte durch S. Kety und C. Schmidt anhand des Prinzips nach Fick erzielt werden (34). Ein Gas wird über eine bestimmte Zeit eingeatmet bis sich ein Gleichgewicht zwischen eingeatmeter Konzentration, arterieller sowie cerebraler Gewebskonzentration einstellt. Der CBF ergibt sich wie folgt:

$$\text{Formel 1: } CBF = \frac{\text{Volumen}}{t} = \frac{\text{Aufgenommene Menge des Indikators}}{t \times (C_a - C_v)} \quad (37)$$

CBF = cerebraler Blutfluss

t = Zeit

C<sub>a</sub> = Arterielle Konzentration des Gases

C<sub>v</sub> = Hirnvenöse Konzentration des Gases

Basierend auf diesem Prinzip ist es möglich, den globalen cerebralen Sauerstoffverbrauch zu bestimmen:

$$\text{Formel 2: } CMRO_2 = CBF \times AvDO_2 \quad (30)$$

CMRO<sub>2</sub> = Cerebrale Sauerstoffextraktion

AvDO<sub>2</sub> = Arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz

Der Normwert für die  $CMRO_2$  beträgt im Mittel  $3,3 \pm 0,4$  ml/100g/min (30, 71). Der Sauerstoffverbrauch ist regional unterschiedlich, mit höchsten Werten im Cortex. Unter physiologischen Bedingungen besteht eine Kopplung zwischen Hirndurchblutung und Sauerstoffverbrauch. Bei erhöhtem  $O_2$ -Verbrauch steigt der CBF an, die  $AvDO_2$  bleibt konstant. Diese Kopplung kann beim schweren Schädelhirntrauma (SHT) aufgehoben sein. Es kommt zur Erhöhung oder Senkung des CBF, unabhängig vom  $O_2$ -Verbrauch und damit zu  $AvDO_2$ -Schwankungen.

Verschiedene Faktoren beeinflussen den Hirnstoffwechsel. Dazu zählen unter anderem Körpertemperatur und cerebrale Krämpfe. So steigt der  $O_2$ -Verbrauch pro  $1^\circ C$  Temperaturerhöhung um 10-13% an, bei cerebralen Krampfanfällen kann der Verbrauch um 150-250% erhöht sein (55).

Hauptsubstrat der Energiegewinnung ist Glucose. Bei 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.

### 3.2 Autoregulation

Das Konzept der Autoregulation wurde erstmals im Jahre 1890 von C. Roy und C. Sherrington diskutiert. Unter Autoregulation im Allgemeinen versteht man die Fähigkeit des Gehirns, eine konstante Blutversorgung im Bereich arterieller Mitteldrücke zwischen 60-150 mmHg (Autoregulationsbereich) unabhängig vom MAP, dem Herzzeitvolumen und dem CPP aufrechtzuerhalten. Im engeren Sinne bezieht es auch die Fähigkeit mit ein, die Verteilung des cerebralen Gesamtblutflusses den bestehenden regionalen Stoffwechselbedürfnissen anzupassen (27).

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

Es gilt:

**Formel 3:**  $CPP = MAP - ICP$  (18)

**Formel 4:**  $CVR = \frac{CPP}{CBF}$  (30)

CPP = Cerebraler Perfusionsdruck; MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck  
ICP = Intracranieller Druck; CVR = Cerebraler Gefäßwiderstand  
CBF = Cerebraler Blutfluss

Eine konstante Blutversorgung wird aufrechterhalten, indem Änderungen des CPP durch entsprechende Anpassung des 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 (27). Unter physiologischen Bedingungen ergibt sich ein CVR von  $1,6 \pm 0,4$  mmHg/ml/100g/min (30).

Die Autoregulationsreaktion tritt innerhalb von zwei Minuten nach Änderung des CPP auf. Ein abfallender CPP bewirkt eine Dilatation, ein ansteigender CPP eine Konstriktion der cerebralen Widerstandsgefäße (41).

Ober- beziehungsweise unterhalb der Autoregulationsschwelle folgt der CBF passiv dem CPP. Dies bedeutet eine Abnahme der Hirndurchblutung bei MAP-Werten  $< 60$  mmHg. Die Folge ist eine maximale Gefäßdilatation mit Gefäßkollaps, Perfusionsstillstand und konsekutiver Ischämie. MAP-Werte  $> 150$  mmHg bewirken eine Zunahme des CBF mit Gefäßwandschäden, Kaliberunregelmäßigkeiten bis hin zu vasogenem Ödem, Erhöhung des ICP und Bluthirnschranken (BHS)-Störungen (27).

Hypoxie, Hyperkapnie, Ischämie und SHT sind weitere Ursachen für Autoregulationsstörungen (41). Auch inhalative Anästhetika wie Halothan und Isofluran können die Autoregulation negativ beeinflussen (9, 74).

### **3.2.1 Autoregulationsmechanismen**

Es werden vier Mechanismen der Autoregulation beschrieben:

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

Gefäßmuskelzellen reagieren auf luminale Druckänderungen. Bei Erhöhung des CPP werden dehnungssensible Kanäle in glatten Muskelzellen aktiviert. Es kommt zu einem intrazellulären Calcium-Einstrom mit konsekutiver Vasokonstriktion (27, 30).

Weiterhin ist die cerebrale Durchblutung von der regionalen Stoffwechselaktivität abhängig. Bei erhöhtem Stoffwechsel steigt der CBF an, ist er erniedrigt, sinkt der CBF. In einer Studie von Oertel et al. wurde dies getestet, indem mittels Propofol die cerebrale Stoffwechselaktivität gesenkt wurde. Unter physiologischen Bedingungen sinkt die Blutflussgeschwindigkeit nach Propofolgabe um mindestens 30% (57).

Cerebrale Gefäße weisen eine reichliche perivaskuläre Innervation auf. Auch auf diese Weise kann der CBF moduliert werden (27, 30). 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 Trigeminus die Durchblutung zu beeinflussen (27).

Schließlich wird vermutet, dass auch ein intaktes Endothel für die Autoregulation notwendig ist (30, 42). Das Endothel befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Blutstrom und zur glatten Muskulatur. Es reagiert rasch auf diverse Stimuli, wie z.B. auf mechanische Kräfte, von Blutzellen freigesetzte Mediatoren oder auf Hormone und Medikamente. Das Endothel sezerniert daraufhin Substanzen, die mit den glatten Muskelzellen der Gefäße interagieren. Zu den wichtigsten muskelrelaxierenden Substanzen zählen Stickstoffmonoxid (NO), Prostaglandin  $E_2$ , Prostaglandin  $I_2$  und Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF). Unter den vasokonstringierenden Substanzen sind Endothelin I, Thromboxan  $A_2$ , Prostaglandin  $H_2$  und Angiotensin converting enzyme (ACE) von Bedeutung (9, 27). Die Rolle von Endothelin I bei der Autoregulation konnte in einer Studie an Ratten von Mascia et al. an Bedeutung gewinnen. Es zeigte sich, dass Endothelin notwendig ist, um den cerebralen Blutfluss einem erhöhten CPP anzupassen (50).

### **3.2.2 O<sub>2</sub>-Reaktivität**

Physiologische arterielle Sauerstoffpartialdrücke ( $p_aO_2$ ) haben keinen Einfluss auf die Hirndurchblutung. Erst ab  $p_aO_2$ -Werten  $< 50$  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 (41).

Der  $p_{iO_2}$  reflektiert die Balance zwischen cerebralen O<sub>2</sub>-Angebot und -Nachfrage. Das O<sub>2</sub>-Angebot ist abhängig vom arteriellen O<sub>2</sub>-Gehalt und vom CBF. Die O<sub>2</sub>-Nachfrage wird durch den cerebralen Metabolismus und die Mitochondrienfunktion bestimmt (78). Innerhalb des Autoregulationsbereiches (arterieller Mitteldruck zwischen 60 und 150 mmHg) zeigt sich zwischen  $p_{iO_2}$  und MAP eine sigmoide Beziehung.  $P_{iO_2}$  und rCBF behalten während der Plateauphase unabhängig vom MAP nahezu konstante Werte bei. Ober- und unterhalb der Schwelle zeigt sich eine lineare Beziehung, so dass z.B. bei anhaltender MAP-Senkung auch der  $p_{iO_2}$  sinkt. Der CPP zeigt eine dem MAP vergleichbare Beziehung (29). Bei CPP-Werten oberhalb der unteren

Autoregulationsschwelle von 70 mmHg sprechen relativ konstant bleibende  $p_{ti}O_2$ -Werte während CPP-Schwankungen für eine intakte Autoregulation. Anzeichen einer verschlechterten oder aufgehobenen Autoregulation stellt der Nachweis einer linearen Beziehung beider Parameter in diesem Bereich dar (40, 54).

Während globaler cerebraler Ischämie mit CBF-Werten  $\leq 18$  ml/100g/min fällt der  $p_{ti}O_2$  signifikant ab (4). Hypokapnie verstärkt diesen Effekt durch cerebrale Vasokonstriktion. Der CBF und das cerebrale Blutvolumen (CBV) sinken. Damit ist einerseits ein vermindertes  $O_2$ -Angebot, andererseits ein erhöhter zellulärer  $O_2$ -Bedarf im Gewebe verbunden (29, 38). Unter physiologischen Bedingungen wird kompensatorisch die Sauerstoffausschöpfung (OEF) erhöht, damit das  $O_2$ -Angebot ausreichend und die  $CMRO_2$  konstant bleiben (20). Hyperkapnie hingegen hebt den  $p_{ti}O_2$  an. Als „ischämische Grenze“ des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe werden Werte von  $< 5-6$  mmHg angegeben. Man kann allerdings bereits bei  $p_{ti}O_2$ -Werten  $< 10-15$  mmHg von einer ablaufenden Ischämie ausgehen (29).

### **3.2.3 $CO_2$ -Reaktivität**

Bei ausreichendem CBF deckt das Gehirn den Energiebedarf zu 99% durch einen 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 Metaboliten-Clearance. Es gilt als der potenteste physiologische Regulator des CBF (53).

Hypokapnie führt zu cerebraler Vasokonstriktion mit Senkung des CBF, Hyperkapnie zu cerebraler Vasodilatation mit Erhöhung des CBF. Der Funktionsbereich dieses Regulationsmechanismus liegt bei einem  $p_aCO_2$  von 20-60 mmHg. Im Unterschied zur  $O_2$ -Reaktivität, bei der  $p_{ti}O_2$  und CBF innerhalb des Autoregulationsbereichs nahezu konstante Werte beibehalten, verändert sich der CBF bei normaler  $CO_2$ -Reaktivität konstant um ca. 3% pro mmHg  $p_aCO_2$ -Änderung (29). Beispielsweise wird eine Abnahme des CBF um 40-50% bei einem  $p_aCO_2$  von 20-25 mmHg beobachtet. Dieser Mechanismus verläuft in der Regel unabhängig vom MAP. Erst bei MAP-Werten unter 50 mmHg hat der  $p_aCO_2$  keinen Einfluss mehr auf die Hirndurchblutung. Die  $CO_2$  vermittelte Gefäßreaktion beruht vermutlich auf Änderungen des pH-Wertes im Liquor cerebrospinalis und in der interstitiellen Flüssigkeit, welche die Widerstandsgefäße umgeben. Auch die Freisetzung verschiedener Metabolite wie Prostaglandine, NO und zyklische Nukleotide spielen dabei eine entscheidende Rolle. Ebenso werden der intrazellulären Kalziumkonzentration sowie

den Kalium-Kanälen Bedeutung beigemessen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt (9).

Die relative CO<sub>2</sub>-Reaktivität lässt sich durch Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (MCA) bestimmen. Sie wird angegeben in  $\% \Delta V_{MCA}$  pro mmHg p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>. Normale relative CO<sub>2</sub>-Reaktivität wird definiert als  $3,7 \pm 0,5 \%$   $\Delta V_{MCA}$  pro mmHg p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (57).

### **3.3 Methoden zur CBF-Messung**

#### **3.3.1 Bildgebende Verfahren**

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

Bei der Computertomographie handelt es sich um ein digitales, computergestütztes Schichtverfahren. Der Schädel wird aus unterschiedlichen Richtungen von Röntgenstrahlen durchdrungen und Detektoren registrieren die Strahlenschwächung. Daraus errechnet der Computer die Gewebisdichte und rekonstruiert ein Bild der untersuchten Schicht. Um die Durchblutung sichtbar zu machen, ist der Einsatz von Kontrastmittel notwendig. Besonders geeignet zur CBF-Messung ist die CT-Angiographie mittels Spiral-CT. Intravenös verabreicht kann das Kontrastmittel im arteriellen oder venösen Schenkel verfolgt werden und anhand einer 3D-Rekonstruktion der Daten erhält man ein plastisches Bild der gewünschten Gefäße (64).

Basierend auf dem Kety-Schmidt-Prinzip (Formel 1) ist es möglich, das CT mit der Inhalation einer inerten Substanz zu kombinieren (sXeCT). Stabiles Xenon (Xe) ist ein nicht-radioaktives Gas. Im Gegensatz zum Kontrastmittel bei der CT-Angiographie verbleibt es nicht in den Blutgefäßen, sondern diffundiert frei durch die BHS ins cerebrale Gewebe (65). Nach Durchführung zweier Ausgangs-Scans ohne Anreicherung der inerten Substanz, wird ein 30%Xe/70%O<sub>2</sub>-Gasgemisch über 4,5 Minuten eingeatmet. Währenddessen finden weitere Scans statt. Die CBF-Daten werden anschließend in zahlreichen Zwei-Zentimeter- oder größeren Regionen berechnet (5, 14, 65, 75, 76).

Eine weitere bildgebende Diagnostik zur cerebralen Blutflussmessung stellt die MRA dar. Es handelt sich um ein nicht invasives Verfahren zur Darstellung der Blutgefäße mittels meist Gadolinium-haltigem 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 (33, 64).

An nuklearmedizinischen Schnittbildverfahren kommen die PET sowie die SPECT zum Einsatz. Die Messung des rCBF erfolgt unter Verwendung von Radionukleotiden, hierzu zählen unter anderem  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  und  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ . 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 (33, 64).

Für alle genannten bildgebenden Verfahren ist der Patiententransport zur Untersuchung notwendig. Daher ist keine Möglichkeit zur kontinuierlichen CBF-Messung gegeben (62).

### **3.3.2 Xenon-Clearance-Technik**

Die Bestimmung des rCBF ist weiterhin mit Hilfe des radioaktiven Gases  $^{133}\text{Xenon}$  möglich (1, 41, 62, 69). Das gelöste Inertgas kann in die Arteria carotis oder in die Vena jugularis injiziert werden (1, 62). Über beide Hemisphären werden bis zu 250 externe Detektoren angebracht. Durch Gammastrahlung des gelösten Xe-Gases kann das Auswaschen des Isotops gemessen werden. Die Auswaschkurve zeigt einen exponentiellen Verlauf und kann je nach gewünschter Hirnregion unterhalb der entsprechenden Detektoren bestimmt werden. Anhand der Clearance-Kurve kann die regionale Durchblutung berechnet werden (41, 62, 69). Da der Patient bei diesem Verfahren radioaktiven Indikatoren ausgesetzt wird, ist es nicht beliebig oft wiederholbar und eine kontinuierliche Messung des CBF nicht möglich. Nachteilig sind ebenso die Notwendigkeit der Punktion einer Arterie oder Vene sowie die mögliche Kontamination anderer Gefäße (1, 41, 62, 69).

### **3.3.3 Transkranielle Dopplersonographie**

Der Einsatz der Doppler-Technik zur CBF-Messung kam erstmalig 1982 durch Aaslid et al. zur Anwendung (14, 79). Dabei handelt es sich um ein kontinuierliches, nicht invasives Verfahren zur Messung der CBF-Geschwindigkeit in den basalen Hirnarterien Arteria cerebri anterior (ACA), MCA, Arteria cerebri posterior (PCA) und Arteria carotis interna (ICA) (3, 14, 41, 75, 80). Da mit der TCD die Strömungsgeschwindigkeit gemessen wird,

handelt es sich um ein indirektes Verfahren der globalen CBF-Messung. Der Blutfluss wird anhand folgender Formel bestimmt:

**Formel 5:**  $\text{Blutfluss (l/min)} = D \times V$  (18, 62)

D = Gefäßdurchmesser

V = Blutflussgeschwindigkeit

Um die Cerebralarterien transtemporal anzuschallen wird die Sonde oberhalb des Processus zygomaticus aufgesetzt (14, 80). 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 38-86 cm/ sec (41). Die CBF-Geschwindigkeit 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. Anzeichen eines moderaten Vasospasmus sind Geschwindigkeiten > 100 cm/ sec, eines schweren > 200 cm/ sec. (14, 31, 79). Vorteile dieses Verfahrens sind die leichte Wiederholbarkeit und Durchführbarkeit (79). 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 (80). Ein weiteres Problem stellt die signifikante Variabilität bei Versuchswiederholung dar. Außerdem ist es mit dieser Technik nicht möglich, zwischen Vasospasmus und Hyperämie zu unterscheiden (31).

### 3.3.4 Laser-Doppler-Flowmetry

Die Laser-Doppler-Flowmetry (LDF) ist ein invasives Verfahren zur kontinuierlichen Messung relativer Veränderungen der lokalen Hirndurchblutung (21, 24, 39, 76, 80). Notwendig ist eine Sonde, die nach Kraniotomie direkt auf den Kortex oder intraparenchymatös platziert wird (24, 80). Diese enthält zwei optische Fasern, eine emittierende und eine empfangende Faser. Erstere ist mit einer Laser-Diode 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 (21, 24, 39). Der cerebrale Blutfluss errechnet sich dann wie folgt:

**Formel 6:**  $CBF = \text{mittlere Dopplerverschiebung} \times \text{Anteil an frequenzverschobenen Licht}$   
(21)

Dies entspricht:

**Formel 7:**  $CBF = CBF - \text{Geschwindigkeit} \times \text{Blutvolumen}$  (39)

CBF = Cerebraler Blutfluss

Diese Technik bietet eine kontinuierliche Messung mit hoher zeitlicher Auflösung und schneller Antwort auf relative Blutflussänderungen (39). Allerdings ist es nicht möglich, diese in absolute Werte (ml/ 100g/ min) umzuschreiben (76). 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 Hämoglobinveränderungen, starkes äußeres Licht oder durch Änderung des Sondenkontaktes mit dem Kortex zustande kommen (39, 80).

### 3.3.5 Messung der jugularvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung

Die Messung der S<sub>J</sub>O<sub>2</sub> ist ein invasives und kontinuierliches Verfahren zur Kontrolle von Sauerstoffangebot und -bedarf (80). Zur Anwendung kommt ein fiberoptischer Katheter, dessen Spitze im Bulbus der Vena jugularis platziert wird (63, 80). Durch Messung der S<sub>J</sub>O<sub>2</sub> und Kalkulation der AvDO<sub>2</sub> kann das Verhältnis zwischen globalen CBF und globaler CMRO<sub>2</sub> bestimmt werden:

**Formel 8:**  $AvDO_2 = 1,34 \times Hb \times \frac{S_aO_2 - S_jO_2}{100}$  (63)

**Formel 9:**  $AvDO_2 = \frac{CMRO_2}{CBF}$  (18, 25, 80)

AvDO<sub>2</sub> = Arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz

Hb = Hämoglobin

S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = Arterielle Sauerstoffsättigung

S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> = Jugularvenöse Sauerstoffsättigung

CMRO<sub>2</sub> = Cerebrale Sauerstoffextraktion

Unter Annahme einer konstanten CMRO<sub>2</sub> verhält sich die Beziehung zwischen globalen CBF und 1/AvDO<sub>2</sub> proportional (63). Wenn zusätzlich zur CMRO<sub>2</sub> auch Hb-Konzentration, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> und p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> nicht signifikant variieren, kann Formel 9 zu folgender Beziehung vereinfacht werden:

**Formel 10:**  $S_jO_2 = \frac{CBF}{CMRO_2}$  (18)

S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> = Jugularvenöse Sauerstoffsättigung

CMRO<sub>2</sub> = Cerebrale Sauerstoffextraktion

Unter physiologischen Bedingungen beträgt die AvDO<sub>2</sub> 5-9 ml/dl und die S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> 55-70%. Bei jugularvenösen Sättigungswerten > 75% kann man von einer relativen oder absoluten Hyperämie ausgehen. Werte < 50% sind Anzeichen einer gesteigerten O<sub>2</sub>-Extraktion, bei einer Sättigung < 40% ist eine cerebrale Ischämie sehr wahrscheinlich (18, 26, 78, 80).

Nachteilig an diesem Verfahren sind die aufwendige und arbeitsintensive Durchführung und die hohe Rate an Messungenauigkeiten durch Artefakte. Außerdem kann die Beziehung zwischen S<sub>j</sub>O<sub>2</sub>, CBF und CMRO<sub>2</sub> durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, pH, Temperatur, Hb-Konzentration, ICP, Krämpfe oder Barbiturate. Dadurch können scheinbar normale Messwerte eine verschlechterte Oxygenierung verschleiern (78, 80). Außerdem ist mit dieser Methode keine quantitative Bestimmung der cerebralen Gewebsdurchblutung möglich (62).

### 3.3.6 Nah-Infrarotspektroskopie

Die Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS) ist ein kontinuierliches, nichtinvasives Verfahren zur quantitativen Messung der regionalen Gewebsoxygenierung und des CBF (1, 10, 41, 59, 68, 80). Das Prinzip beruht auf der Fähigkeit von Photonen im nahen Infrarotbereich

(700-1000 nm) humanes Gewebe inklusive Kalotte und Hirngewebe bis zu einer Tiefe von mehreren Zentimetern zu durchdringen (1). Als biologische Lichtabsorber im Gewebe kommen oxygeniertes Hämoglobin (Oxy-Hb), desoxygeniertes Hämoglobin (Desoxy-Hb) und Cytochrom-aa3 (Cyt<sub>aa3</sub>) vor. Je nach Oxygenierungsstadium ändern sich deren Absorptionscharakteristika (10, 41, 68, 80). Unter Verwendung von Optoden-Pads auf der frontalen Kopfschwarte kann die Änderung der Lichtabsorption gemessen werden. Daraus wird die quantitative Änderung von Oxy-Hb und Desoxy-Hb mit Informationen über Oxygenierung arterieller, kapillärer und venöser Bereiche in einem Gewebskegel unklaren Volumens bestimmt (1, 10, 41, 59, 68, 80).

Der CBF kann anhand folgender Formel berechnet werden:

**Formel 11:** 
$$CBF = K \times \frac{\Delta HbO_2}{\int_0^t \Delta fSp_{O_2} dt} \quad (59)$$

$\Delta HbO_2$  = Änderung der Hb-Konzentration, gemessen durch NIRS

$\Delta fSp_{O_2}$  = Änderung der fraktionierten arteriellen Sauerstoffsättigung

t = Zeit

K = Konstante, berücksichtigt Hb-Konzentration und Molekularmasse sowie cerebrale Gewebsdichte

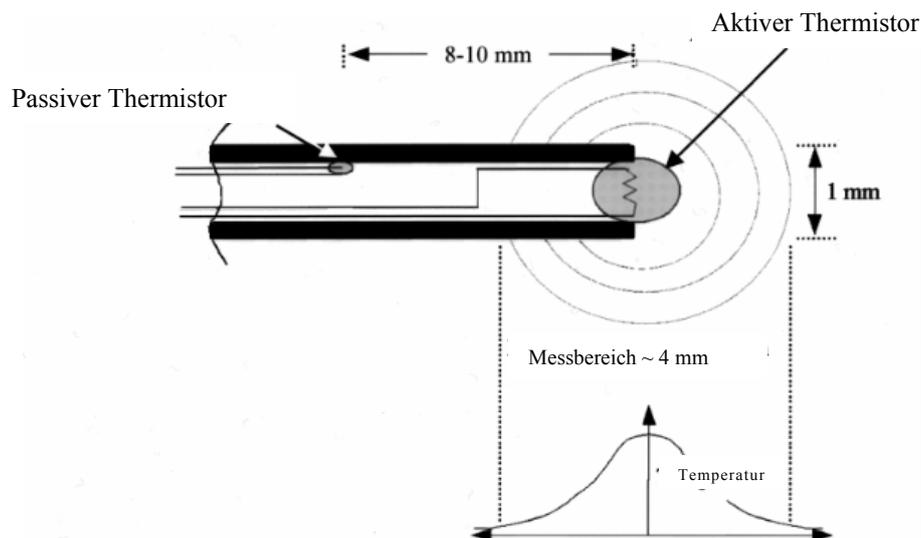
Ein Nachteil dieser Methode ist die starke Abweichung der Messergebnisse gegenüber anderen Verfahren bei cerebraler Ischämie oder Hypoxie. Dies kommt durch Kontamination des NIRS-Signals durch nicht-cerebrales Gewebe zustande. Bei isolierter cerebraler Belastung bleibt nicht cerebrales Gewebe normal perfundiert, höhere Oxygenierungswerte werden vorgetäuscht (80).

### 3.3.7 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. Die Methodik wurde schließlich von vielen Arbeitsgruppen weiterentwickelt und verbessert. Zunächst verwendete äußere Wärmequellen konnten später durch eine Sonde mit integriertem selbst-heizenden Thermistor ersetzt werden.

Das Prinzip beruht auf der Messung der Temperaturdifferenz zwischen einem beheizten und einem nicht-beheizten Thermistor (6, 28). 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 (6, 28, 48, 67, 73, 76).

Zur Anwendung kommt eine intraparenchymal platzierte Sonde, in deren Spitze zwei Thermistoren eingebettet sind (Abbildung 1).



**Abb. 1: Schematische Darstellung der Thermodiffusionssonde in Anlehnung an Khot et al. (35)**

Der distale (beheizte) Thermistor wird auf eine konstante Temperatur 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 (5-20 mW) 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 (7, 28, 48, 76). Die Berechnung erfolgt mit Hilfe des Fourier'schen Gesetzes:

**Formel 12:**  $q = -A \times k \times \frac{\Delta T}{\Delta L}$  (8)

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 (6, 25, 35, 58). 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 (28).

Die Nachteile dieses Verfahrens liegen hauptsächlich in der Invasivität. Zur Platzierung der Sonde sind eine Craniotomie sowie ein Bohrloch notwendig, die Sonde dringt direkt ins cerebrale Gewebe ein. Außerdem wird der CBF nur in einem kleinen cerebralen Bereich erfasst, es bleibt unklar inwieweit dies den globalen CBF reflektiert (62, 67).

## **4 Material und Methodik**

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. Die Patientenstudie ist Teil eines Untersuchungsprotokolls zur Anwendung eines multimodalen Neuromonitorings bei intensivmedizinischen Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung, welches durch die lokale Ethikkommission begutachtet und genehmigt wurde.

### **4.1 Tierexperiment**

Es wurden insgesamt neun Hausschweine (Gewicht 20 und 25 kg) in die Studie mit einbezogen. Alle Tiere erhielten zur Prämedikation eine intramuskuläre Injektion von 20 mg Azaperon (Stresnil®, Janssen, Neuss) und von 0,015 mg/kg Atropin (Atropinsulfat, Eifelfango, Bad-Neuenahr-Ahrweiler). Nach Eintreten der Sedierung wurde nach Platzierung einer Ohrtrandvene mit einer Venenverweilkanüle 16 G konsekutiv bis zu 200 mg S<sup>(+)</sup>-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 (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) von 30%. Die Anästhesie wurde über den peripheren intravenösen Zugang mit 0,02 mg/kg/h Fentanyl, 0,4 mg/kg/h Midazolam und 0,3 mg/kg/h Pancuronium aufrecht gehalten.

#### **4.1.1 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<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, pH<sub>a</sub>) sowie der zentralen Körpertemperatur (T<sub>a</sub>) 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.

### **4.1.2 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 Sauerstoff-Sensor (GMS, Kiel, Germany) linksseitig in die frontale weiße Substanz platziert, so dass sich die Spitze des Sensorelements etwa 30 mm 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<sup>®</sup>, 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.

### **4.1.3 Erweitertes Neuromonitoring**

#### **ICP, CPP und Temperatur des cerebralen Gewebes:**

Ein intraparenchymaler Drucksensor kombiniert mit einem Mikro-Thermofühler zur Temperaturmessung (NEUROVENT PT<sup>®</sup>, Fa. Rehau, Deutschland) wurde nach Kalibrierung vorsichtig tangential durch ein Bohrloch in den linken Frontallappen bis zu einer Tiefe von 25 mm eingebracht. Die speziellen technischen Charakteristiken wurden bereits beschrieben (2, 13). Der CPP wurde entsprechend Formel 3 kalkuliert.

#### **rCBF:**

Die rCBF-Messung erfolgte in der linken Frontalregion unter Verwendung einer kleinen (19-Gauge), flexiblen, intraparenchymalen Thermodiffusionssonde (QFlow<sup>TM</sup> 400 System; Hemedex, Inc., Cambridge, MA, USA). Nach Platzierung im Hirngewebe besitzt die Sonde die Fähigkeit zur sofortigen Selbstkalibrierung.

Die Messmethodik sowie die experimentelle und klinische Bewertung wurden bereits detailliert erörtert (s. Kapitel 3.4.7) (32, 48, 76).

## **$p_{iO_2}$ :**

Der  $p_{iO_2}$  wurde kontinuierlich mittels einer miniaturisierten Clark-Elektrode (Licox, GMS, Kiel, Deutschland) gemessen. Die Sonden wurden vorsichtig in die linke Frontalregion eingebracht. Um eine adäquate  $p_{iO_2}$ -Reaktivität des Sensors der Licoxsonde auf Sauerstoff-Variationen zu überprüfen, wurde die  $FiO_2$  nach der Sensorplatzierung für kurze Zeit auf 100% gesteigert. Bei einem Versuchstier musste ein nicht reagierender Sensor entfernt und durch eine neue Sonde ersetzt werden.

### **4.1.4 Kontrollierte Hyperventilation**

Nach einer 2-stündigen Stabilisierungsphase in Normoventilation erfolgte zunächst die Datenerfassung zur Ermittlung der Ausgangswerte ( $p_aCO_2$  35 – 45 mmHg). Danach wurde die Hyperventilation schrittweise eingeleitet, bis zu einem numerischen Zielwert für  $p_aCO_2$  von 25 mmHg. Gleichsam wurde darauf geachtet, dass eine Wertestabilität der gemessenen Parameter erreicht wurde. Anschließend erfolgte die Einstellung einer Normoventilation ( $p_aCO_2$  35 – 45 mmHg).

## **4.2 Patientenstudie**

Die Patientenstudie ist Teil eines Untersuchungsprotokolls zur Anwendung eines multimodalen Neuromonitorings bei intensivmedizinischen Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung, welches durch die lokale Ethikkommission begutachtet und genehmigt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 10 intensivmedizinische Patienten (Alter > 18 Jahre) mit schwerer neuronaler Schädigung, entweder aufgrund einer intracerebralen Blutung (ICB) oder eines SHT. Da die Patienten nicht einwilligungsfähig waren, erfolgte die Zustimmung für den Einschluss in die Untersuchungsauswertung nach vorangegangener Bestätigung der amtlichen Betreuung.

Die Patienten waren zu Beginn des erweiterten Neuromonitorings auf der Intensivtherapiestation (ITS) analgosediert und kontrolliert maschinell beatmet. Die Analgosedierung erfolgte in den ersten drei Tagen der intensivmedizinischen Behandlung mit Propofol (Disoprivan 2%<sup>®</sup>, Fa. Astra Zeneca, Dosierung 3-6 mg/kg/h) und Remifentanyl (Ultiva<sup>®</sup>, Fa. Glaxosmithkline, Dosierung: 0,1-0,25 µg/kg/min). Ab dem 4. Tag wurde die Analgosedierung mit Midazolam (5-7 mg/h) und Sufentanyl (30-50 µg/h) weitergeführt. Alle Patienten erhielten ein CPP-orientiertes Therapieregime mit einem Ziel-CPP > 70 mmHg. Falls nach adäquater Volumentherapie dieses Ziel nicht erreicht werden konnte, erhielten die Patienten kontinuierlich Katecholamine.

#### 4.2.1 Standardmonitoring

Das Standardmonitoring umfasste neben der Überwachung und Aufzeichnung von arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur gemessen via Harnblase, peripherer kapillärer Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>), zentral-venösem Druck (ZVD) und EKG (Elektrokardiogramm), die Aufzeichnung der Beatmungsparameter (Evita 4, Dräger, Deutschland). Dazu zählten Atemfrequenz (AF), Atemminutenvolumen (AMV), Atemzugvolumen (AZV), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), endexpiratorische Kohlendioxidspannung (etCO<sub>2</sub>) und FiO<sub>2</sub>.

Außerdem wurden standardmäßig alle vier Stunden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Die Patienten wurden mit erhöhtem Oberkörper (30°) gelagert.

#### 4.2.2 Erweitertes Neuromonitoring

Das erweiterte Neuromonitoring bei den Patienten umfasste eine intraparenchymale Hirndruckmesssonde (ICP-Express, Codman, UK), eine Multiparametersonde zur Messung der cerebralen Gaspartialdrücke und der Hirntemperatur (Neurotrend<sup>®</sup>) im Hirngewebe sowie die Implantation einer Sonde zur Messung des rCBF (Bowman Perfusion Monitor, Fa. Hemedex, Abbildungen 2 und 3).



Abb. 2: Bowman Perfusion Monitor



Abb. 3: Thermodiffusionssonde

Die Implantation der ICP-Sonde erfolgte entweder im neurochirurgischen Operationssaal oder auf der Intensivstation über eine separate Bohrlochtrepation. Im Falle einer operativen Intervention (z.B. einer Hämatomausräumung) wurde vorrangig der vorhandene operative Zugangsweg genutzt und die Schraube auf der Seite der Schädigung eingesetzt.

Falls dies nicht möglich war oder die Schraube auf der Intensivstation implantiert wurde, erfolgte dies rechts frontal.

Neurotrend und rCBF-Sonde wurden über eine Doppellumenschraube (Fa. Codman, Deutschland) platziert. Die zwei Einführungskanäle der Schraube divergierten um circa 10°. Dadurch lagen die Sondenspitzen im cerebralen Gewebe nicht aneinander, eine Verfälschung der Messwerte wurde vermieden.

Um die korrekte Lage der Sonden zu überprüfen, wurde im Anschluss jeweils ein Kontroll-cCT durchgeführt.

#### **4.2.3 Kontrollierte Hyperventilation**

Parallel zum tierexperimentellen Vorgehen erfolgte zunächst die Datenerfassung zur Ermittlung der Ausgangswerte nach einer zweistündigen Stabilisierungsphase in Normoventilation ( $p_a\text{CO}_2$  35 – 45 mmHg). Danach wurde die Hyperventilation um mindestens 20% des Ausgangswertes schrittweise eingeleitet, bis zu einem numerischen Zielwert für  $\text{etCO}_2$  von 25 mmHg. Gleichsam wurde darauf geachtet, dass eine Wertestabilität (maximal 10 Minuten) der gemessenen Parameter erreicht wurde. Anschließend erfolgte die erneute Einstellung einer Normoventilation ( $p_a\text{CO}_2$  35 – 45 mmHg).

#### **4.3 Datenverarbeitung**

Die Daten der Vitalparameter arterieller Blutdruck, Herzfrequenz,  $\text{SpO}_2$  und ZVD sowie der ICP wurden über den bettseitigen Patientenmonitor (IntelliVue MP70, Fa. Philips) erfasst und in eine Desktopanwendung zur Verwaltung der Bettenbelegung auf Intensivstationen minütlich importiert (DocVue, Fa. Philips). Über einen entsprechenden Datenexport konnten diese Daten einer statistischen Auswertung zugeführt werden.

Die Messwerte des Neurotrend<sup>®</sup> wurden mit spezieller Software (MPC, MicroSol Corporation, Columbia, MD) über einen zusätzlichen Laptop erfasst.

Die Daten des Bowman-Perfusion-Monitors (rCBF) wurden über eine Hyperterminal-Verbindung exportiert und mittels eines speziellen Softwareprogramms in ein ASCII-Format konvertiert. Alle elektronisch erfassten Daten wurden zeitlich zugeordnet und in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, USA) übertragen. Gleiches gilt für jene Parameter, die nicht kontinuierlich erfasst wurden, wie z.B. diejenigen der arteriellen Blutgasanalysen.

#### 4.4 Statistische Auswertung

Für die Analysen wurden alle Daten in einer Datenbank (Microsoft Access; Microsoft, Redmond, WA, USA) gespeichert. Die Auswertung des zeitlichen Verlaufs wurde anhand statistischer Software (StatView; Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA) durchgeführt.

Der Berechnung der absoluten CO<sub>2</sub>-Reaktivität lagen folgende Gleichungen zugrunde:

Bezogen auf den rCBF:

$$\text{Formel 13: } aCO_{2\text{reakt-rCBF}} = \frac{rCBF_{BL} - rCBF_{HV}}{paCO_{2BL} - paCO_{2HV}}$$

Bezogen auf den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>:

$$\text{Formel 14: } aCO_{2\text{reakt-p}_{ti}O_2} = \frac{p_{ti}O_{2BL} - p_{ti}O_{2HV}}{paCO_{2BL} - paCO_{2HV}}$$

Der Berechnung der relativen CO<sub>2</sub>-Reaktivität lagen folgende Gleichungen zugrunde:

Bezogen auf den rCBF:

$$\text{Formel 15: } rCO_{2\text{reakt-rCBF}} = \frac{rCBF_{BL} - rCBF_{HV}}{paCO_{2BL} - paCO_{2HV}} \times \frac{100\%}{rCBF_{BL}}$$

Bezogen auf den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>:

$$\text{Formel 16: } rCO_{2\text{reakt-p}_{ti}O_2} = \frac{p_{ti}O_{2BL} - p_{ti}O_{2HV}}{paCO_{2BL} - paCO_{2HV}} \times \frac{100\%}{p_{ti}O_{2BL}}$$

aCO<sub>2reakt-rCBF</sub> = Absolute CO<sub>2</sub>-Reaktivität bezogen auf den rCBF

aCO<sub>2reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub></sub> = Absolute CO<sub>2</sub>-Reaktivität bezogen auf den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>

rCBF<sub>BL</sub> = Regionaler cerebraler Blutfluss (Baseline)

rCBF<sub>HV</sub> = Regionaler cerebraler Blutfluss (Hyperventilation)

paCO<sub>2BL</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Baseline)

paCO<sub>2HV</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Hyperventilation)

p<sub>ti</sub>O<sub>2BL</sub> = Loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (Baseline)

p<sub>ti</sub>O<sub>2HV</sub> = Loko-regionaler Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (Hyperventilation)

rCO<sub>2reakt-rCBF</sub> = Relative CO<sub>2</sub>-Reaktivität bezogen auf den rCBF

rCO<sub>2reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub></sub> = Relative CO<sub>2</sub>-Reaktivität bezogen auf den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>

Die Präsentation der Daten erfolgt durch Angabe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (±SD). Die statistische Abhängigkeit zweier Parameter wurde mittels linearer Regression (R<sup>2</sup> und adjustiertes r<sup>2</sup>) geprüft. Die Fischer-Z Transformation wurde zur Berechnung von Mittelwerten der Korrelationskoeffizienten eingesetzt

(Tierexperiment). Periodenvergleiche erfolgten nach Prüfung von Normalverteilung und Stichprobenabhängigkeit unter Verwendung nonparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test). Bei p-Werten  $< 0,05$  wurden die Unterschiede als statistisch signifikant gewertet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Tierexperiment

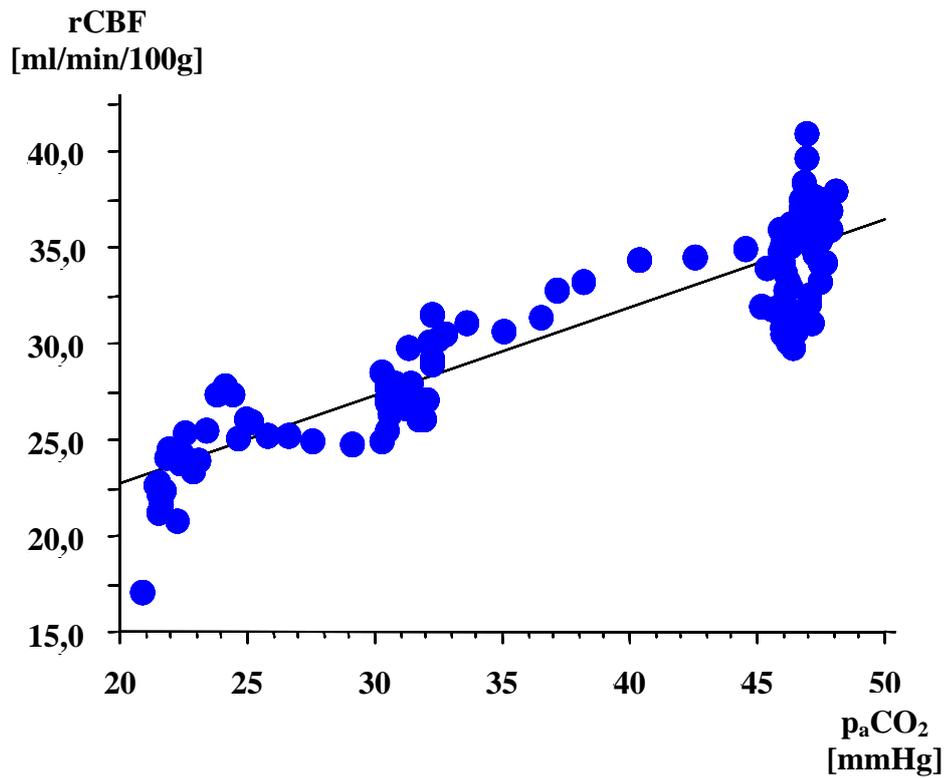
Alle Untersuchungstiere waren sowohl zum Zeitpunkt der Ermittlung der Ausgangswerte als auch während der Hyperventilation hämodynamisch stabil. Die differenzierte Darstellung der Mittelwerte sowohl für die Baseline (BL) als auch für die Phase der Hyperventilation (HV) sind Tabelle 1 zu entnehmen.

	Baseline	Hyperventilation
MAP [mmHg]	99 ± 3	96 ± 5
ICP [mmHg]	11 ± 0,4	9 ± 1 *
CPP [mmHg]	89 ± 3	87 ± 5 *
HF [min]	95 ± 7	98 ± 6
pH <sub>a</sub>	7,40 ± 0,01	7,57 ± 0,10 *
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]	45,0 ± 2,4	24,2 ± 2,3 *
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	148,0 ± 2,2	150,0 ± 6,0
T <sub>a</sub> [°C]	38,6 ± 0,1	38,7 ± 0,1

**Tabelle 1: Hämodynamische Parameter als MW (± SD) aller Untersuchungstiere während der BL und der gesamten Phase der HV (\* p < 0,0001)**

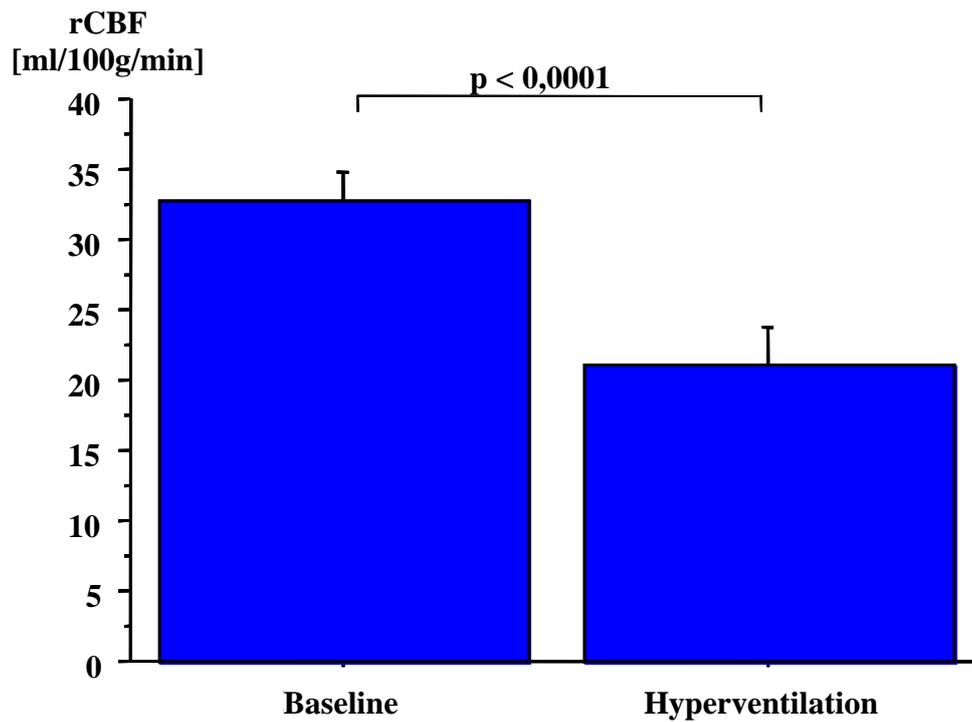
#### 5.1.1 Kontrollierte Hyperventilation und regionaler cerebraler Blutfluss

Die Messwerte der individuellen Analyse der Hyperventilationsperiode sowie der individuelle Bestimmtheitskoeffizient ( $R^2$ ) für den Zusammenhang zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und rCBF sind für jedes Versuchstier in Tabelle 2 dargestellt. Der Mittelwert für das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  des Zusammenhangs zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und rCBF beträgt nach der Fischer-Z-Transformation 0,637 (Abbildung 4).



**Abb. 4: Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und rCBF aller erhobener Messwerte ( $R^2 = 0,637$ )**

Während der Hyperventilationsperiode wurde der p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> im Mittel um 46,2% von anfangs  $45,4 \pm 2,4$  mmHg auf  $24,4 \pm 2,3$  mmHg reduziert ( $p < 0,0001$ ). Der regionale cerebrale Blutfluss zeigte während der kontrollierten Hyperventilation eine Reduktion von anfangs  $33 \pm 2,6$  ml/min/100g auf  $21 \pm 3,2$  ml/min/100g (-36,4%;  $p < 0,0001$ , Abbildung 5).



**Abb. 5: Mittlere Veränderung des rCBF vor (BL) und nach HV**

Die absolute  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bezogen auf den regionalen cerebralen Blutfluss wurde für jedes Versuchstier kalkuliert und beträgt im Mittel  $0,6 \pm 0,5$  mit einem Maximum von 0,7 und einem Minimum von 0,4.

	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			rCBF [ml/100g/min]				CO <sub>2</sub> reakt-rCBF	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	R <sup>2</sup>	absolut	relativ
1	40	26	-14	30	24	-6	0,554	0,4	1,3
2	44	29	-15	32	23	-9	0,559	0,6	1,9
3	45	26	-20	31	21	-10	0,571	0,5	1,6
4	44	22	-22	32	20	-12	0,466	0,5	1,6
5	45	23	-23	33	22	-11	0,961	0,5	1,5
6	47	23	-25	35	17	-18	0,483	0,7	2,0
7	47	25	-22	36	22	-14	0,598	0,6	1,7
8	47	21	-26	29	15	-14	0,515	0,5	1,7
9	48	25	-23	37	26	-11	0,555	0,5	1,4
MW±SD	45,4 ± 2,4	24,4 ± 2,3*	-21 ± 4,0	33 ± 2,6	21 ± 3,2*	-12 ± 3,2	0,637**	0,6 ± 0,5	1,8 ± 0,3

**Tabelle 2: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des rCBF eines jeden Versuchstiers für BL, HV, der kalkulierten Differenz beider Untersuchungsperioden (Δ<sub>HV-BL</sub>) sowie der individuellen CO<sub>2</sub>reakt-rCBF (\* BL vs. HV p < 0,0001, \*\* MW nach Fisher-Z Transformation)**

### 5.1.2 Kontrollierte Hyperventilation und regionale Hirngewebeoxygenierung

Die Messwerte der individuellen Analyse der Hyperventilationsperiode sowie der individuelle Bestimmtheitskoeffizient ( $R^2$ ) für den Zusammenhang zwischen  $p_a\text{CO}_2$  und  $p_{ti}\text{O}_2$  sind für jedes Versuchstier in Tabelle 3 zusammengefasst. Der Mittelwert für das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  des Zusammenhangs zwischen  $p_a\text{CO}_2$  und  $p_{ti}\text{O}_2$  beträgt nach der Fischer-Z-Transformation 0,697 (Abbildung 6).

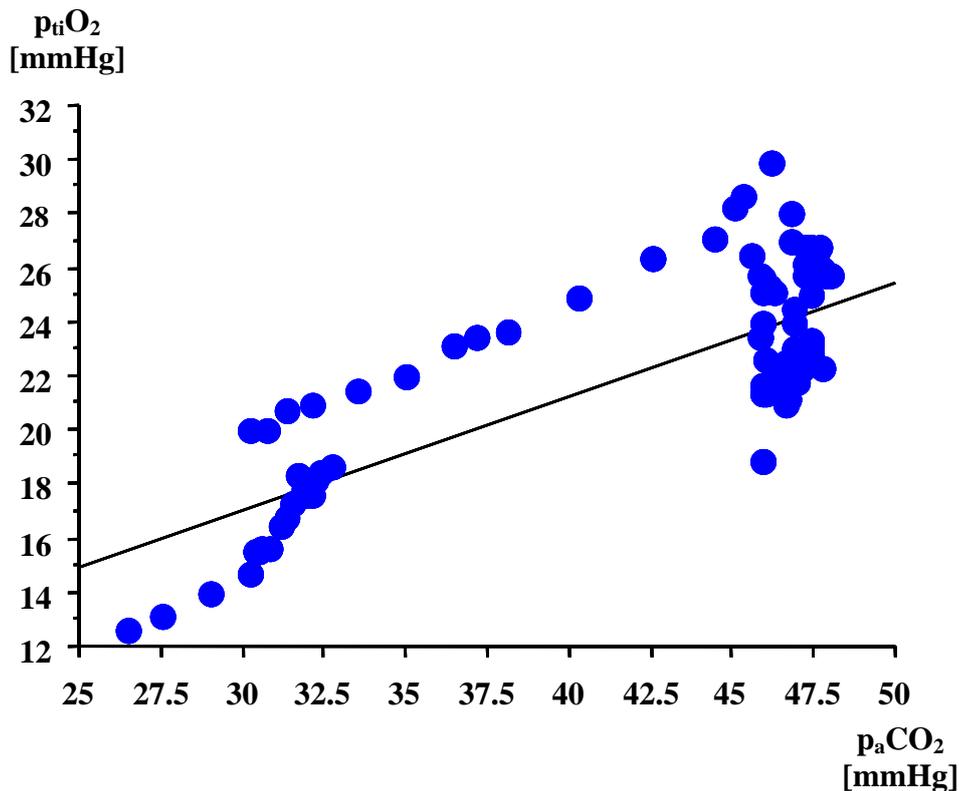


Abb. 6: Linearer Zusammenhang aller erhobenen Messwerte zwischen  $p_a\text{CO}_2$  und  $p_{ti}\text{O}_2$  ( $R^2 = 0,697$ )

Der  $p_{ti}\text{O}_2$  verringerte sich im Mittel signifikant während der kontrollierten Hyperventilation von  $17 \pm 6,8$  mmHg auf  $13 \pm 5,4$  mmHg (-23,5%;  $p < 0,0001$ ).

Die absolute  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bezogen auf die regionale Hirngewebeoxygenierung wurde für jedes Versuchstier kalkuliert und beträgt im Mittel  $0,2 \pm 0,6$  mit einem Maximum von 0,4 und einem Minimum von 0,04.

	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]				CO <sub>2</sub> reakt-p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	R <sup>2</sup>	absolut	relativ
1	40	26	-14	13	9	-4	0,539	0,3	2,3
2	44	29	-15	14	11	-4	0,963	0,3	2,1
3	45	26	-20	29	22	-7	0,469	0,4	1,4
4	44	22	-22	29	24	-5	0,706	0,2	0,7
5	45	23	-23	11	9	-2	0,600	0,1	0,9
6	47	23	-25	14	12	-3	0,910	0,1	0,7
7	47	25	-22	19	14	-5	0,536	0,2	1,1
8	47	21	-26	10	9	-1	0,227	0,04	0,4
9	48	25	-23	15	12	-3	0,628	0,1	0,7
MW±SD	45,0 ± 2,4	24,2 ± 2,3*	-21 ± 4,0	17 ± 6,8	13 ± 5,4*	-4 ± 1,6	0,697**	0,2 ± 0,6	1,2 ± 0,7

**Tabelle 3: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> eines jeden Versuchstiers für BL, HV, Δ<sub>HV-BL</sub> sowie der CO<sub>2</sub>reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> (\* BL vs. HV p < 0,0001, \*\* MW nach Fisher-Z Transformation)**

Der lineare Zusammenhang zwischen den Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses sowie der regionalen Hirngewebeoxygenierung ist in Abbildung 7 dargestellt ( $R^2 = 0,838$ ). Zwischen der absoluten  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bezogen auf die regionale Hirngewebeoxygenierung und den regionalen cerebralen Blutfluss konnte kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden ( $R^2 = 0,245$ ).

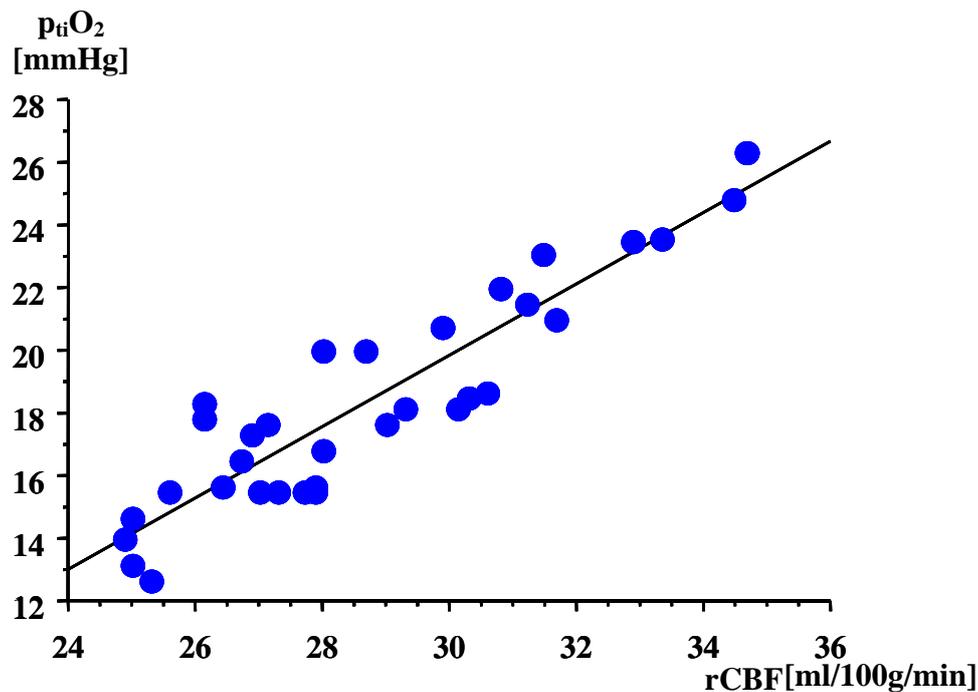


Abb. 7: Linearer Zusammenhang zwischen rCBF und  $p_{\text{tiO}_2}$  während kontrollierter HV ( $R^2 = 0,838$ )

## 5.2 Patientenstudie

Zehn Patienten (9 männlich, 1 weiblich) im Alter von  $52 \pm 15,7$  Jahren und einem initialen Glasgow Coma Score (GCS) von  $6 \pm 1$  wurden in die Auswertung einbezogen. Vier Patienten wurden mit einem SHT III° intensivmedizinisch behandelt, bei sechs Patienten lag eine ICB vor. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter an beiden Untersuchungstagen festgestellt werden (Tabelle 4), wobei am zweiten Untersuchungstag nur bei sieben Patienten eine Messung durchgeführt werden konnte. Bei drei Patienten konnte aufgrund technischer Probleme ( $n=1$ ) als auch krankheitsspezifischer Gründe keine zweite Messung erfolgen.

	Tag 1 (n=10)		Tag 2 (n=7)	
	BL	HV	BL	HV
MAP [mmHg]	89 ± 10	93 ± 9	87 ± 10	91 ± 8
ICP [mmHg]	10 ± 5	7 ± 4	14 ± 9	8 ± 7
CPP [mmHg]	79 ± 13	86 ± 11	74 ± 10	83 ± 14
HF [min]	55 ± 8	58 ± 12	65 ± 15	63 ± 13
pH <sub>a</sub>	7,47 ± 0,08	7,53 ± 0,09	7,46 ± 0,09	7,54 ± 0,05
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]	37 ± 3,6	29 ± 3,3*	36 ± 2,4	28 ± 2,5*
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	34 ± 20	29 ± 18	33 ± 22	29 ± 13
T <sub>a</sub> [°C]	36,7 ± 0,8	36,7 ± 0,8	36,9 ± 0,8	36,9 ± 0,8

**Tabelle 4: Hämodynamische Parameter als MW (± SD) aller Patienten während der BL und der gesamten Phase der HV an Tag 1 und Tag 2 nach dem Primäreignis (BL vs. HV \* p < 0,0001)**

### 5.2.1 Kontrollierte Hyperventilation und regionaler cerebraler Blutfluss

Die Wahrscheinlichkeit eines linearen Zusammenhangs zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und rCBF aller erhobenen Messwerte wird in Abbildung 8 dargestellt. Die Baselineparameter p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und rCBF waren für beide Tage nicht signifikant verschieden. In einer differenzierten Analyse führte die kontrollierte Hyperventilation auf 29 ± 3,3 mmHg (-22%; p < 0,0001) am Untersuchungstag 1 zu einer mittleren Reduktion des rCBF von 30 ± 3 ml/100g/min auf 25 ± 2,4 ml/100g/min (-17%; p < 0,005). Am Untersuchungstag 2 konnte durch eine kontrollierte Verringerung des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> von 36 ± 2,4 mmHg auf 28 ± 2,5 mmHg (-22%; p < 0,0001) eine mittlere Reduktion des regionalen cerebralen Blutflusses von 31 ± 3,6 ml/100g/min auf 22 ± 4,9 ml/100g/min erreicht werden (-29%; p < 0,005) (Abbildung 9).

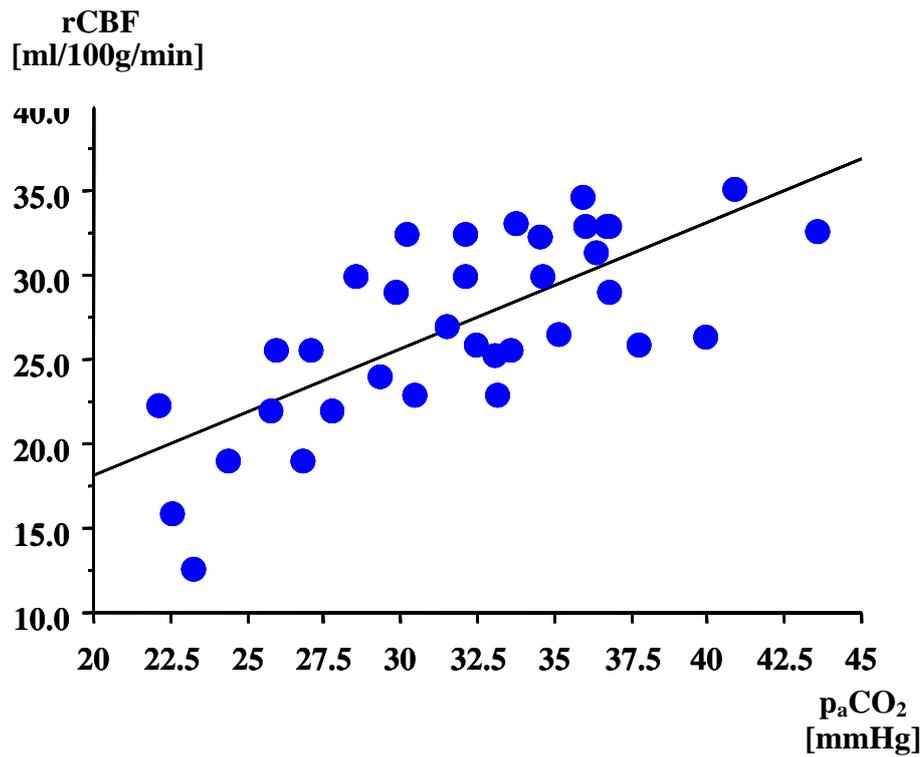


Abb. 8: Darstellung des linearen Zusammenhanges zwischen  $p_aCO_2$  und rCBF aller erhobenen Messwerte ( $R^2 = 0,637$ )

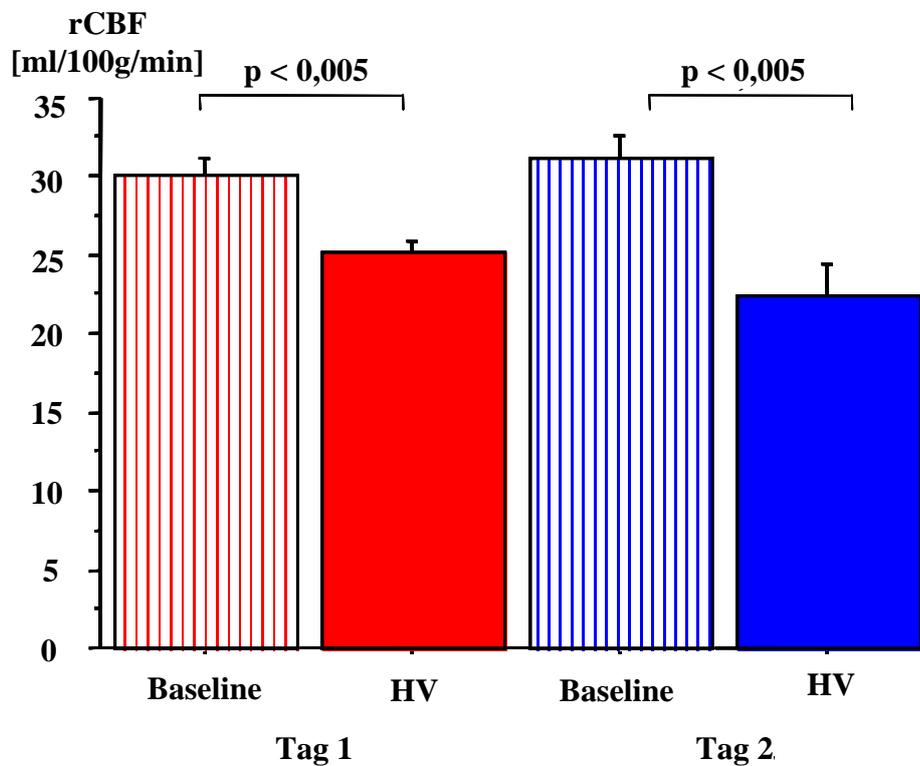
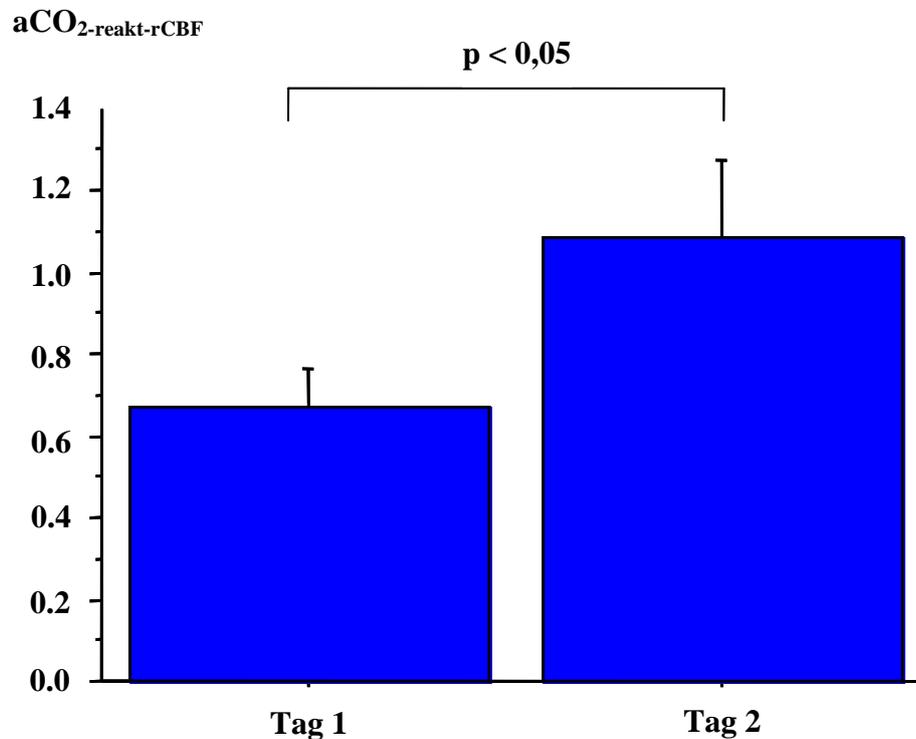


Abb. 9: Mittlere Veränderungen des rCBF vor (BL) und nach HV an Untersuchungstag 1 und 2

Die Reduktion des rCBF während der Hyperventilation ( $\Delta rCBF_{HV-BL}$ ) bei vergleichbaren Veränderungen des  $p_aCO_2$  war am 2. Untersuchungstag für die untersuchten sieben Patienten signifikant erhöht im Vergleich zum Vortag ( $p < 0,05$ ). Die individuelle Darstellung der Veränderungen des rCBF ist für die jeweiligen Untersuchungstage in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst.

Die Kalkulation der individuellen absoluten  $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den rCBF ergab für die erste Untersuchung ein nahezu homogenes Ergebnis mit einem Mittelwert von  $0,7 \pm 0,3$ . Am 2. Untersuchungstag ist eine zunehmende Heterogenität zu beobachten mit einem Mittelwert von  $1,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 10 und 11). Die Analyse der relativen  $CO_2$ -Reaktivität zeigte einen signifikanten Anstieg um ca. 64% ( $p < 0,05$ ).



**Abb. 10: aCO<sub>2</sub>-reakt-rCBF an beiden Untersuchungstagen**

aCO<sub>2-reakt-rCBF</sub>

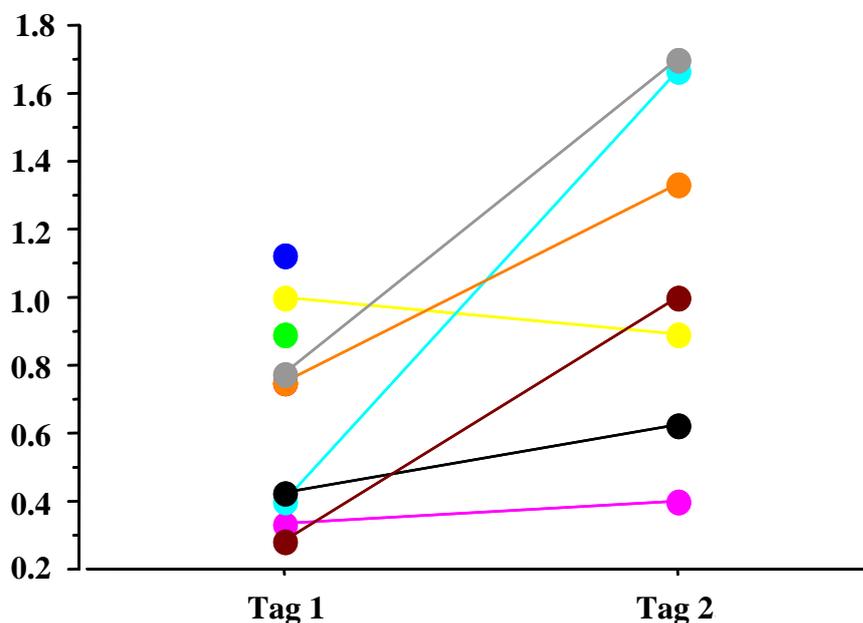


Abb. 11: Individuelle Veränderungen der aCO<sub>2-reakt-rCBF</sub> an beiden Untersuchungstagen aller 10 Patienten

Patient	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			rCBF [ml/100g/min]			CO <sub>2-reakt-rCBF</sub>	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	absolut	relativ
1	37	29	-8	33	24	-9	1,1	3,3
2	32	28	-4	26	23	-3	0,8	3,1
3	32	23	-9	32	24	-8	0,9	2,8
4	38	26	-12	26	22	-4	0,3	1,2
5	33	27	-6	30	24	-6	1,0	3,3
6	44	29	-15	33	27	-6	0,4	1,2
7	38	34	-4	29	26	-3	0,8	2,8
8	37	30	-7	33	31	-3	0,4	1,2
9	36	27	-9	33	26	-7	0,8	2,4
10	40	33	-7	26	24	-2	0,3	1,2
MW±SD	37 ± 3,6	29 ± 3,3*	-8 ± 3,5	30 ± 3	25 ± 2,4°	-5 ± 2,4 <sup>+</sup>	0,7 ± 0,3	2,2 ± 0,9*

Tabelle 5: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des rCBF eines jeden Patienten für BL, HV, Δ<sub>HV-BL</sub> sowie der CO<sub>2-reakt-rCBF</sub> für den Tag 1 (\* BL vs. HV p < 0,0001, ° BL vs. HV p < 0,005, + Δ<sub>HV-BL</sub> Tag 1 vs. Tag 2 p < 0,05, ° rCO<sub>2-reakt-rCBF</sub> Tag 1 vs. Tag 2 p < 0,05)

Pat. Nr.	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			rCBF [ml/100g/min]			CO <sub>2</sub> reakt-rCBF	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	absolut	relativ
4	35	30	-5	27	25	-2	0,4	1,5
5	41	32	-9	35	27	-8	0,9	3,0
6	35	26	-9	32	17	-15	1,7	5,2
7	36	30	-6	31	23	-8	1,3	4,5
8	36	28	-8	35	30	-5	0,6	1,8
9	34	24	-10	33	16	-17	1,7	5,2
10	33	27	-6	25	19	-6	1,0	3,8
MW±SD	36 ± 2,4	28 ± 2,5*	-8 ± 1,8	31 ± 3,6	22 ± 4,9°	-9 ± 5,0	1,1 ± 0,5	3,6 ± 1,4

**Tabelle 6: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des rCBF eines jeden Patienten für BL, HV, Δ<sub>HV-BL</sub> sowie der CO<sub>2</sub>reakt-rCBF für den Tag 2 (\* BL vs. HV p < 0,0001, ° BL vs. HV p < 0,005)**

### 5.2.2 Kontrollierte Hyperventilation und regionale Hirngewebeoxygenierung

Die Wahrscheinlichkeit eines linearen Zusammenhangs zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> aller erhobenen Messwerte wird in Abbildung 12 dargestellt. Die Mittelwerte der Baselineperiode beider Untersuchungstage für den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> waren nicht signifikant verschieden. In einer differenzierten Analyse führte die kontrollierte Hyperventilation auf 29 ± 3,3 mmHg am Untersuchungstag 1 zu einer mittleren Reduktion des regionalen Hirngewebesauerstoffpartialdruckes von 20 ± 2,9 mmHg auf 15 ± 4 (-25%; p < 0,005). Am Untersuchungstag 2 konnte durch eine kontrollierte Verringerung des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> eine mittlere Reduktion des p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> von 20 ± 3,1 mmHg auf 14 ± 1,5 mmHg erreicht werden (-30%; p < 0,005) (Abbildung 13).

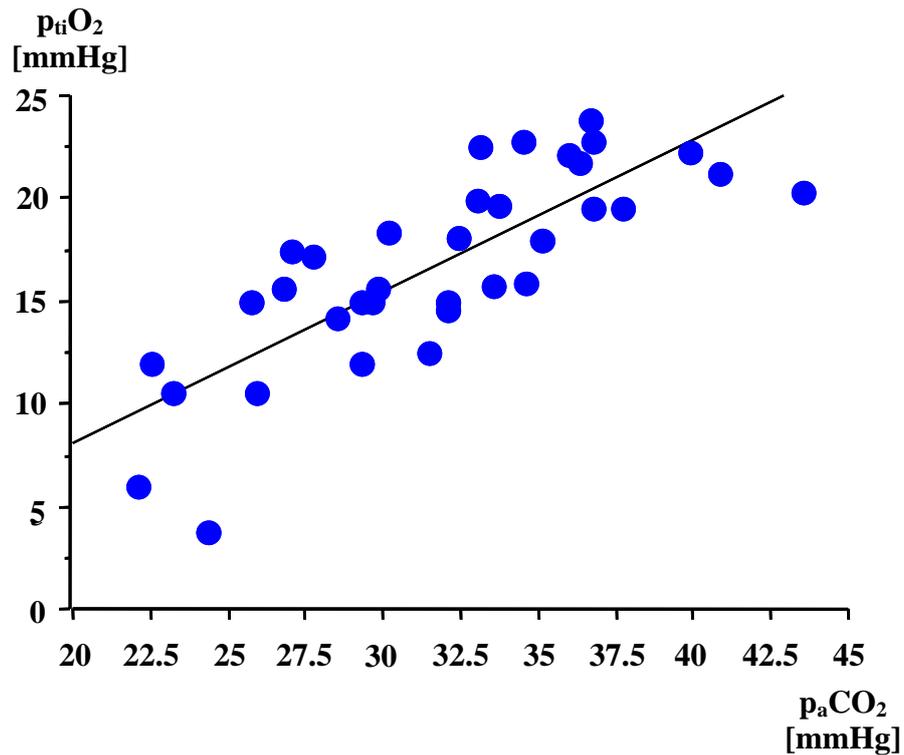


Abb. 12: Linearer Zusammenhang zwischen  $p_aCO_2$  und  $p_{ti}O_2$  aller erhobenen Messwerte ( $R^2 = 0,831$ )

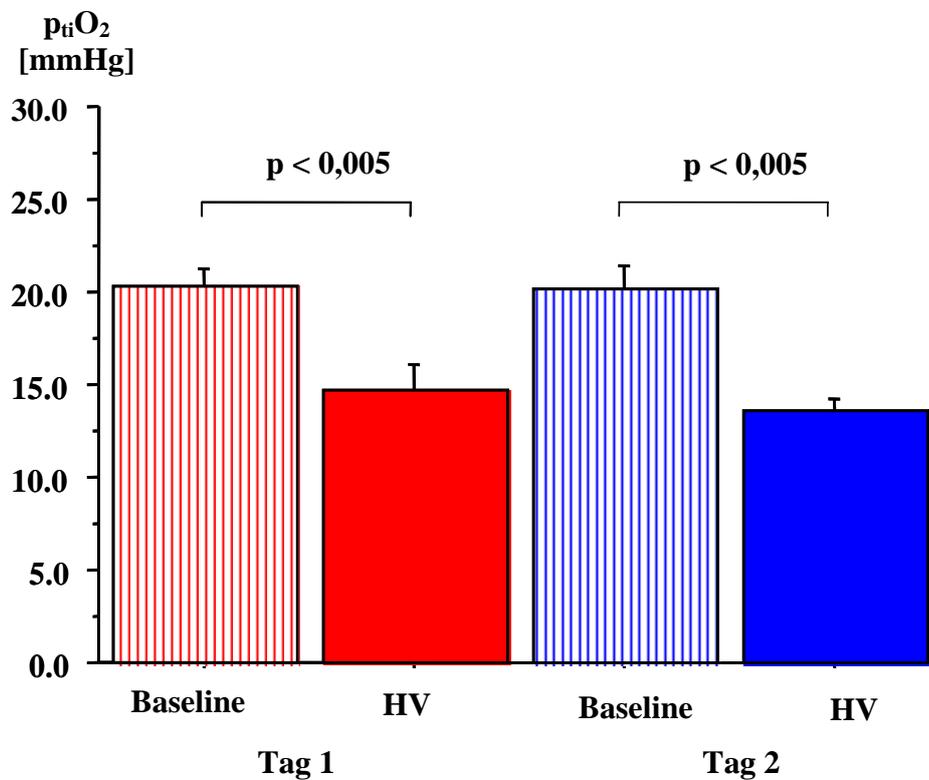


Abb. 13: Mittlere Veränderungen des  $p_{ti}O_2$  vor (BL) und nach HV an Untersuchungstag 1 und 2

Das Ausmaß der Reduktion des  $p_{ti}O_2$  war am 2. Untersuchungstag im Vergleich zum Vortag für die untersuchten 7 Patienten nicht signifikant verschieden. Die individuelle

Darstellung der Veränderungen des  $p_{ti}O_2$  ist für die jeweiligen Untersuchungstage in den Tabellen 7 und 8 zusammengefasst.

Die Kalkulation der individuellen absoluten sowie relativen  $CO_2$ -Reaktivität bezogen auf den regionalen Hirngewebesauerstoffpartialdruck ergab keine signifikanten Unterschiede, wobei auch hier für die relative  $CO_2$ -Reaktivität am Tag 2 eine zunehmende Heterogenität erkennbar ist (Abbildung 14 und 15).

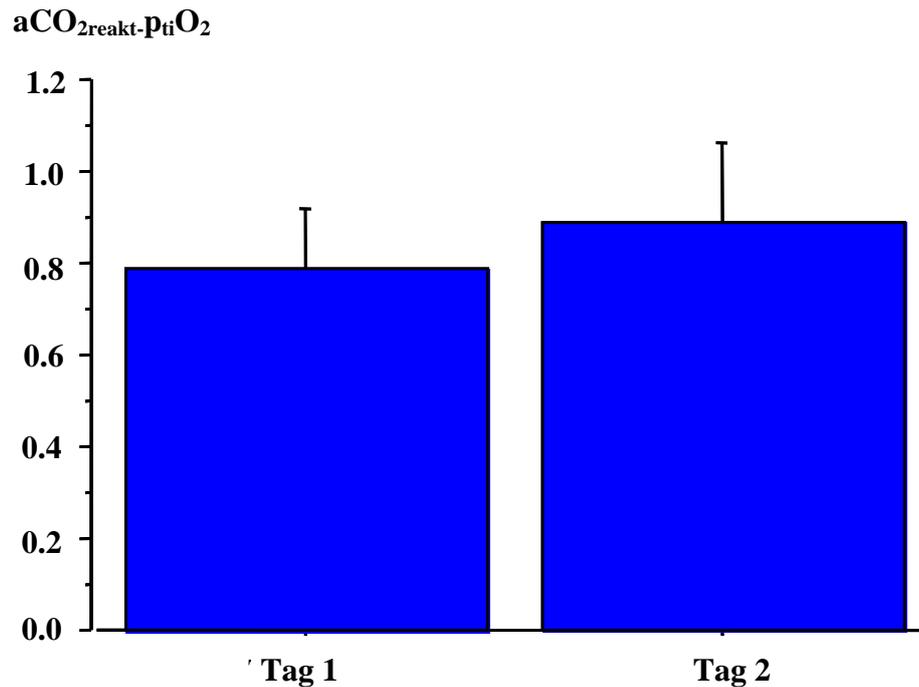


Abb. 14:  $aCO_{2\text{reakt}} \cdot p_{ti}O_2$  an beiden Untersuchungstagen

$a\text{CO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$

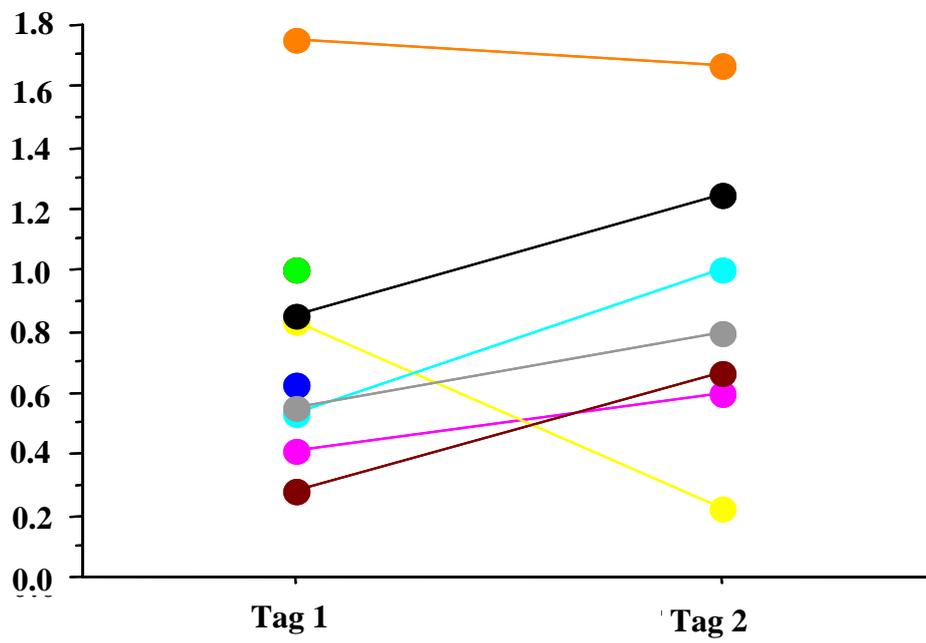


Abb. 15: Individuelle Veränderungen der  $a\text{CO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$  an beiden Untersuchungstagen aller 10 Patienten

Patient	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]			CO <sub>2</sub> reakt-p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	absolut	relativ
1	37	29	-8	20	15	-5	0,6	3.0
2	32	28	-4	22	18	-4	1,0	4.5
3	32	23	-9	15	6	-9	1,0	6.7
4	38	26	-12	20	15	-5	0,4	2.0
5	33	27	-6	15	10	-5	0,8	5.3
6	44	29	-15	20	12	-8	0,5	2.5
7	38	34	-4	23	16	-7	1,8	7.8
8	37	30	-7	24	18	-6	0,9	3.8
9	36	27	-9	22	17	-5	0,6	2.7
10	40	33	-7	22	20	-2	0,3	1.4
MW±SD	37 ± 3,6	29 ± 3,3*	-8 ± 3,5	20 ± 2,9	15 ± 4°	-5.6 ± 1,9 <sup>+</sup>	0,8 ± 0,4	4,0 ± 2,0 <sup>•</sup>

**Tabelle 7: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> eines jeden Patienten für BL, HV, Δ<sub>HV-BL</sub> sowie der individuellen CO<sub>2</sub>reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> für den Tag 1 (\* BL vs. HV p < 0,0001, ° BL vs. HV p < 0,005, + Δ<sub>HV-BL</sub> Tag 1 vs. Tag 2 n.s., • rCO<sub>2</sub>reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> Tag 1 vs. Tag 2 n.s.)**

Pat. Nr.	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]			p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]			CO <sub>2</sub> reakt- p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>	
	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	BL	HV	Δ <sub>HV-BL</sub>	absolut	relativ
4	35	30	-5	18	15	-3	0,6	3,0
5	41	32	-9	14	12	-2	0,2	1,3
6	35	26	-9	23	14	-9	1,0	5,0
7	36	30	-6	22	12	-10	1,7	7,4
8	36	28	-8	24	14	-10	1,3	5,4
9	34	24	-10	20	12	-8	0,8	3,6
10	33	27	-6	20	16	-4	0,7	3,2
MW±SD	36 ± 2,4	28 ± 2,5*	-8 ± 1,8	20 ± 3,1	14 ± 1,5°	-7 ± 3,2	0,9 ± 0,4	4,1 ± 2,0

**Tabelle 8: Darstellung der individuellen MW (± SD) des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und des p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> eines jeden Patienten für BL, HV, Δ<sub>HV-BL</sub> sowie der individuellen CO<sub>2</sub>reakt-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> für den Tag 2 (\* BL vs. HV p < 0,0001, ° BL vs. HV p < 0,005)**

Der lineare Zusammenhang zwischen den Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses sowie der regionalen Hirngewebeoxygenierung ist in Abbildung 16 dargestellt ( $R^2 = 0,38$ ).

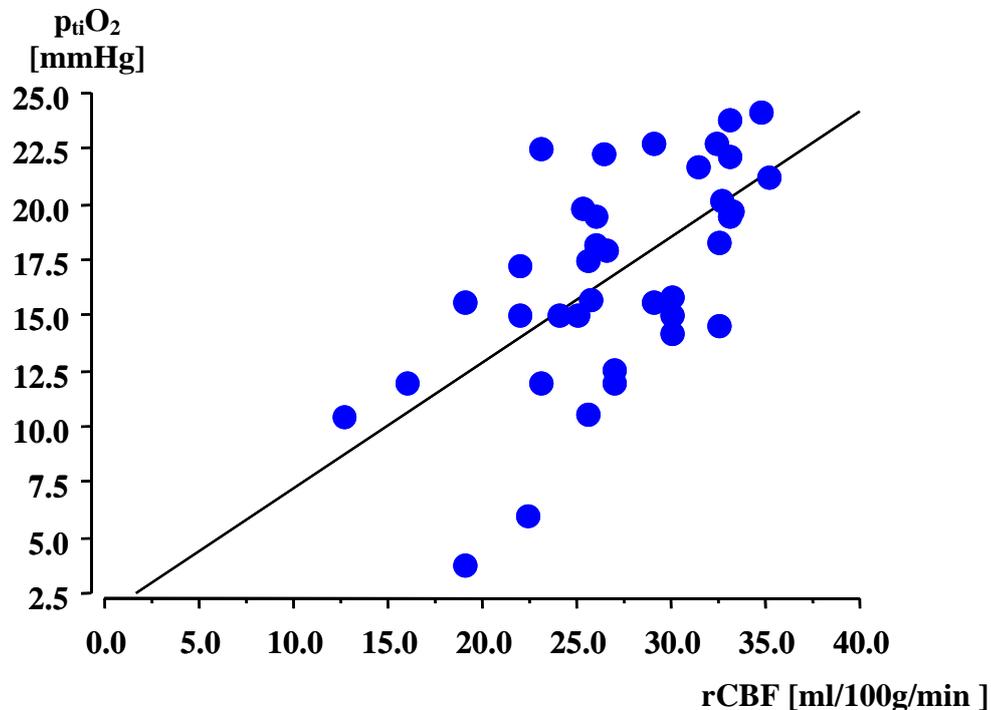


Abb. 16: Linearer Zusammenhang zwischen rCBF und p<sub>t</sub>O<sub>2</sub> während kontrollierter HV ( $R^2 = 0,38$ ) unabhängig vom Untersuchungstag

### 5.2.3 CO<sub>2</sub>-Reaktivität und neuronales Schädigungsmuster

Bezogen auf das neurochirurgische Grundleiden konnte an beiden Tagen für die Patienten mit einem SHT III° ein niedrigerer Absolutwert der rCBF-bezogenen CO<sub>2</sub>-Reaktivität kalkuliert werden, wobei eine statistische Signifikanz nicht gegeben ist (Abbildung 17).

Die Analyse der p<sub>t</sub>O<sub>2</sub>-Vasoreaktivität ergab an beiden Tagen keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 18).

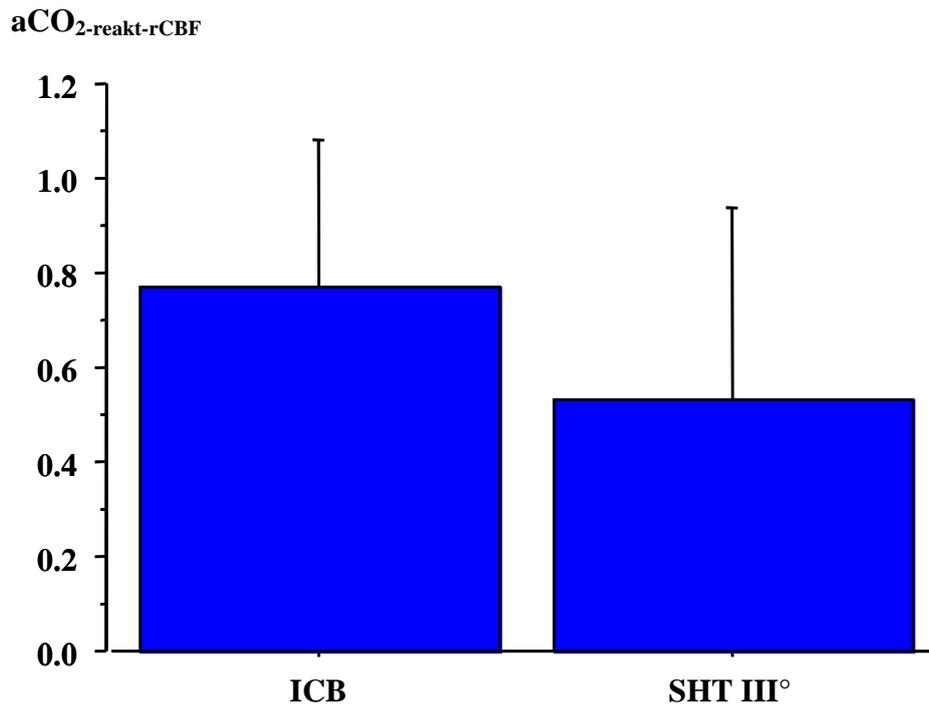


Abb. 17: Veränderungen der aCO<sub>2</sub>-reakt-rCBF unterteilt nach dem neurochirurgischen Grundleiden am Tag 1

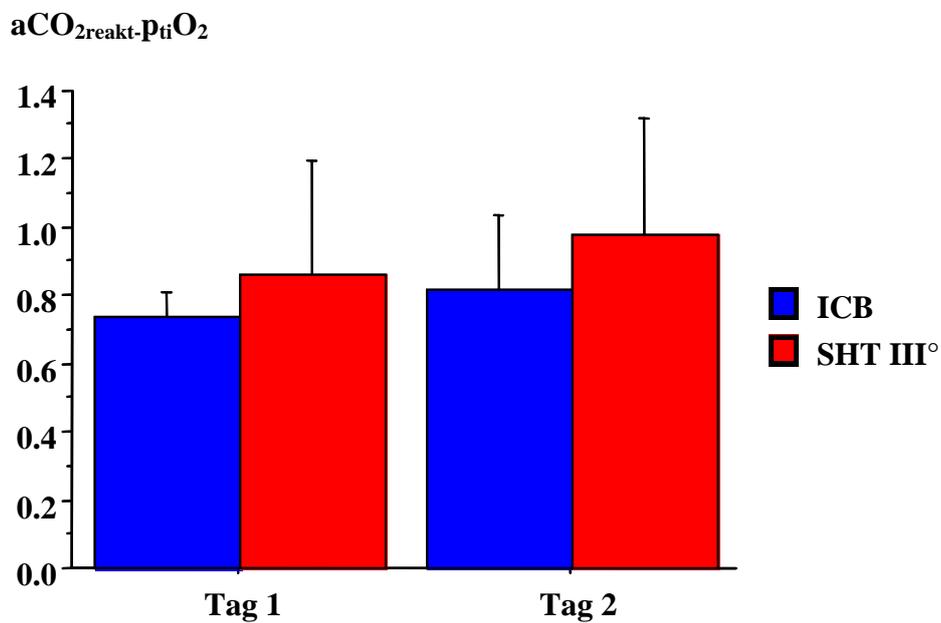


Abb. 18: Veränderungen der aCO<sub>2</sub>reakt-pfiO<sub>2</sub> unterteilt nach dem neurochirurgischen Grundleiden an beiden Untersuchungstagen

## 6 Diskussion

### 6.1 Tierexperiment

Milde Hyperventilation gehört zur Standardtherapie im Management des erhöhten ICP (11). Es besteht allerdings die Gefahr einer globalen oder regionalen cerebralen Ischämie durch die Senkung des CBF (16, 51, 72) mit negativem Einfluss auf das Outcome (56). Es ist zu spekulieren, dass dieses Risiko durch eine bettseitige Messung des CBF vermindert werden kann (4, 17, 49). Es wurde bereits eine Vielzahl von Messmethoden beschrieben, allerdings eignen sich nur wenige als Routineverfahren zur kontinuierlichen und bettseitigen Messung (14, 24, 39, 79). Mit der seit kurzem verfügbaren Thermodiffusionssonde ist es technisch möglich, bettseitig und kontinuierlich den rCBF zu messen. Ziel der Studie war die Untersuchung der klinischen Durchführbarkeit sowie der Messwertstabilität einer kontinuierlichen Messung des cerebralen Blutflusses mittels Thermodiffusionssonde während milder Hyperventilation in einem Tierexperiment sowie bei Patienten mit neuronaler Schädigung. Als Maß der physiologischen Belastung diente die Kalkulation der CO<sub>2</sub>-Reaktivität. Der p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> wurde als Referenzwert verwendet.

Während der Hyperventilationsperiode konnte sowohl der rCBF als auch der p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> signifikant gesenkt werden. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und CBF von 0,637. Der lineare Zusammenhang zwischen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> zeigte ein ähnliches Ergebnis (R<sup>2</sup> = 0,697). Auffällig war, dass für den rCBF meist Normwerte gemessen wurden, während der p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> scheinbar häufig deutlich unterhalb des Normbereichs lag.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass für den CBF Werte < 18-20 ml/min/100g als Anzeichen einer Ischämie gewertet werden (4, 5, 20, 60, 67). Bei uns zeigte der CBF erwartungsgemäß bei allen Tieren normale Baseline-Werte und nur bei zwei Tieren wurden nach der Hyperventilation kritische CBF-Werte < 18 mmHg gemessen (Tier 6 und 8).

Für den p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> wird ein Normwert von 20-30 mmHg angegeben (12, 53, 78). Unser Versuch ergab im Mittel einen Baseline-p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> von 17 ± 6,8 mmHg. Von einigen Autoren werden Werte kleiner 10-16 mmHg bereits als Anzeichen einer ablaufenden Ischämie gewertet (12, 29, 81). Von diesem Grenzwert ausgehend, würden bei uns sechs der neun Schweine bereits zu Beginn kritische p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>-Baseline-Werte zeigen (Tier 1,2,5,6,8 und 9) und nach der

Hyperventilationsperiode würden nur noch zwei Tiere Werte im nicht ischämischen Bereich aufweisen (Tier 3 und 4).

Diese Ergebnisse sind erstaunlich, da man erwartungsgemäß vor allem bei den Tieren ohne cerebrale Schädigung eine gute cerebrale Oxygenierung erwarten würde, zumal ein ausreichender CBF scheinbar vorhanden ist.

Eine kritische Analyse folgender Fragen scheint notwendig: Lässt sich ein cerebraler Hypoxiegrenzwert festlegen oder gibt es deutliche Variationen je nach untersuchter Region und Stoffwechselaktivität? Liegen während der Untersuchung an gesunden Schweinen wirklich kritische regionale  $O_2$ -Werte vor und inwieweit lassen sich dadurch Rückschlüsse auf die globale cerebrale Sauerstoffversorgung ziehen? Ist dies möglicherweise Anzeichen dafür, dass die rCBF-Sonde ischämische Zustände nicht erkennt?

Andere Arbeitsgruppen legten beispielsweise einen Hypoxiegrenzwert bei  $\leq 8-10$  mmHg fest, da dieser gut mit einer  $S_jO_2 < 50\%$  korreliert (26, 36). In diesem Fall würde trotz der niedrigen Ausgangswerte kein Baseline-Wert die Hypoxiegrenze unterschreiten und nach der Hyperventilation würden lediglich drei Tiere einen  $p_{ti}O_2$  von 9 mmHg aufweisen.

Außerdem ist zu bedenken, dass der Sauerstoffgehalt im Gehirn sehr heterogen verteilt ist (29). Leninger-Follert et al. bestimmten in einem Versuch an gesunden Katzen die cerebrale Sauerstoffverteilung unter Normoxie. Dabei zeigten sich enorme Schwankungsbreiten zwischen nahezu 0 mmHg bis zu 90 mmHg. Des Weiteren ergaben die Ergebnisse in einigen Bereichen  $p_{ti}O_2$ -Schwankungen bis zu 15 mmHg mit fast konstanten Werten in angrenzenden Arealen (44). Nicht außer Acht zu lassen ist auch die Tatsache, dass die gemessenen Werte je nach Lage der Sonde zum Kapillarnetz Schwankungen unterworfen sind. Sowohl der Durchmesser der Gefäße als auch die Diffusionsstrecke zwischen Sonde und Kapillarnetz sind zu berücksichtigen (77).

Möglicherweise sind auch vereinzelt im Gehirn auftretende Episoden verschlechterter Oxygenierung ohne pathologischen Wert, da keine globale cerebrale Minderversorgung vorliegt, sondern einzelne Bereiche zu Gunsten anderer Areale im Gehirn zeitweise eine geringere Stoffwechselaktivität benötigen. Außerdem ist zu beachten, dass die alleinige Bestimmung des  $p_{ti}O_2$  nicht genügt, um eine Aussage über eine ausreichende Oxygenierung treffen zu können. Ergänzende Messungen, vor allem der  $CMRO_2$  wie auch der Laktat- und Pyruvatkonzentration sind erforderlich (29).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in unserem Versuch beide Sonden im nahezu gleichen Maße sensibel auf Änderungen des  $p_a\text{CO}_2$  reagierten. Es ließ sich eine gute Korrelation zwischen  $r\text{CBF}$  und  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  während  $p_a\text{CO}_2$ -Veränderungen ermitteln ( $R^2 = 0,838$ ; Abbildung 7). Ein ähnliches Ergebnis erzielten auch Hemphill et al. ( $R^2 = 0,84$ ) (29). Es lässt sich allerdings auf Grund der vielen möglichen Einflussfaktoren nicht endgültig klären, welche Messmethode den besseren Einblick über die globale Versorgung des Gehirns bietet. Eine verminderte Fähigkeit der  $r\text{CBF}$ -Sonde, ischämische Bereiche zu erkennen, bleibt spekulativ.

In der Regel verändert sich der  $\text{CBF}$  um 3% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Änderung innerhalb des klinisch wichtigen Bereiches von 20-60 mmHg (23, 70). Dies konnte unter anderem in einem Experiment von Hemphill et al. an Schweinen verdeutlicht werden. Zur Bestimmung der  $\text{CO}_2$ -Reaktivität wurde der  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  an zwölf sowie der  $r\text{CBF}$  an zwei Tieren ermittelt. Sowohl der  $r\text{CBF}$  als auch der  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  zeigten eine lineare  $\text{CO}_2$ -Reaktivität. Es konnte eine Senkung des  $r\text{CBF}$  um 2,9% und des  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  um 3% pro mmHg  $\text{CO}_2$ -Reduktion festgestellt werden (29).

Unsere Ergebnisse ergaben im Tierexperiment jedoch deutlich niedrigere Werte. Der  $r\text{CBF}$  sank am Untersuchungstag im Mittel um 1,8% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Reduktion. Dabei zeigte sich eine Schwankungsbreite zwischen 1,4% (Tier 1) und 2,0% (Tier 6). Der  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  reduzierte sich um 1,2% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Reduktion mit einem Minimum von 0,4% (Tier 8) und einem Maximum von 2,3% (Tier 1).

Wird eine relative  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bei Werten  $< 1\%$  als eingeschränkt bewertet (22, 63), zeigt sich in unserem Versuch, dass die  $r\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$  bei allen Tieren trotz der insgesamt niedrigen Werte intakt scheint. In Bezug auf den  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  weisen einige Tiere allerdings eine verminderte Vasoreaktivität auf (Tier 4,5,6,8 und 9).

Erwartungsgemäß sollte bei der gesunden Kontrollgruppe stets eine intakte Vasoreaktivität nachzuweisen sein. Sind unsere Ergebnisse nun ungewöhnlich oder lassen sich Erklärungsansätze finden?

Zunächst die  $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$  betrachtend zeigt sich, dass unsere Werte gut vereinbar sind mit Ergebnissen von Stoyka et al. Hier wurde in einem Tierexperiment an Hunden (gesunde

Kontrollgruppe) eine Senkung des CBF um 1,77% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Reduktion gemessen. Demgegenüber zeigten die Tiere mit Hirnschädigung eine noch geringere  $\text{CO}_2$ -Reaktivität (CBF-Senkung um 0,6% pro mmHg  $p_a\text{CO}_2$ -Änderung) (71).

Insgesamt sind die Ergebnisse der rCBF-bezogenen  $\text{CO}_2$ -Reaktivität in der Literatur sehr heterogen beschrieben. So wurde einerseits von einer erhaltenen  $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$  bei Tieren mit Hirnschädigung berichtet. Dies zeigten unter anderem Diringer et al. anhand eines Tierexperiments mit Hunden. Trotz einer induzierten SAB mit nachgewiesenem Vasospasmus blieb die  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bewahrt. Ein Erklärungsansatz war die Aufrechterhaltung des Blutflusses über Kollateralen und die erhaltene Fähigkeit zur Vasodilatation kleinerer Gefäße, distal der größeren, verengten Gefäße (19). Auch Madsen konnte an einem Tierexperiment an Schweinen mit induzierter fokaler cerebraler Kontusion zeigen, dass sowohl im Bereich der Läsion als auch in makroskopisch gesunder Region die  $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$  identisch war (45). Zu anderen Ergebnissen kamen jedoch Mendelow et. al. Hier wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Pavianen mit induzierter SAB eine verminderte  $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$  nachgewiesen (52).

Ein Erklärungsansatz für die geringe  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Vasoreaktivität ist möglicherweise in den niedrigen Ausgangswerten zu finden. Eine geringe Sauerstoffkonzentration führt zur Weitstellung von Gefäßen. Dieser Umstand wirkt schließlich einer Vasokonstriktion durch Hyperventilation entgegen und kann so die eingeschränkte Vasoreagibilität in Bezug auf den Sauerstoff mitbegründen.

Zusammenfassend gibt es Ergebnisse mit verminderter wie auch mit unverändert erhaltener  $\text{CO}_2$ -Reaktivität bei hirngeschädigten Tieren. Unsere Ergebnisse zeigten eine erhaltene Vasoreaktivität in Bezug auf den CBF und eine zum Teil aufgehobene  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Vasoreaktivität bei gesunden Schweinen. Dies verdeutlicht die Unregelmäßigkeit der Ergebnisse.

## 6.2 Patientenstudie

Unsere Ergebnisse der Patientenstudie zeigten, dass sowohl der rCBF als auch der  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$  an beiden Untersuchungstagen durch milde Hyperventilation signifikant gesenkt werden konnten. Auffällig war, dass am ersten Tag eine reduzierte cerebrale Oxygenierung von drei Patienten nach der Hyperventilationsperiode (Patient 5 und 6 zeigten Werte einer beginnenden Ischämie, Patient 3 erreichte die kritische Grenze von 6 mmHg) nicht durch

einen entsprechend verminderten rCBF widergespiegelt wurde. Auch am Tag zwei wurde lediglich bei zwei Patienten eine verschlechterte Oxygenierung durch einen deutlich reduzierten rCBF bestätigt (Patient 6 und 9).

Außerdem zeigte sich ein besserer linearer Zusammenhang zwischen  $p_{ti}O_2$  und  $p_aCO_2$  ( $R^2 = 0,831$ ) als zwischen rCBF und  $p_aCO_2$  ( $R^2 = 0,637$ ).

Vergleichbar zu den Ergebnissen des Tierexperiments, kann auch hier die Hypothese aufgestellt werden, dass die Sauerstoffsonde möglicherweise sensibler auf Änderung des  $p_aCO_2$  reagiert und ischämische Bereiche schneller erkennt. Eine Diskussion dieser Ergebnisse erfolgte bereits unter Punkt 6.1 (Diskussion Tierexperiment).

Zwischen rCBF und  $p_{ti}O_2$  zeigte sich für beide Tage eine schwach positive Korrelation ( $R^2 = 0,38$ ). Ein vergleichbares Ergebnis erzielten Jaeger et al. ( $R^2 = 0,36$ ), obwohl sich simultane Veränderungen von  $p_{ti}O_2$  und rCBF nachweisen ließen. Nicht berücksichtigte Einflussfaktoren wie beispielsweise die Hämoglobinkonzentration oder die  $CMRO_2$  können hierbei eine Rolle spielen (32).

Wie schon erwähnt, ändert sich der CBF in der Regel um 3% pro mmHg  $p_aCO_2$  innerhalb des klinisch wichtigen Bereiches von 20-60 mmHg (23, 70). Unsere Ergebnisse ergaben an Tag eins eine Senkung des rCBF um 2,2% pro mmHg  $p_aCO_2$ -Reduktion, an Tag zwei um 3,6%. Damit zeigte sich eine signifikant höhere Reduktion des rCBF an Tag zwei. Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis auf eine eingeschränkte Vasoreaktivität am ersten Untersuchungstag sein.

Marion et al. erhielten ähnliche Ergebnisse der  $rCO_{2\text{reakt-rCBF}}$  gemessen mittels Thermodiffusionssonde. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten innerhalb der ersten 24-36 Stunden eine relative  $CO_2$ -Reaktivität  $< 1\%$ , ein Anstieg wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet. Als Erklärungsansatz wurde ein außergewöhnlich hoher Laktatspiegel favorisiert. Dieser könne zu einer abnormen Vasoreaktivität führen, so dass durch Hyperventilation keine entsprechende Vasokonstriktion erreicht wird (47). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (15, 43).

Aus der Literatur sind vergleichbare Ergebnisse in der Bestimmung der  $CO_{2\text{reakt-p}_{ti}O_2}$  zu entnehmen. In einer Studie von Carmona Suazo et al. zeigte sich innerhalb der ersten 24 Stunden eine sehr niedrige beziehungsweise fehlende  $CO_{2\text{reakt-p}_{ti}O_2}$ , an den Folgetagen

wurde ein Anstieg beobachtet. Als Ursache wurde eine mögliche Vasokonstriktion vermutet, die direkt durch das Trauma oder sekundär ausgelöst wurde. Ebenso wurde eine Engerstellung der Gefäße durch Schwellung der Astrozytenfortsätze diskutiert (12). In diesem Fall kann durch eine Senkung des loko-regionalen Kohlendioxidpartialdruckes im Hirngewebe ( $p_{ti}CO_2$ ) keine weitere Vasokonstriktion hervorgerufen werden. Auch van Sandbrink et al. berichteten über eine signifikant niedrigere  $CO_2$ -Reaktivität an Tag 1 gegenüber Tag 3 und 5. Allerdings zeigte sich ein sehr heterogenes Ergebnis der  $CO_{2\text{reakt-}}$   $p_{ti}O_2$  und der  $p_aCO_2$  wurde nur im geringen Maße zwischen 2,3 und 3,8 mmHg während der Hyperventilation gesenkt. Außerdem war die Korrelation zwischen  $p_{ti}O_2$  und  $p_aCO_2$  schwach (Korrelationskoeffizient im Mittel  $0,32 \pm 0,26$ ) (78).

Bei uns zeigte der  $p_{ti}O_2$  an beiden Tagen jedoch insgesamt stabile Werte (Reduktion um 4,0% pro mmHg  $p_aCO_2$ -Reduktion an Tag eins, um 4,1% an Tag zwei). Im Gegensatz zum rCBF war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tagen zu erkennen. Auch die  $CO_2$ -Reaktivität ergab an beiden Tagen ein homogenes Ergebnis ohne signifikanten Unterschied. Eine aus den Messwerten des rCBF zu vermutende verminderte  $CO_2$ -Reaktivität am ersten Untersuchungstag lies sich folglich durch die Ergebnisse des  $p_{ti}O_2$ -Monitorings nicht bestätigen.

Um trotz dieser unterschiedlichen Ergebnisse eine Aussage über die Funktion der cerebrovaskulären Autoregulation treffen zu können, ist es hilfreich, den  $p_{ti}O_2$  während CPP-Veränderungen zu beobachten. So konnten Menzel et al. zeigen, dass relativ konstant bleibende  $p_{ti}O_2$ -Werte während CPP-Schwankungen bei CPP-Werten oberhalb der unteren Autoregulationsschwelle von 70 mmHg für eine intakte Autoregulation sprechen. Anzeichen einer verschlechterten oder aufgehobenen Autoregulation ist der Nachweis einer linearen Beziehung beider Parameter in diesem Bereich (54).

Zur Messung der  $CO_{2\text{reakt-rCBF}}$  sind in der Literatur ein Reihe weiterer Methoden beschrieben worden. Fandino et al. setzten beispielsweise die TCD zur Messung des CBF ein. Der  $p_{ti}O_2$  wurde wie in unserer Studie mittels intraparenchymatöser Sonde bestimmt. Im Mittel wurde eine  $rCO_{2\text{reakt-}}p_{ti}O_2$  von  $3,0 \pm 2,8\%$  und eine  $rCO_{2\text{reakt-TCD}}$  von  $4,5 \pm 5,7\%$  ermittelt. Allerdings zeigte sich nur eine schwache Korrelation der Werte untereinander ( $r = 0,22$ ) (22). Die Werte der  $CO_{2\text{reakt-}}$   $p_{ti}O_2$  decken sich gut mit unseren gemessenen Werten. Bei der Bestimmung der  $CO_2$ -Reaktivität in Abhängigkeit vom CBF wurden in unserer

Studie allerdings deutlich niedrigere Werte gemessen. Ebenso beschrieben wurde die Ermittlung der  $CO_{2\text{reakt-rCBF}}$  durch Bestimmung der  $AVDO_2$ . Auch hier zeigte sich im Vergleich zu unseren Ergebnissen eine höhere mittlere  $CO_2$ -Reaktivität von 4,4% (63). Es ist allerdings zu bedenken, dass dieses Verfahren eine konstante  $CMRO_2$  während der Hyperventilation voraussetzt. Wenn allerdings durch die Senkung des CBF die Menge an verfügbarem Sauerstoff für den notwendigen Metabolismus nicht mehr ausreichend ist, kann sich die  $CMRO_2$  verringern und die Ergebnisse werden verfälscht. Zusammenfassend ist daher denkbar, dass globale im Gegensatz zu lokalen Messverfahren dazu neigen, eine insgesamt höhere  $CO_2$ -Reaktivität zu messen.

### **6.3 Gegenüberstellung Tierexperiment und Patientenstudie**

Das Tierexperiment sowie die Patientenstudie gemeinsam betrachtend, zeigten sich im Wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse. Wir konnten sowohl im Tierexperiment als auch in der Patientenstudie zeigen, dass mit der Thermodiffusionssonde eine signifikante Reduktion des rCBF während der Hyperventilationsperiode gemessen werden konnte. Dabei lies sich im Tierexperiment eine gute Korrelation zwischen dem rCBF und dem Referenzwert  $p_{ti}O_2$  nachweisen ( $R^2 = 0,838$ ). Die Korrelation in der Patientenstudie hingegen war schwach ( $R^2 = 0,38$ ). Berücksichtigt man allerdings die Tatsache, dass lediglich bei zwei Patienten der rCBF und der  $p_{ti}O_2$  einen sehr schwachen linearen Zusammenhang aufwiesen (Patient 5 und Patient 6) und klammert diese in der Berechnung als „Ausreißer“ aus, dann wird deutlich, dass auch in der Patientenstudie in der Mehrzahl der Fälle eine gute Korrelation vorlag ( $R^2 = 0,866$ ).

In beiden Versuchen wurden tendenziell eher niedrige  $p_{ti}O_2$ -Werte bei meist normwertigen rCBF gemessen. In beiden Fällen konnte der Verdacht erhoben werden, dass eine geringe cerebrale Oxygenierung nicht immer durch einen entsprechend niedrigen rCBF widergespiegelt wurde. Dieser Sachverhalt wurde bereits im Kapitel 6.1 erörtert.

Welche Vergleiche lassen sich aus den Ergebnissen der  $CO_2$ -Vasoreaktivität ziehen? Es zeigte sich eine deutlich niedrigere  $CO_2$ -Reaktivität im Tierexperiment, sowohl in Bezug auf den rCBF als auch auf den  $p_{ti}O_2$ . Dies scheint zunächst verwunderlich, da man eher eine niedrige Vasoreaktivität bei der Patientengruppe mit neurologischem Defizit erwarten würde. Es ist jedoch anzumerken, dass eine relative  $CO_2$ -Reaktivität erst ab Werten  $< 1\%$  als pathologisch beschrieben wurde (22, 63). Daher ist anzunehmen, dass weder im Tierexperiment noch in der Patientenstudie eine eingeschränkte Vasoreaktivität in Bezug

auf den rCBF nachweisbar war. Die  $p_{ti}O_2$ -bezogene  $CO_2$ -Reaktivität ergab jedoch eine eingeschränkte Vasoreaktivität  $< 1\%$  bei einigen Tieren (Tier 4,5,6,8 und 9). Dies wurde bereits im Punkt 6.1 diskutiert und lässt sich möglicherweise durch die niedrigen Ausgangswerte erklären.

#### **6.4 Klinische Wertigkeit der Thermodiffusionssonde**

Die Anzahl möglicher Methoden zur CBF-Messung ist groß. Zur Entscheidungsfindung kann man sich an Kriterien einer idealen Messmethodik orientieren. Wichtige Punkte wurden durch Zauner et al. zusammengefasst (81):

- kontinuierliche und quantitative Messung
- bettseitig durchführbar
- sensitiv genug, um auch leichte Veränderungen zu bemerken
- ohne schädlichen Einfluss auf die normale Gehirnfunktion
- nicht- oder minimal-invasiv
- robust
- verbraucherfreundlich
- kostengünstig

Keine der genutzten Techniken kann all diese Kriterien erfüllen.

Das sXeCT bietet beispielsweise keine bettseitige Messung. Ein Patiententransport zur Untersuchung ist notwendig. Eine Möglichkeit zur kontinuierlichen CBF-Messung ist nicht gegeben, es entsteht lediglich eine Momentaufnahme (62, 81). Außerdem muss bedacht werden, dass Xe in höheren Konzentrationen anästhesierende Eigenschaften haben kann. Dies kann unter Umständen zu Vasodilatation und konsekutiv zur ICP-Erhöhung führen (5).

Die TCD bietet eine kontinuierliche Messung, allerdings wird durch die Bestimmung der CBF-Geschwindigkeit der großen intracraniellen Gefäße nur indirekt auf den CBF geschlossen. Des Weiteren ist die Doppler-Technik 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 (80). Ein weiteres Problem stellt die signifikante Variabilität bei Versuchswiederholung dar. Außerdem ist es mit dieser Technik nicht möglich, zwischen Vasospasmus und Hyperämie zu unterscheiden (31).

Die Messung der  $S_jO_2$  ist ein invasives und kontinuierliches Verfahren. Nachteilig sind die aufwendige und arbeitsintensive Durchführung und die hohe Rate von Messungenauigkeiten durch Artefakte. Außerdem kann die Beziehung zwischen  $S_jO_2$ , CBF und  $CMRO_2$  durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem  $p_aO_2$ ,  $p_aCO_2$ , pH, Temperatur, Hb-Konzentration, ICP, Krämpfe oder Barbiturate. Dadurch können scheinbar normale Messwerte eine verschlechterte Oxygenierung verschleiern (78, 80). Außerdem ist mit dieser Methode keine quantitative Bestimmung der cerebralen Gewebsdurchblutung möglich (62).

Der Einsatz einer Thermodiffusionssonde wurde bereits in mehreren klinischen Studien evaluiert. Vajkoczy et al. konnten in einem Vergleich von Thermodiffusion und sXeCT-Verfahren in einer Patientenstudie eine gute Korrelation der Ergebnisse aufweisen (76). In einer weiteren Studie berichteten Vajkoczy et al. über den Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur Erkennung von Vasospasmen bei Patienten mit SAB. Dabei zeigte sich eine höhere Zuverlässigkeit der Messwerte im Vergleich zur TCD (75). Thomé et al. berichteten über den Einsatz einer Thermodiffusionssonde während eines temporären Arterienverschlusses bei Aneurysmaoperationen. Durch die hohe zeitliche Sensitivität konnten innerhalb der ersten Minute nach Arterienverschluss bereits potentiell ischämische Episoden erkannt werden. Die Reduktion des CBF korrelierte gut mit dem Auftreten von postoperativen Infarkten (73).

Die zusätzliche Messung des rCBF mittels Thermodiffusion erweist sich aus technischer Sicht im klinischen Einsatz als stabile Messmethode. Dennoch sind auch der Thermodiffusion Grenzen gesetzt. Es handelt sich um ein invasives Verfahren. Die Sonde dringt ins cerebrale Gewebe ein, eine minimale Schädigung ist möglich. Außerdem können Fluktuationen des thermischen Feldes die Messungen beeinträchtigen. Dabei ist auch die Tatsache von Bedeutung, dass gerade bei intensivpflichtigen Patienten häufig erhöhte Temperaturen auftreten. Eine dadurch bedingte Erhöhung der Temperatur im Hirngewebe ( $T_{ti}$ ) führt zu einer eingeschränkten Aussagekraft der Thermodiffusionssonde (32). Die Sonde misst den CBF nur innerhalb eines Bereiches des cerebralen Gewebes von ungefähr  $27mm^3$  (76). Es bleibt unklar, inwieweit dies den globalen CBF reflektiert, vor allem wenn die Sonde sich innerhalb einer fokalen Läsion befindet (32, 73). Dies wird auch durch Ergebnisse von Gopinath et al. verdeutlicht. In einer Studie wurde die Thermodiffusion mit einem globalen Messverfahren (Jugularvenöse  $O_2$ -Sättigung und Kety-Schmidt  $N_2O$ -Sättigungsmethode) während ICP-Veränderungen verglichen. Dabei zeigten sich zwischen

globaler und lokaler Messung zum Teil große Unterschiede. Durch Messung mittels Kety-Schmidt-Technik wurde im Durchschnitt ein CBF von  $50,5 \pm 0,9$  ml/100g/min ermittelt. Die Bestimmung des rCBF ergab einen Mittelwert von  $60,5 \pm 1,4$  ml/100g/min. In 74% der Fälle wurde ein höherer rCBF ermittelt. Des Weiteren variierte die durchschnittliche Differenz von globaler und lokaler CBF-Messung signifikant zwischen den einzelnen Patienten. Unterschiede von 0,3 ml/100g/min bis 36,9 ml/100g/min wurden gemessen. Dies führte zur Annahme, dass die Thermodiffusionssonde zwar die Richtung der globalen CBF-Änderung erkennen kann, nicht jedoch das Ausmaß der Änderung (25).

Dies in Betracht ziehend ist aktuell die Messung des cerebralen Sauerstoffpartialdruckes zu favorisieren. Auch hier stellt sich das Problem eines lokalen Messverfahrens. Auf Grund der Heterogenität der Gewebeoxygenierung können die Messwerte nicht die gesamte cerebrale Sauerstoffversorgung widerspiegeln. So zeigt der Vergleich mit  $p_{ti}O_2$ -Werten anderer Tierexperimente, dass unsere Ergebnisse erheblich geringer ausfielen. Zauner et al. konnten beispielsweise einen Mittelwert von  $42 \pm 9$  mmHg für den Sauerstoffpartialdruck unter Normokapnie bei Katzen bestimmen (81). Des Weiteren wurden in einem Tierexperiment an Schweinen sowohl bei Hemphill et. al. als auch bei Menzel et al. deutlich höhere Baseline-Werte ermittelt (29, 53). Dennoch ist es ein sicheres, einfaches und vergleichbar günstiges Verfahren, das außerdem im Vergleich zur rCBF-Messung eine größere Erfahrung bietet.

## **7 Zusammenfassung**

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Messung des rCBF mittels Thermodiffusionssonde zur Darstellung der Veränderungen des rCBF während milder Hyperventilation. Dazu wurde die Sonde in einem Tierexperiment an neun Schweinen sowie in einer Patientenstudie an zehn Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung eingesetzt. Es handelt sich hierbei um eine intraparenchymal platzierte Sonde, die eine bettseitige, minimal-invasive und kontinuierliche Messung absoluter Durchblutungswerte ermöglicht. Als Maß der physiologischen Belastung diente die Kalkulation der  $\text{CO}_2$ -Reaktivität. Als Referenzwert diente der Verlauf des  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ . Es konnte gezeigt werden, dass sowohl im Tierexperiment als auch in der Patientenstudie mit der Thermodiffusionssonde eine signifikante Reduktion des rCBF während der Hyperventilationsperiode gemessen werden konnte. In beiden Versuchen wurde jedoch in einigen Fällen eine geringe cerebrale Oxygenierung nicht immer durch einen entsprechend niedrigen rCBF widerspiegelt. Daher bleibt zu spekulieren, ob die  $\text{O}_2$ -Sonde sensibler auf Änderungen des  $p_{\text{a}}\text{CO}_2$  reagiert.

## **8 Schlussfolgerung**

Wir konnten zeigen, dass sich die zusätzliche Messung des rCBF mittels Thermodiffusion aus technischer Sicht im klinischen Einsatz als stabile Messmethode erweist. Es bietet ein sicheres und einfaches Verfahren, das allerdings im Vergleich zur  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Messung derzeit eine geringere Erfahrung bietet.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Abrams KJ, Grande CM: Trauma anesthesia and critical care of neurological injury. Futura Publishing Company, Armonk, NY, 1997, S. 439, 448-450
2. Alessandri B, Hoelper BM, Behr R, Kempfski O: Accuracy and stability of temperature probes for intracranial application. *J Neurosci Methods* 139 (2004) 161-165
3. Boecher-Schwarz HG, Ungersboeck K, Ulrich P, Mueller-Forell W, Smolders D, Perneczky A: Pre- and intraoperative methods of controlling cerebral circulation in giant aneurysm surgery. *Neurosurg Rev* 18 (1995) 85-93
4. 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* 75 (1991) 685-693
5. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF: Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 77 (1992) 360-368
6. Bowman HF: Estimation of tissue blood flow. *Heat transfer in medicine and biology* 1 (1984) 193-230
7. Bowman HF, Balasubramaniam TA: A new technique utilizing thermistor probes for the measurement of thermal properties of biomaterials. *Cryobiology* 13 (1976) 572-580
8. Bowman HF, Cravalho EG, Woods M: Theory, measurement, and application of thermal properties of biomaterials. *Annu Rev Biophys Bioeng* 4 (1975) 43-80
9. Brian JE, Jr.: Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 88 (1998) 1365-1386
10. Brown DW, Hadway J, Lee TY: Near-infrared spectroscopy measurement of oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen in newborn piglets. *Pediatr Res* 54 (2003) 861-867
11. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Wilberger JW: Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *Eur J Emerg Med* 3 (1996) 109-127
12. Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ: CO<sub>2</sub> reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* 28 (2000) 3268-3274

13. 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 BrainIT group. *Acta Neurochir (Wien)* 146 (2004) 1221-1226
14. Clyde BL, Resnick DK, Yonas H, Smith HA, Kaufmann AM: The relationship of blood velocity as measured by transcranial doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 38 (1996) 896-905
15. Cold GE, Jensen FT, Malmros R: The cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during the acute phase of brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 21 (1977) 222-231
16. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, Downey SP, Williams G, Chatfield D, Matthews JC, Gupta AK, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK: Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 30 (2002) 1950-1959
17. Cruz J: The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 26 (1998) 344-351
18. Detsch O, Kochs E: Perioperatives Neuromonitoring. *Anaesthesist* 46 (1997) 999-1014
19. Diringner MN, Heffez DS, Monsein L, Kirsch JR, Hanley DF, Traystman RJ: Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during delayed vasospasm in a canine model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22 (1991) 367-72
20. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG, Jr., Grubb RL, Powers WJ: Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 96 (2002) 103-108
21. Fabricius M, Akgoren N, Dirnagl U, Lauritzen M: Laminar analysis of cerebral blood flow in cortex of rats by laser-Doppler flowmetry: a pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab* 17 (1997) 1326-1336
22. Fandino J, Stocker R, Prokop S, Imhof HG: Correlation between jugular bulb oxygen saturation and partial pressure of brain tissue oxygen during CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> reactivity tests in severely head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien)* 141 (1999) 825-834

23. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH: Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 39 (1995) 1091-1099
24. 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* 36 (1995) 358-364
25. Gopinath SP, Valadka A, Contant CF, Robertson CS: Relationship between global and cortical cerebral blood flow in patients with head injuries. *Neurosurgery* 44 (1999) 1273-1279
26. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS: Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue Po<sub>2</sub> as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med* 27 (1999) 2337-2345
27. Heckmann JG, Erbguth FJ, Hilz MJ, Lang CJ, Neundorfer B: Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht. Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte. *Med Klin (Munich)* 96 (2001) 583-592
28. Hemedex: Bowman perfusion monitor model 500- User manual. Hemedex, Inc., Cambridge, 2002-2003
29. Hemphill JC, 3rd, Knudson MM, Derugin N, Morabito D, Manley GT: Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery* 48 (2001) 377-384
30. 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* 97 (2002) 1054-1061
31. 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* 12 (2001) 197-202
32. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J: Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 147 (2005) 51-56
33. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie*. 2. erweiterte Aufl. Urban & Fischer, München, 2001, S. 13-14, 102-118, 506-508

34. 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* 27 (1948) 476-483
35. 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* 115 (2005) 1103-1109
36. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR: Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85 (1996) 751-757
37. Klinke R, Pape HC, Silbernagl S: *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, 2005, S. 900
38. Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. *N Engl J Med* 347 (2002) 43-53
39. Lam JM, Hsiang JN, Poon WS: Monitoring of autoregulation using laser Doppler flowmetry in patients with head injury. *J Neurosurg* 86 (1997) 438-445
40. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM: Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 31 (2003) 267-271
41. Larsen R: *Anästhesie*. 7. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 2001, S. 1081-1098
42. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G: Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291 (2006) 1856-1861
43. Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, Boscardin WJ, Martin NA: Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg* 95 (2001) 222-232
44. Leniger-Follert E, Lubbers DW, Wrabetz W: Regulation of local tissue PO<sub>2</sub> of the brain cortex at different arterial O<sub>2</sub> pressures. *Pflugers Arch* 359 (1975) 81-95
45. Madsen FF: Changes in regional cerebral blood flow after hyperventilation in the pig with an induced focal cerebral contusion. *Acta Neurochir (Wien)* 106 (1990) 164-169
46. Marion DW, Darby J, Yonas H: Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* 74 (1991) 407-414
47. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L, Carlier P: Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate,

- pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30 (2002) 2619-2625
48. Martin GT, Bowman HF: Validation of real-time continuous perfusion measurement. *Med Biol Eng Comput* 38 (2000) 319-325
  49. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87 (1997) 9-19
  50. 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* 25 (1999) 1282-1286
  51. McLaughlin MR, Marion DW: Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 85 (1996) 871-876
  52. Mendelow AD, McCalden TA, Hattingh J, Coull A, Rosendorff C, Eidelman BH: Cerebrovascular reactivity and metabolism after subarachnoid hemorrhage in baboons. *Stroke* 12 (1981) 58-65
  53. 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 pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, and temperature and simultaneous cerebrovenous measurement using a multisensor probe in a porcine intracranial pressure model. *J Neurotrauma* 15 (1998) 265-276
  54. 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* 15 (2003) 33-41
  55. Metz C, Taeger K: Schädelhirntrauma und zerebrale Hypoxie. Diagnostik-Monitoring-Therapie. *Anaesthesist* 49 (2000) 332-339
  56. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75 (1991) 731-739
  57. 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* 97 (2002) 1045-1053

58. Ogata N, Fournier JY, Imhof HG, Yonekawa Y: Thermal diffusion blood flow monitoring during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 138 (1996) 726-731
59. 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* 76 (1996) 43-48
60. Paolin A, Rodriguez G, Betetto M, Simini G: Cerebral hemodynamic response to CO<sub>2</sub> after severe head injury: clinical and prognostic implications. *J Trauma* 44 (1998) 495-500
61. Reivich M: Arterial Pco<sub>2</sub> and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206 (1964) 25-35
62. Rothoerl RD, Schebesch KM, Woertgen C, Brawanski A: Internal carotid artery volume flow correlates to rCBF measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 145 (2003) 943-947.
63. Sahuquillo J, Poca MA, Ausina A, Bagueña M, Gracia RM, Rubio E: Arterio-jugular differences of oxygen (AVDO<sub>2</sub>) for bedside assessment of CO<sub>2</sub>-reactivity and autoregulation in the acute phase of severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 138 (1996) 435-444
64. Sartor K: *Neuroradiologie*. Georg Thieme, Stuttgart, 1996, S. 7-18, 31-32
65. Sase S, Honda M, Machida K, Seiki Y: Comparison of cerebral blood flow between perfusion computed tomography and xenon-enhanced computed tomography for normal subjects: territorial analysis. *J Comput Assist Tomogr* 29 (2005) 270-277
66. Siesjo BK: Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 60 (1984) 883-908
67. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, Weinand ME, Hamilton AJ, Williams FC: Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery* 36 (1995) 943-950
68. 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* 48 (2000) 445-449
69. Soustiel JF, Glenn TC, Vespa P, Rinsky B, Hanuscin C, Martin NA: Assessment of cerebral blood flow by means of blood-flow-volume measurement in the internal carotid artery: comparative study with a <sup>133</sup>xenon clearance technique. *Stroke* 34 (2003) 1876-1880
70. Stocchetti N, Maas AI, Chieragato A, van der Plas AA: Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127 (2005) 1812-1827

71. Stoyka WW, Schutz H: Cerebral response to hypocapnia in normal and brain-injured dogs. *Can Anaesth Soc J.* 21 (1974) 205-214
72. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR, Hinshaw DB, Jordan KG: Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon-enhanced CT. *Am J Neuroradiol* 14 (1993) 475-484
73. Thome C, Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Hubner U, Schmiedek P: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 95 (2001) 402-411
74. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW: Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 26 (1995) 1014-1019
75. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P: Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 98 (2003) 1227-1234
76. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Hubner U, Martin GT, Zappletal C, Klar E, Schilling L, Schmiedek P: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg* 93 (2000) 265-274
77. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, Jansen WJ, Kloos LM, Vermeulen J, Maas AI: Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 46 (2000) 868-878
78. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ: Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 38 (1996) 21-31
79. 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)* 144 (2002) 1141-1149
80. Werner C, Hänel F: Neurophysiologisches Monitoring. *Intensivmed* 35 (1998) 58-64
81. Zauner A, Bullock R, Di X, Young HF: Brain oxygen, CO<sub>2</sub>, pH, and temperature monitoring: evaluation in the feline brain. *Neurosurgery* 37 (1995) 1168-1177

## 10 Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Schematische Darstellung der Thermodiffusionssonde in Anlehnung an Khot et al. (35)	15
<b>Abb. 2:</b>	Bowman Perfusion Monitor	20
<b>Abb. 3:</b>	Thermodiffusionssonde	20
<b>Abb. 4:</b>	Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen $p_a\text{CO}_2$ und rCBF aller erhobener Messwerte ( $R^2 = 0,637$ )	25
<b>Abb. 5:</b>	Mittlere Veränderung des rCBF vor (BL) und nach HV	26
<b>Abb. 6:</b>	Linearer Zusammenhang aller erhobenen Messwerte zwischen $p_a\text{CO}_2$ und $p_{ti}\text{O}_2$ ( $R^2 = 0,697$ )	28
<b>Abb. 7:</b>	Linearer Zusammenhang zwischen rCBF und $p_{ti}\text{O}_2$ während kontrollierter HV ( $R^2 = 0,838$ )	30
<b>Abb. 8:</b>	Darstellung des linearen Zusammenhanges zwischen $p_a\text{CO}_2$ und rCBF aller erhobenen Messwerte ( $R^2=0,637$ )	32
<b>Abb. 9:</b>	Mittlere Veränderungen des rCBF vor (BL) und nach HV an Untersuchungstag 1 und 2	32
<b>Abb. 10:</b>	$a\text{CO}_{2\text{-reakt-rCBF}}$ an beiden Untersuchungstagen	33
<b>Abb. 11:</b>	Individuelle Veränderungen der $a\text{CO}_{2\text{-reakt-rCBF}}$ an beiden Untersuchungstagen aller 10 Patienten	34
<b>Abb. 12:</b>	Linearer Zusammenhangs zwischen $p_a\text{CO}_2$ und $p_{ti}\text{O}_2$ aller erhobenen Messwerte ( $R^2 = 0,831$ )	36
<b>Abb. 13:</b>	Mittlere Veränderungen des $p_{ti}\text{O}_2$ vor (BL) und nach HV an Untersuchungstag 1 und 2	36
<b>Abb. 14:</b>	$a\text{CO}_{2\text{reakt-}p_{ti}\text{O}_2}$ an beiden Untersuchungstagen	37
<b>Abb. 15:</b>	Individuelle Veränderungen der $a\text{CO}_{2\text{reakt-}p_{ti}\text{O}_2}$ an beiden Untersuchungstagen aller 10 Patienten	38
<b>Abb. 16:</b>	Linearer Zusammenhang zwischen rCBF und $p_{ti}\text{O}_2$ während kontrollierter HV ( $R^2 = 0,38$ ) unabhängig vom Untersuchungstag	40
<b>Abb. 17:</b>	Veränderungen der $a\text{CO}_{2\text{-reakt-rCBF}}$ unterteilt nach dem neurochirurgischen Grundleiden am Tag 1	41
<b>Abb. 18:</b>	Veränderungen der $a\text{CO}_{2\text{reakt-}p_{ti}\text{O}_2}$ unterteilt nach dem neurochirurgischen Grundleiden an beiden Untersuchungstagen	41

## 10.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Hämodynamische Parameter als MW ( $\pm$ SD) aller Untersuchungstiere während der BL und der gesamten Phase der HV (* $p < 0,0001$ )	24
<b>Tabelle 2:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des rCBF eines jeden Versuchstiers für BL, HV, der kalkulierten Differenz beider Untersuchungsperioden ( $\Delta_{\text{HV-BL}}$ ) sowie der individuellen $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$ (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ** MW nach Fisher-Z Transformation)	27
<b>Tabelle 3:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ eines jeden Versuchstiers für BL, HV, $\Delta_{\text{HV-BL}}$ sowie der $\text{CO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$ (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ** MW nach Fisher-Z Transformation)	29
<b>Tabelle 4:</b> Hämodynamische Parameter als MW ( $\pm$ SD) aller Patienten während der BL und der gesamten Phase der HV an Tag 1 und Tag 2 nach dem Primärereignis (BL vs. HV * $p < 0,0001$ )	31
<b>Tabelle 5:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des rCBF ines jeden Patienten für BL, HV, $\Delta_{\text{HV-BL}}$ sowie der $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$ für den Tag 1 (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ° BL vs. HV $p < 0,005$ , + $\Delta_{\text{HV-BL}}$ Tag 1 vs. Tag 2 $p < 0,05$ , • $\text{rCO}_{2\text{reakt-rCBF}}$ Tag 1 vs. Tag 2 $p < 0,05$ )	34
<b>Tabelle 6:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des rCBF eines jeden Patienten für BL, HV, $\Delta_{\text{HV-BL}}$ sowie der $\text{CO}_{2\text{reakt-rCBF}}$ für den Tag 2 (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ° BL vs. HV $p < 0,005$ )	35
<b>Tabelle 7:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ eines jeden Patienten für BL, HV, $\Delta_{\text{HV-BL}}$ sowie der individuellen $\text{CO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$ für den Tag 1 (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ° BL vs. HV $p < 0,005$ , + $\Delta_{\text{HV-BL}}$ Tag 1 vs. Tag 2 n.s., • $\text{rCO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$ Tag 1 vs. Tag 2 n.s.)	39
<b>Tabelle 8:</b> Darstellung der individuellen MW ( $\pm$ SD) des $p_a\text{CO}_2$ und des $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ eines jeden Patienten für BL, HV, $\Delta_{\text{HV-BL}}$ sowie der individuellen $\text{CO}_{2\text{reakt-p}_{\text{ti}}\text{O}_2}$ für den Tag 2 (* BL vs. HV $p < 0,0001$ , ° BL vs. HV $p < 0,005$ )	39

## 11 Thesen

1. Milde Hyperventilation gehört zur Standardtherapie im Management des erhöhten intracraniellen Drucks (ICP) bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung.
2. Durch ein konsekutives Absinken des cerebralen Blutflusses besteht allerdings die Gefahr einer globalen oder regionalen cerebralen Ischämie mit negativem Einfluss auf das Outcome.
3. Es ist zu spekulieren, ob dieses Risiko durch eine bettseitige Messung des cerebralen Blutflusses (CBF) vermindert werden kann. Es wurde bereits eine Vielzahl von Messmethoden beschrieben, allerdings eignen sich nur wenige als Routineverfahren zur kontinuierlichen und bettseitigen Messung.
4. Die Thermodiffusionssonde macht eine bettseitige minimal-invasive, kontinuierliche Messung absoluter Durchblutungswerte möglich.
5. Es handelt sich um eine intraparenchymal platzierte Sonde, in deren Spitze zwei Temperaturfühler eingebettet sind. Diese misst die regionale Hirngewebsdurchblutung unter Verwendung eines selbstbeheizten Thermistors, basierend auf dem isothermischen Prinzip.
6. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl im Tierexperiment als auch in der Patientenstudie mit der Thermodiffusionssonde eine signifikante Reduktion des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) während der Hyperventilationsperiode gemessen werden konnte.
7. Im Tierexperiment lies sich eine gute Korrelation zwischen rCBF und dem Referenzwert  $p_{ti}O_2$  nachweisen ( $R^2 = 0,838$ ). Die Korrelation in der Patientenstudie war hingegen schwach ( $R^2 = 0,38$ ).
8. Aus technischer Sicht erweist sich die Messung des rCBF mittels Thermodiffusionssonde im klinischen Einsatz als stabile Meßmethode, die allerdings im Vergleich zur Messung des loko-regionalen Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe ( $p_{ti}O_2$ ) derzeit eine geringere Erfahrung bietet.

9. In beiden Versuchen wurde in einigen Fällen eine geringe cerebrale Oxygenierung nicht immer durch einen entsprechend niedrigen rCBF widerspiegelt. Demzufolge ist die Entstehung einer Hypoxie im Hirngewebe nicht als alleinige Folge eines gestörten cerebralen Blutflusses erklärbar und rechtfertigt den multimodalen Überwachungsansatz bei Patienten mit schwerer neuronaler Schädigung.

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

---

Geburtsdatum: 24. Mai 1980  
Geburtsort: Rotthalmünster  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulausbildung

---

Juni 1999 Abitur  
1990 - 1999 Maristengymnasium Fürstzell  
1986 - 1990 Grundschule Ruhstorf

### Studium

---

2001 - 2007 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
15.05.2007 Drittes Staatsexamen  
05.04.2006 Zweites Staatsexamen  
Sommersemester 2005 Freisemester zur Datenerfassung für die Dissertation  
28.08.2003 Erstes Staatsexamen  
20.09.2002 Physikum  
Oktober 1999 - Oktober 2001 Studium der Zahnmedizin an der Universität Leipzig

### Berufserfahrung

---

Seit Juli 2007 Assistenzärztin in der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. W. Ch. Marsch)

Halle, den 23. Oktober 2008

---

(Isa Bramsiepe)

## **Erklärungen**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation

### **Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation**

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

Halle (Saale), im April 2008

Isa Sofie Bramsiepe

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation

**Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer  
Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen  
cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation**

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

Halle (Saale), im April 2008

Isa Sofie Bramsiepe

## **Danksagung**

Die vorliegende Dissertation habe ich an der Universitätsklinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angefertigt. Für die Vermittlung und Förderung des interessanten Themas geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. med. J. Radke.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. J. Soukup für die sehr gute Betreuung, die anregenden Diskussionen, die produktive Zusammenarbeit und die anhaltende Geduld, all meine Fragen zu beantworten.

Mein Dank gilt allen, die durch ihre freundliche Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben – nicht zuletzt den Mitarbeiter der Klinik, den Patienten und meinen Freunden.

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern Danke sagen, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mich in der Fertigstellung der Arbeit stets unterstützt haben.

## **Projektförderung**

Dieses Projekt wurde im Rahmen des Wilhelm-Roux-Programms zur Nachwuchs- und Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unterstützt (FKZ 5/13).