

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



Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke

Beeinflussung des Hirngewebsglucosestoffwechsels und der Glycerolkonzentration
im Hirngewebe durch systemische Stoffwechselvariationen – eine explorative
klinische Untersuchung mittels Hirngewebsmikrodialyse an Patienten mit einer
Subarachnoidalblutung

Dissertation

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

vorgelegt

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

von Matthias Joachim Langer
Geboren am 16.01.1968 in Oldenburg

Betreuer: PD Dr. med. M. Menzel

Gutachter:

Prof. Dr. Radke, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität
Halle

PD Dr. Rieger, Klinik für Neurochirurgie, Klinikum Wolfsburg

PD Dr. Schaffranietz, Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie, Universität Leipzig

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahren: 16.12.2004

Datum der Verteidigung: 26.10.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000009485

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009485>]

für meine Frau Antje

Referat

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir an Intensivpatienten, die eine Subarachnoidalblutung erlitten hatten, den Verlauf von Glycerol-, Lactat- und Glucose-Veränderungen in der Extracellulärflüssigkeit des Gehirns.

Dazu wurde bei 13 Patienten mittels einer Bohrlochtrepanation ein Mikrodialysekatheter im Rahmen der operativen Versorgung der Blutung implantiert. Im Verlauf der Untersuchung sicherten wir bei 5 Probanden über eine Angiografie oder eine zerebrale Computertomografie eine Ischämie in umschriebenen Hirnarealen.

Die Messwerte wurden auf statistische Zusammenhänge zu weiteren laborchemischen Befunden und der systemischen Gabe von Energielieferanten oder energiebereitstellenden Medikamenten untersucht.

Als Ergebnis zeigten sich signifikante Glycerolanstiege im Hirngewebe in der Subgruppe mit Ischämie. Die Glucose- und Lactatwerte im Dialysat erbrachten in dieser Gruppe keinen signifikanten Verlauf. Der Trend zu einem erhöhten Glucoseverbrauch und deren Verstoffwechslung zu Lactat mittels Glykolyse war in der Ischämie-Gruppe erkennbar.

Bei der Gabe von Fetten und Katecholaminen konnte keine Beeinflussung der Kathetermesswerte im Hirngewebe festgestellt werden. Jedoch sorgten hyperglykämische Werte für tendenziell höhere Werte im Dialysat.

Die Mikrodialyse hat sich in unserer Untersuchung als ein komplikationsarmes und weitgehend artefaktfreies Überwachungsverfahren gezeigt. Sie stellt somit eine deutliche Bereicherung zur Aufklärung pathologischer Stoffwechseleränderungen im geschädigten Hirngewebe und zum Monitoring auf der Intensivstation von Patienten mit Subarachnoidalblutung dar.

Langer, Matthias Joachim: Beeinflussung des Hirngewebsglucosestoffwechsels und der Glycerolkonzentration im Hirngewebe durch systemische Stoffwechselvariationen – eine explorative klinische Untersuchung mittels Hirngewebsmikrodialyse an Patienten mit einer Subarachnoidalblutung.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 57 Seiten, 2004

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Zielstellung	9
3.	Theoretische Grundlagen	10
3.1.	Der zerebrale Perfusionsdruck	11
3.2.	Der zerebrale Gefäßwiderstand	12
3.3.	Der intrakranielle Druck	13
3.4.1.	Chemische Kontrolle des CBF: Kohlendioxid	14
3.4.2.	Chemische Kontrolle des CBF: Lokale Metaboliten	15
3.5.	Zerebraler Stoffwechsel	15
3.5.1.	Sauerstoffaufnahme	15
3.5.2.	Metabolismus und Substratbedarf	16
3.5.3.	Aerobe Energiegewinnung	16
3.5.4.	Glykolyse	18
3.6.1.	Neurochemisches Monitoring mittels Mikrodialyse	20
3.6.2.	Technik der Mikrodialyse	21
4.	Material und Methode	23
4.1.	Patienten	23
4.2.	Standardmonitoring	24
4.3.	Erweitertes Neuromonitoring	25
4.4.	Zerebrale Mikrodialyse	25
4.5.	Datenverarbeitung	27
4.6.	Statistische Auswertung	27
5.	Ergebnisse	29
5.1.	Gruppenvergleich der Mikrodialysatwerte	29
5.1.1.	Glucose im Hirngewebe	29
5.1.2.	Glycerol im Hirngewebe	30
5.1.3.	Lactat im Hirngewebe	31
5.2.	Mittlere Noradrenalinzufuhr	32
5.2.1.	Beziehung zu Lactat _{ti} - und Glucose _{ti} -Werten	32

5.2.2.	Beziehung zum Glucose-Wert im Serum	33
5.3.	Mittlere Fettzufuhr in Beziehung zum Glycerol-Wert im Hirndialysat	34
5.4.	Abhängigkeit der $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ - und $\text{Lactat}_{\text{ti}}$ -Werte von der Serumglucose	35
5.5.	Abhängigkeit der Serumglucose von der mittleren Insulingabe	36
6.	Diskussion	38
6.1.	Glucosestoffwechsel	38
6.2.	Hirngewebsglycerolwerte	42
6.3.	Simultane subkutane Glycerolmessung	43
6.4.	Zufuhr von Energielieferanten oder metabolisch wirksamen Medikamenten	44
6.5.	Marker zur Früherkennung von Ischämien	46
7.	Literaturverzeichnis	49
8.	Abbildungsverzeichnis	54
9.	Tabellenverzeichnis	55
10.	Thesen	56
11.	Anhang	

Abkürzungsverzeichnis:

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BGA	Blutgasanalyse
BZ	Blutzucker
CBF	Zerebraler Blufuss
CCT	Kranielle Computertomografie
CMRO ₂	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (Zerebrale Sauerstoff-extraktionsrate)
CO ₂	Kohlendioxid
CPP	Cerebral Perfusion Pressure (Zerebraler Perfusionsdruck)
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
CVR	Cerebral Vascular Resistance (Zerebraler Gefäßwiderstand)
ECF	Extracellular Fluid (Interstitielle Flüssigkeit)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EtCO ₂	Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
FAHP	Frühe akustische Hirnstammpotentiale
Gluc _{ti}	Brain Tissue Glucose Concentration (Glucosekonzentration im Hirngewebe)
HZV	Herzeitvolumen
ICP	Intracranial Pressure (Intrakranieller Druck)
MAP	Mean Arterial Pressure (Mittlerer Arterieller Druck)
MD	Mikrodialyse
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NaCl	0,9%-ige Natriumchloridlösung
NAD	Nicotin-adenin-dinucleotid
O ₂	Sauerstoff
P _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P _{art}	arterieller Blutdruck
PET	Positronenemissionstomografie

pO ₂	Oxygen Partial Pressure (Sauerstoffpartialdruck)
P _{ti} xx	Brain Tissue Pressure of xx (Partialdruck des Hirngewebes des entsprechenden Parameters)
RR	Recovery Rate
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SjO ₂	Jugularvenöse Sauerstoffsättigung
Stdabw	Standardabweichung
TCD	Transkranielle Dopplersonografie
xx _{ti}	xx im Hirngewebe
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

Jährlich erleiden 10-15 von 100.000 Einwohner eine Subarachnoidalblutung (SAB). Nur etwa zwei Drittel der Patienten erreichen lebend die Klinik. Es steht damit außer Frage, dass es sich bei der SAB um ein lebensbedrohendes Krankheitsbild handelt.

Man unterscheidet zwischen der spontanen und der traumatischen SAB.

Die Ursache bei der spontanen SAB ist in etwa 80% der Fälle eine Blutung aus einem rupturierten Aneurysma einer großen Hirnbasisarterie. Bei den restlichen 20% kann entweder keine Blutungsursache nachgewiesen werden oder es liegt eine seltene Blutungsursache vor, wie etwa eine Gefäßmalformation oder eine Hirnmetastase.

Hinweisend auf eine SAB sind beim bewusstseinsklaren Patienten unerträgliche Kopfschmerzen, Meningismus, Erbrechen und Lichtscheu. Diese Symptome werden häufig als Migräneanfall oder Spannungskopfschmerz fehlinterpretiert.

Bei schwereren Blutungen können zentralnervöse Störungen unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Sensible oder motorische Ausfälle, Sehstörungen, Krampfanfälle bis hin zum Koma sind möglich.

Die traumatische SAB kommt selten isoliert vor, da die Gewalteinwirkung nicht nur den Schädel betrifft, sondern zumeist gleichzeitig auch auf andere Partien des Körpers einwirkt. So findet sich bei 60 bis 90% aller polytraumatisierten Patienten ein begleitendes schweres Hirntrauma (SHT).

Eine derartige Verletzung erhöht die Mortalität des Polytraumatisierten um den Faktor 6 (55).

Da das endgültige Ausmaß des zerebralen Traumas erst in der posttraumatischen Phase durch sekundäre Hirnschäden bestimmt wird, ist eine rasche und effektive Erstversorgung einer der wesentlichen Faktoren für eine Verbesserung der Überlebenschance und Rehabilitation von Patienten mit schwerem SHT (45). Bei einem geschlossenen SHT kommt es in etwa 20% zu einer Restitutio ad integrum, bei über 10% zu einem posttraumatischen Anfallsleiden.

Die Subarachnoidalblutung, unabhängig welcher Genese, weist eine Mortalität von 13-75% auf (43).

Zu den Aufgaben des erstversorgenden Arztes gehört es, unabhängig von der Ursache, den Schweregrade des SHT durch klinisch-neurologische Untersuchungen und (Fremd-)Anamneseerhebung einzuschätzen, die nächstgelegene und geeignete

Klinik zur Weiterversorgung zu wählen und Maßnahmen zur Prävention der sekundären Hirnläsion einzuleiten.

Ziel ist es, eine adäquate zerebrale Perfusion (CBF) und eine ausreichende Oxygenierung des Gehirns zu bewirken, um Sekundärläsionen weitgehend zu verhindern. Die Morbidität und Mortalität des Patienten werden entscheidend von der Qualität der präklinischen Versorgung bestimmt (5, 36).

Die erste Beurteilung der zerebralen Schädigung in der Klinik erfolgt durch eine klinisch-neurologische Untersuchung, deren Aussagekraft oft stark eingeschränkt ist. Der stark traumatisierte Patient ist häufig analgosediert und beatmet, gegebenenfalls bedarf er der medikamentösen Kreislaufstützung: Opiate und Katecholamine verringern die Aussagekraft der Pupillenreaktion, Muskelrelaxantien verhindern eine Beurteilung des Reflexstatus. Aus diesen Gründen wird zur Ergänzung der Befunde eine kranielle Computertomografie (CCT) durchgeführt. Jedoch sollte man bei der Beurteilung des ersten CCT Vorsicht walten lassen. Oft sind Schädigungen erst dann nachzuweisen, wenn die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und ein Hirnödem auftritt, was bis zu einigen Stunden dauern kann.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist zwar bei der Frühdiagnostik zerebraler Läsionen sensitiver als ein CCT. Allerdings ist dieses diagnostische Verfahren nicht in allen Krankenhäusern verfügbar. Auch bedarf es eines hohen apparativen Aufwandes, um ein MRT unter Beatmungsbedingungen durchzuführen.

Handelt es sich um eine SAB erfolgt zum Nachweis oder Ausschluss einer Blutungsquelle eine zerebrale Gefäßangiografie, gegebenenfalls eine MR-Angiografie (4).

Nach dieser Primärdiagnostik erfolgt die Festlegung des Behandlungskonzeptes. Selbst bei der Entscheidung für eine konservative Therapie wird der Patient immer auf der Intensivstation aufgenommen und gegebenenfalls weiter sediert und beatmet.

Verschiedene Verfahren zum Monitoring der Hirnfunktion stehen im stationären Bereich zur Verfügung.

Das sogenannte „neurologische Fenster“ wird durch das Reduzieren oder Absetzen sedierender und relaxierender Medikamente erzeugt, um eine klinisch-neurologische Beurteilung des momentanen Zustandes vornehmen zu können.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) misst die Potentialschwankungen, die bei der bioelektrischen Aktivität des Gehirns entstehen. Dabei handelt es sich um Makropotentiale, welche die Aktivität großer Neuronenverbände widerspiegeln. Es liefert damit eine Momentaufnahme der Funktion der entsprechenden Hirnanteile (34). Bei wachen Patienten mit einer SAB konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Ableitung des EEG frühzeitig Potentialveränderung erfasst, die auf einen Vasospasmus hindeuten (60). Ist der Patient sediert, ist nur ein stark gedämpftes, bzw. isoelektrisches EEG ableitbar und eine Interpretation des Befundes stark eingeschränkt. Des Weiteren sind die Ergebnisse stark von der Qualifikation des Untersuchers abhängig. Das EEG wird auch auf Grund des hohen technischen Aufwandes und der starken Störanfälligkeit selten kontinuierlich angewendet.

Bei der Ableitung von Frühen Akustischen Hirnstammpotentialen (FAHP) werden über Elektroden an definierten Stellen des Schädels Änderungen des elektromagnetischen Feldes erfasst, nachdem ein Ohr überschwellig gereizt worden ist. Hier gilt ähnliches wie bei der EEG-Ableitung: Es handelt sich um die Erfassung des momentanen Ist-Zustandes. Ein kontinuierliches Monitoring ist nicht praktikabel, da auch dieses Verfahren sehr anfällig für Störungen ist und zudem einen sehr hohen Arbeitsaufwand bedeutet (34).

Die bildgebenden Verfahren wie CCT und MRT liefern ebenfalls nur Momentaufnahmen und sind somit als kontinuierliches Monitoring des Krankheitsverlaufes nicht geeignet. In der Regel erfolgen diese bildgebenden Verfahren nicht routinemäßig. Erst, wenn der Patient klinische Auffälligkeiten bezüglich des Reflexstatus, der Pupillenreaktion, der Vigilanz oder der Hämodynamik zeigt, wird eines der bildgebenden Verfahren angewendet. Beide Methoden bedeuten für den Patienten eine Unterbrechung der Intensivtherapie und einen Transport in die radiologische Abteilung. Dies bedeutet, dass bei der Planung der

Untersuchung Risiko und Nutzen für den Patienten abgewogen werden muss. Auch ist die Strahlenbelastung durch das CCT zu beachten.

Weitere Einflussgrößen, die die Stoffwechsellistung des Gehirns direkt oder indirekt beurteilbar machen, können gemessen werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da das Gehirn auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glucose angewiesen ist. Im Falle eines Zirkulationsstillstandes sind die Energievorräte nach etwa 3 Minuten erschöpft (12). Um eine ausreichende Versorgung des Gehirns zu gewährleisten, bedarf es eines ausreichenden zerebralen Blutflusses (CBF). Sinkt dieser unter ein kritisches Niveau, kommt es erst zur Reduktion des Funktionsstoffwechsels mit entsprechenden Ausfällen, schließlich zum Erliegen des Erhaltungsstoffwechsels der Zelle und deren Schädigung. Die Übergänge zwischen Funktionsverlust und Strukturschädigung sind interindividuell unterschiedlich, so dass die kritische Grenze des CBF nicht allgemeingültig festgelegt werden kann.

So wurde versucht über die Verabreichung radioaktiver Substanzen in Verbindung mit bildgebenden Verfahren (Positronen-Emissions-Tomografie etc.) die Gewebeversorgung mit Nährstoffen oder Sauerstoff darzustellen (3), beziehungsweise den CBF zu messen (51).

Diese Methoden sind ebenfalls nur diskontinuierlich durchführbar, so dass wiederum nur ein Ist-Zustand erhoben werden kann. Sie sind sehr kostspielig, mit hoher Strahlenbelastung belegt und bedürfen der Zuarbeit eines Zyklotrons für die Herstellung der Radionuklide. So bleiben diese Methoden lediglich großen Zentren vorbehalten.

Daher wird versucht durch andere, weniger aufwendige, Verfahren den CBF näherungsweise zu bestimmen.

Eine Möglichkeit ist die Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung (SjO_2) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$).

Die SjO_2 zeigt im Seitenvergleich eine so hohe Diskrepanz, dass die Interpretation der Werte problematisch ist. Die Forschungsgruppe um Magistretti veröffentlichte 1999, dass bei 96% der Patienten die Sauerstoffwerte normal oder erhöht waren, dies jedoch zu keiner Änderung der Therapie führte (30). In einer weiteren Studie

wurde gezeigt, dass regionale Unterschiede in der zerebralen Oxygenierung durch die SjO_2 nicht nachgewiesen werden konnten (23).

Die Differenz zwischen der arteriellen und der jugularvenösen O_2 -Sättigung ($AvDO_2$) ergibt den absoluten Sauerstoffverbrauch des gesamten Gehirns. Aber auch die $AvDO_2$ ist nicht geeignet, um die Minderversorgung lokaler Hirnareale zu beweisen.

Beide Verfahren können kontinuierlich mit fiberoptischen Kathetern oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Bei der intermittierenden Messung ist die schnelle Durchführbarkeit der Blutgasanalyse und SjO_2 -Messung von Vorteil. Diese Methode ist im Vergleich zu anderen Verfahren kostengünstig. Jedoch wird deren Zuverlässigkeit, was Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Messwerte betrifft, von einigen Autoren unterschiedlich beurteilt (52, 7).

Bei der kontinuierlichen Erfassung des SjO_2 wird die „time of good data quality“ von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich angegeben. Sie ist abhängig von der Liegedauer des Katheters und der Erfahrung der Untersucher (18, 37, 26). Bereits durch eine Änderung der Kopflagerung können die Abflussbedingungen oder die Katheterlage verändert werden. Die Ergebnisse bezüglich der Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit der Methode sind widersprüchlich (18, 37, 29).

Eine weitere etablierte Methode zur Darstellung der zerebralen Perfusion ist die transkranielle Dopplersonografie (TCD). Ihre besondere Fähigkeit ist die Erkennung von Vasospasmen, die nach einer Subarachnoidalblutung vermehrt auftreten können. Dieses Verfahren ist problemlos am Krankenbett durchführbar, kostengünstig und einfach zu reproduzieren (56). Zwar sind angiografisch schon niedrigere Flusssteigerungen nachweisbar, jedoch können mit der TCD klinisch manifeste Vasospasmen identifiziert werden (33). Umstritten ist, ob eine Änderung der Blutflussgeschwindigkeit des untersuchten Gefäßes, tatsächlich eine Änderung des Blutflusses des gesamten Gehirns darstellt (9). Versuchsergebnisse von Heistad an Hunden legen nahe, dass auch große intrakranielle Arterien konstringieren können, was den CBF deutlich herabsenken kann (20). Nicht alle intrakraniellen Gefäße sind der Beurteilung mittels TCD zugänglich.

Mit der Einführung von Drucksonden zur Messung des Intrakraniellen Druckes (ICP) konnte erstmalig der Hirndruck objektiv gemessen werden. Grundsätzlich kann der ICP ventrikulär, im Gewebe, subarachnoidal oder epidural gemessen werden.

Mit der ventrikulären Messung liegt ein einfaches, kostengünstiges und weitgehend störungsfreies Verfahren zur Ermittlung des ICP vor. Nachteilig wirkt sich neben der hohen Rate an Ventrikulitiden (ca. 6%) aus, dass bei hohen ICP-Werten im kollabierten Ventrikel Fehlmessungen vorkommen. Die Tip-Katheter (Spiegelberg[®], Codman[®]) beheben zwar diese Probleme, jedoch ist durch die technisch aufwändigen Sonden dieses Messverfahren nicht mehr als preiswert bezeichnerbar. Die subdurale Messung ist relativ stör anfällig und mit einer hohen Infektionsrate vergesellschaftet.

Bei der epiduralen Messung des ICP liegen die klinischen Komplikationen im Promille-Bereich. Allerdings ist diese Messform mit dem Problem behaftet, dass die Sonden bei Dislokation immer noch schein-plausible Werte liefern.

Trotz der Probleme und Komplikationen der einzelnen Messverfahren ist die Messung des ICP ein wichtiger Bestandteil des Neuromonitorings, da hier kontinuierlich Messwerte erhoben werden können. Es konnte gezeigt werden, dass steigende Hirndruckwerte mit einem schlechteren Patienten-Outcome vergesellschaftet waren (25, 39).

Bezüglich der Subarachnoidalblutung konnte Bederson et al. nachweisen, dass eine akute Vasokonstriktion der Hirnarterien unabhängig von Veränderungen des ICP und CPP eintreten kann. Dies führte zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und einer schlechteren Prognose für den Patienten (6). In verschiedenen Studien an Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata wurde eine drastische Reduktion des CBF bei etwa 40% der Patienten gefunden, ohne nennenswerte Veränderung der Kreislaufsituation oder der Ventilation. Darauf folgt dann eine Phase der Hyperämie (8, 28, 32). Gleichzeitig war der Glucoseverbrauch der neuronalen Zellen gesteigert und fiel erst am 2.Tag nach dem Akutereignis auf ein niedriges Niveau ab (7, 61). Dies deutet auf einen erhöhten Energiebedarf zur Aufrechterhaltung der Zellintegrität und der Homöostase nach der Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter hin (42). Die Kombination von CBF-Regulationsstörungen und gesteigertem Metabolismus kann zu einer Minderversorgung des Gehirns mit Substraten führen. Daraus resultiert ein ischämisch-anaerober Stoffwechsel, der nachweislich ein schlechteres Outcome für den Patienten bedeutet (2, 54).

Seit einigen Jahren existiert nun eine Möglichkeit bettseitig Informationen über den Metabolismus des Gehirnes zu erhalten. Über intraparenchymale Sonden kann

kontinuierlich der Gewebssauerstoff ($p_{ti}O_2$) und das Hirngewebskohlendioxid ($p_{ti}CO_2$) und zusätzlich pH und Temperatur erfasst werden. Mehrere Studien konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Gewebsoxygenierung und der Prognose des Patienten belegen. Leider lässt sich keine exakte Hypoxieschwelle angeben, nach deren Unterschreitung es zu Zellschäden kommt. So werden in der Literatur je nach Arbeitsgruppe Grenzwerte für den kritischen $p_{ti}O_2$ zwischen 5 mm Hg und 20 mm Hg angegeben (59, 36, 47). Eine mögliche Erklärung könnte die bekannte Heterogenität der zerebralen Oxygenierung sein. Auch die Lage der Sonden zum Kapillarnetz verändert die Messwerte. Unterschiedlich platzierte Sonden messen zwar nicht die selben Absolutwerte, aber die gleichen Trends (58).

Durch den Einsatz der Mikrodialyse (MD) hat sich in den letzten Jahren das Verständnis der Pathophysiologie und Pathobiochemie des Gehirns nach neuronaler Schädigung erheblich erweitert. Nach Einlage eines Dialysekatheters über eine Bohrlochtrepantation können kontinuierlich Dialysatproben bettseitig gewonnen und in fixen Intervallen analysiert werden. Mit vergleichsweise geringem Aufwand können so diverse Substrate Metaboliten und Neurotransmitter überwacht werden. So gelten die Verläufe der im Dialysat gemessenen Glucose-, Glycerol-, Lactat-, Pyruvat- und Glutamatkonzentrationen als wichtige Größen zur Bestimmung des momentanen Gehirnstoffwechsels (17, 36, 38, 42, 57). Die publizierten Normwerte sind nur eingeschränkt übertragbar, da das Design der durchgeführten Studien nicht identisch ist. So können schon allein Unterschiede bezüglich des Ortes der Sondenplatzierung, des Kathetermaterials oder der Fußgeschwindigkeit des Dialysats bereits unterschiedliche „Normwerte“ ergeben. Aber auch die Art der Hirnverletzung oder demografische Unterschiede der Studienpopulation stellen wichtige Einflussgrößen dar.

Studien zur Gewinnung von Normalwerten beim Hirngesunden verbieten sich aus ethischen Gründen.

So ergeben sich aus der Studienlage heterogene Messwerte, d.h. auch hier entscheidet der Trend der einzelnen Messwerte (36, 17, 38, 57).

Einzelne Studien belegen eine signifikante Korrelation zwischen dem Verlauf der Lactatkonzentration im Gewebsdialysat und der Prognose des Patienten (17, 38, 57). Die Interpretation der Messwerte aus der Mikrodialyse wird noch durch das Fehlen

von absoluten Schwellenwerten oder standardisierten Methoden zur Sondenlokalisierung erschwert.

Aus der Übersicht der häufigsten Überwachungsverfahren (Tab. 1) des Patienten mit neuronaler Schädigung ergibt sich keine eindeutige Überlegenheit für ein einzelnes Verfahren.

Vielmehr können nur aus einem kombinierten Einsatz verschiedener Meßmethoden Aussagen über den wahrscheinlichen Zustand des Patienten und seinen Krankheitsverlauf getroffen werden.

Tab. 1 Überblick über Methoden des zerebralen Monitorings

Bildgebung:	- CCT - MRT - Zerebrale Angiografie
Druckmessung	- Ventrikelsonden - Epidurale oder subdurale Messsonden
CBF-Bestimmung	- TCD
Elektrophysiologie	- EEG - Evozierte Potentiale
Oxygenierung	- Jugularvenöse Sättigung ggfs. mit arteriovenöser Sauerstoffdifferenz - Bestimmung des pO ₂ im Hirngewebe
Metabolismus	- Mikrodialyse - Radionuklide

2. Zielstellung

Zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung wurde im Rahmen der Intensivtherapie die Mikrodialyse im Hirngewebe eingesetzt.

So wurde neben dem Standardmonitoring mit MAP, ZVD, etCO₂, Temperatur und Glasgow Coma Scale mittels eines interstitiellen zerebralen Mikrodialysekatheters bei insgesamt 13 Patienten in kurzen Abständen Glucose-, Lactat- und Glycerolkonzentrationen bestimmt.

Folgende Fragen wurden auf Grundlage der erfassten Daten behandelt:

Beeinflusst die systemische Gabe von Glucose oder Fetten die über den Mikrodialysekatheter gemessenen Werte des zerebralen Stoffwechsels?

Kann die Infusion von organspezifisch metabolisch wirksamen Medikamenten die Zusammensetzung des Hirngewebdialysats beeinflussen?

Unterscheiden sich die Messwerte der Mikrodialyse im Hirngewebe zwischen der Gruppe, die zusätzlich im weiteren Krankheitsverlauf eine zerebrale Ischämie erlitten, und der Gruppe, die keine zerebrale Ischämie aufwies?

Sind die erhaltenen Messwerte der Mikrodialyse mit denen von anderen Arbeitsgruppen vergleichbar?

Haben die von uns untersuchten Mikrodialysemeswerte einen prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Ischämie im Gehirn?

3. Theoretische Grundlagen

Seiner zentralen Bedeutung entsprechend ist das Gehirn das am besten durchblutete Organ des menschlichen Körpers. Rund 15-20% des Herzzeitvolumens (HZV) versorgen das Gehirn. Diesem großem Angebot entspricht auch das Blutgefäßsystem des Gehirns, so dass die Hirndurchblutung bei etwa 50-55ml/100g Hirngewebe liegt. Die Regulation der zerebralen Perfusion erfolgt durch den zerebrovaskulären Gefäßwiderstand und der homöostatischen Regulation des Perfusionsdruckes.

Unter normalen physiologischen Bedingungen spielt der Blutdruck (p_{art}) eine geringe Rolle bei der Regulation der Hirndurchblutung (CBF).

Bei hypertoner Kreislaufanlage sorgt der Karotis-Sinus-Reflex über eine reflektorische Bradykardie für einen gleichmäßigen CBF. Der Tonus oder das Kaliber der Hirngefäße bleiben hierbei weitgehend unbeeinflusst. Dieser Reflex sorgt über diesen Weg für eine konstante Gehirnperfusion bei einem unveränderten zerebrovaskulären Widerstand (CVR). Nach Ausschöpfung dieses Regulationsmechanismen fangen die intrakraniellen Gefäße Änderungen des p_{art} über Kaliberwechsel der Hirngefäße auf, um den CBF weiterhin konstant zu halten.

Sinkt der Mittlere Arterielle Druck (MAP) unter die kritische Grenze von 50-70mm Hg, kommt es zu einer Verringerung der CBF. Bereits bei diesem MAP können sich Symptome der Ischämie einstellen. Sinkt der Blutdruck weiter in den hypotonen Bereich, wird der Patient bewusstlos. Hypoxische Zellschäden sind nicht ausgeschlossen.

Hossmann fasst die Ergebnisse einer großen Anzahl von Studien an verschiedenen Tieren (Abb. 1) so zusammen: Bei einem CBF unter 55 ml/ 100ml x min wird die Proteinsynthese reduziert, unter 35 ml/ 100ml x min steigt der Glucoseverbrauch. Zusätzlich fällt vermehrt Lactat an. Unter einem cerebralen Blutfluss von 26 ml/ 100ml x min entwickelt sich eine schwere Azidose, die Menge energiereicher Phosphatverbindungen sinkt. Bei einer Perfusion von etwa 23 ml/ 100ml x min treten neurologische Dysfunktionen auf und das EEG ist supprimiert. Zwischen 5 und 18 ml/ 100ml x min tritt ein Infarkt ein. Das Ausmaß des Infarktes war abhängig von der Dauer der Ischämie und der untersuchten Spezies (24).

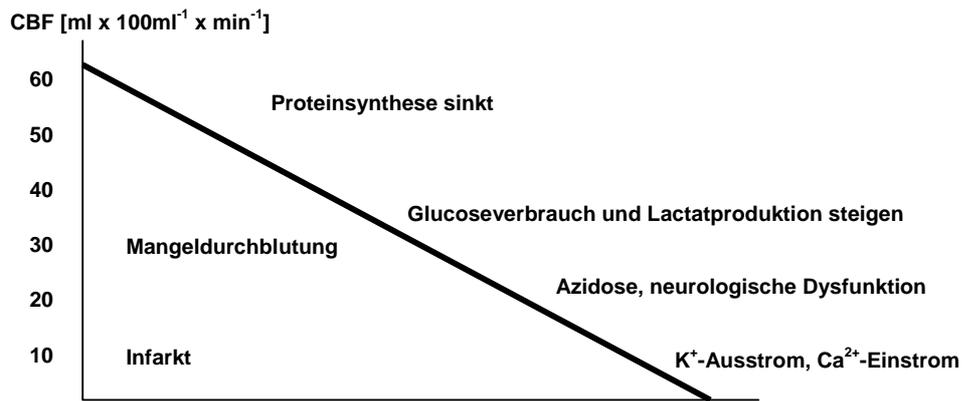


Abb. 1 Pathophysiologische Veränderungen bei verringertem CBF. Modifiziert nach Hossmann

Bei bestimmten Gefäßerkrankungen, wie zum Beispiel dem arteriellen Hypertonus, ist die Regulationsfähigkeit der zerebralen Gefäße eingeschränkt. So kann es bereits bei einem deutlich geringeren Abfall des MAP zu Symptomen der ungenügenden Hirndurchblutung kommen.

3.1. Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP)

Der zerebrale Perfusionsdruck ist die Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP).

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Unter physiologischen Bedingungen ist der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) weitgehend konstant, da die Autoregulation der Hirngefäße bis zur Über- oder Unterschreitung bestimmter Grenzwerte des Mittleren arteriellen Druckes für einen ausreichenden CBF sorgt.

Steigt jedoch der Hirndruck verringert sich konsekutiv der Perfusionsdruck des Gehirns. Diese Abhängigkeit wird in der Formel widergespiegelt.

3.2. Der zerebrale Gefäßwiderstand (CVR)

Die widerstandgebenden Faktoren bilden gemeinsam den zerebralen Gefäßwiderstand, der als Verhältnis des Perfusionsdruck zur Hirndurchblutung definiert ist.

$$\text{CVR} = \text{CPP} / \text{CBF} = (\text{MAP} - \text{ICP}) / \text{CBF}$$

Der zerebrale Gefäßwiderstand hängt zunächst von der Viskosität des Blutes und der Beschaffenheit des intrakraniellen Gefäßbettes ab. Die Viskosität wird im wesentlichen von der Erythrozytenkonzentration und der Körpertemperatur bestimmt. Die Vaskularisation des Gefäßbettes, die passive Änderung des Gefäßdurchmessers und der Tonus der Hirngefäße müssen berücksichtigt werden.

Unter der vereinfachenden Annahme einer Newton'schen Flüssigkeit in starren Röhren gilt:

$$R = U / I$$

(R = zerebraler Gefäßwiderstand, U = CPP, I = CBF)

Des weiteren gilt, ebenfalls vereinfacht nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz für starre Röhren:

$$R = 8 l \mu / r^4$$

(R = CVR, l = Länge des Gefäßes, μ = Blutviskosität und r = Radius)

In diese Formel geht neben der Beschaffenheit des Gefäßsystems auch die Rheologie des Blutes ein. Der Einfluss erscheint aber deutlich geringer als der Radius des Gefäßes. Die große Bedeutung des Gefäßdurchmessers auf den cerebrovaskulären Widerstand zeigt sich in der vierfachen Potenzierung des Radius.

3.3. Der intrakranielle Druck

Der intrakranielle Druck wird durch die drei Kompartimente bestimmt, die sich im knöchernen Schädel befinden: Gehirn (88%), Liquor (9%) und Blut (3-5%). Die Monroe-Kellie-Doktrin besagt, dass jede Zunahme eines dieser Kompartimente nur durch die Abnahme eines oder beider anderen Kompartimente kompensiert werden kann. Während praktisch alle anderen menschlichen Organe im Falle einer Läsion relativ problemlos anschwellen und ihr Volumen zum Teil sogar vervielfachen können, ohne dass deswegen ein Perfusionsabfall ausgelöst wird, ist der intrakranielle Reserveraum durch den knöchernen Schädel begrenzt. Als Reservevolumen fungiert im wesentlichen nur der Liquor, der aus Ventrikeln, Zisternen und Furchen ausgepresst und rasch in den etwas besser dehnbaren spinalen Raum verschoben werden kann. Zusätzlich kann die Liquorresorptionsrate auf das 5-10fache der Produktionsrate gesteigert werden. Die Nutzung des Liquors als Reservevolumen ist allerdings abhängig von der Durchgängigkeit der Liquorabflußwege. Diese können durch Schwellungen verlegt sein.

Die intrakranielle Druck-Volumen-Kurve (Abb. 2) steigt zunächst flach an. Hier werden Raumforderungen noch problemlos kompensiert. Der intrakranielle Druck (ICP) ist dabei normal bis leicht erhöht.

Nach einem Wendepunkt führt die Kurve jedoch steil nach oben, so dass bereits geringe Volumenzunahmen zu einem überproportionalen Druckanstieg führen. Erreicht der ICP schließlich den arteriellen Mitteldruck kommt es zu einem intrakraniellen Kreislaufstillstand. Der Cushing-Reflex sorgt bis zur endgültigen Dekompensation über eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes für die Aufrechterhaltung einer noch ausreichenden zerebralen Perfusion.

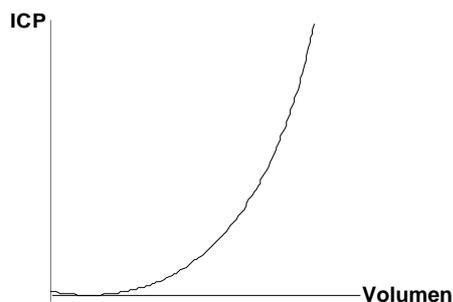


Abb. 2 Kurve zur Änderung der Druckverhältnisse bei Volumenzunahme im Cranium

3.4.1. Chemische Kontrolle des CBF: Kohlendioxid

Die Regulation des zerebrovaskulären Tonus wird hauptsächlich von chemischen Faktoren unterhalten. Dabei haben die Atemgase Kohlendioxid (CO_2) und Sauerstoff (O_2) auf den Gefäßwiderstand und auf die Hirndurchblutung eine wesentlich größere Wirkung als alle übrigen Einflussgrößen. Eine Erhöhung des pCO_2 im Blut führt über eine Erweiterung der Hirngefäße zu einem Anstieg des CBF. Die Wirkung erfolgt über eine direkte Beeinflussung des Tonus der Gefäßmuskulatur. Dadurch kann der CBF in den entsprechenden Hirnarealen dem Substratbedarf und dem Abtransport der Metabolite angepasst werden.

Eingesetzt wird dieser Mechanismus zur Senkung des ICP: Bei Hyperventilation des Patienten und konsekutiver Absenkung des pCO_2 kommt es über eine Verminderung des Gefäßdurchmessers zu einer Abnahme des CBF: Das Blutvolumen im Schädel nimmt ab und der ICP sinkt. Das Absenken des CBF kann jedoch nach unterschreiten des kritischen Niveaus zerebrale Ischämien zur Folge haben. Die Wirkung der Vasokonstriktion durch Hyperventilation ist nach etwa 6-10 Stunden wieder aufgehoben, wobei diese Zeitspanne erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist.

Verantwortlich hierfür ist die langsame Adaptation der Puffersysteme im Liquor cerebrospinalis (CSF), vor allem durch den Bikarbonattransport über die Blut-Hirn-Schranke. Eine prolongierte Hyperventilation über 60 Stunden führt durch die Verringerung der intrazerebralen Puffersysteme zu einer Hypersensitivität der Gefäßmuskulatur gegenüber Änderungen des pCO_2 . Dies hat starke ICP-Schwankungen zur Folge (19).

Das Ausmaß der CO_2 -Reaktivität ist abhängig vom bestehenden Grundtonus der Arteriolen. So verhindert eine bereits vorbestehende starke Vasokonstriktion eine weitere CO_2 -vermittelte Gefäßverengung.

Unter Normoxie hat der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aCO_2) keinen nennenswerten Einfluss auf die Regulierung des CBF. Jedoch kann eine erhebliche Hypoxämie zu einem CBF-Anstieg führen. Umgekehrt führen supranormale Werte zu einer zerebralen Vasokonstriktion mit konsekutivem Abfall des CBF.

Ob für diesen Effekt lokale, metabolische Faktoren verantwortlich sind oder eine direkte Sensitivität der Gefäße, ist noch umstritten.

3.4.2. Chemische Kontrolle des CBF: Lokale Metaboliten

Absoluter oder relativer O₂-Mangel führte zu einem Anstieg anaerober Stoffwechselprodukte, wie Lactat und Adenosin. Diese Metaboliten scheinen über das Gefäßendothel direkt den Vasotonus der zerebralen Gefäße zu modulieren (19). Eine Entfernung des Endothels zeigte im Experiment eine schwere Beeinträchtigung der Autoregulationsmechanismen, wahrscheinlich durch Ausschaltung des Transduktionsprozesses zwischen Endothel und glatter Gefäßmuskulatur.

3.5. Zerebraler Stoffwechsel

3.5.1. Sauerstoffaufnahme

Für den oxidativen Glucosestoffwechsel des Gehirns ist die Sauerstoffaufnahme entscheidend. Der Glucosestoffwechsel ist die primäre Energiequelle für die Synthese energiereicher Phosphatverbindungen. Die Glukoseaufnahme liegt bei 5,5mg pro 100g Gehirngewebe.

Die zerebrale Sauerstoffaufnahme pro 100 g Hirngewebe (CMRO₂, cerebral metabolic rate for oxygen) liegt durchschnittlich bei etwa 3,5 ml / h. Dieser Wert steigt in Stresssituationen an, wenn der Katecholaminspiegel im Blut steigt und die cerebrale Perfusion zunimmt.

Umgekehrt ist im Koma oder durch Sedierung die CMRO₂ deutlich reduziert.

Die häufigste und gebräuchlichste Meßmethode zur Bestimmung des zerebralen Stoffwechsels ist die Messung der zerebralen Sauerstoffaufnahme (CMRO₂). Die CMRO₂ wird errechnet, indem der Messwert der Hirndurchblutung (CBF) mit dem Wert der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz multipliziert wird:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times \text{AVDO}_2$$

Eine brauchbare Information für die Größe des CBF liefert die Messung des pO₂ im hirnvenösen Blut des Bulbus der V.jugularis interna und im arteriellen Blut. Damit lassen sich die arteriohirnvenöse Sauerstoffdifferenz, die allgemeine Hirndurchblutung und die zerebrale Sauerstoffaufnahme berechnen.

Diese Werte können kontinuierlich oder punktuell erhoben werden. Jedoch sind weder CMRO₂ noch pO₂ für sich alleine betrachtet zuverlässige Indikatoren für den

metabolischen Zustand des Hirngewebes. Beide Messwerte zeigen nur den Zustand der Stoffwechselleistung des Gesamtgehirnes an. Krankhafte Veränderungen in lokalen Bezirken werden nur ungenügend oder gar nicht erfasst.

3.5.2. Metabolismus und Substratbedarf

Das Hirn macht nur etwa 2-3% des Gesamtkörpergewichtes aus, verbraucht aber ungefähr 20% der Gesamtmenge an aufgenommenen Sauerstoff. Wahrscheinlich besitzt keine andere Körperzelle einen höheren Sauerstoffverbrauch als das Neuron, was auf die außerordentlich energieverbrauchende Tätigkeit der Nervenzellen hinweist.

Der hohe Energiebedarf des Gehirnes erfordert eine schnelle Bereitstellung energiereicher Substrate. Deshalb wird der Hirnstoffwechsel primär über den Kohlenhydratabbau bis zu den Endprodukten H_2O und CO_2 betrieben. Ein ständiger Nachschub an Energiesubstraten ist unumgänglich, da nur sehr geringe Mengen an Glykogen und energiereichen Phosphaten in der einzelnen Gehirnzelle gespeichert werden können (19).

Der Transport von Ionen und Transmittern gegen einen Konzentrationsgradienten benötigt Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). ATP wird auch zum Aufbau von komplexen Molekülen, Transmittern, Strukturbausteinen und für die Aufbewahrung von Informationen benötigt (19). Da ATP über die oxidative Phosphorylierung aufgebaut wird, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen diesen Funktionen und dem Sauerstoffverbrauch des Gehirns.

3.5.3. Aerobe Energiegewinnung

Der erste Teilschritt der aeroben Energiegewinnung ist die Glykolyse (Embden-Meyerhof-Weg, Abb. 3).

Nach dem Verbrauch von zwei ATP wird Glucose über mehrere Zwischenreaktionen zu Fructose-1,6-Bisphosphat umgebaut.

In einem weiteren Reaktionschritt vom Glycerinaldehyd-3-phosphat zum 1,3-Bisphosphoglycerat entsteht aus Nicotin-adenin-dinucleotid (NAD) das $NADH_2$.

Im nächsten Schritt wird ein energiereiches Phosphatmolekül auf Adenosindiphosphat (ADP) übertragen, so dass Adenosintriphosphat (ATP) entsteht. (1,3 Bisphosphoglycerat → 3-Phosphoglycerat; 1 ATP entsteht)

Die Bilanz lautet:

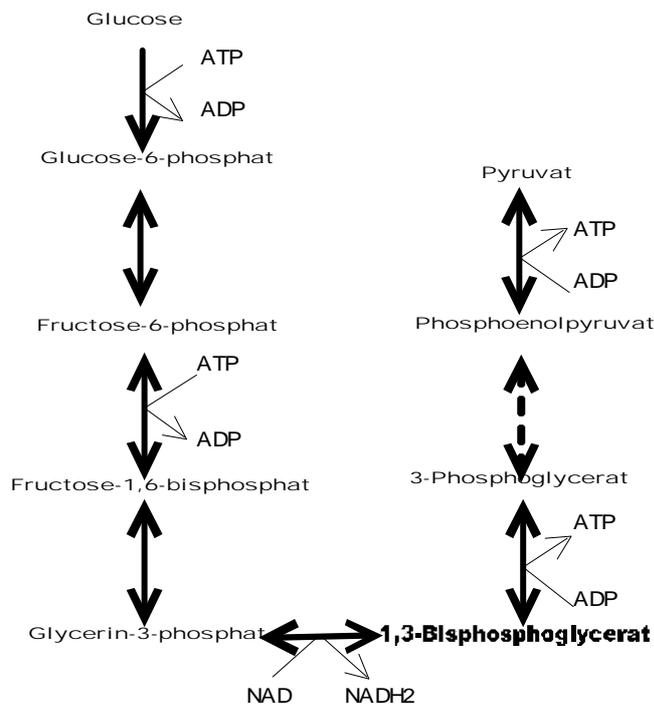
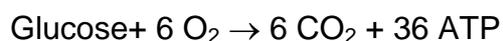


Abb. 3 Anaerobe Glykolyse modifiziert nach Buddecke: Grundriss der Biochemie, 1984, de Gruyter-Verlag

Im nächsten Schritt wird Pyruvat über den Pyruvathydrogenasekomplex zu Acetyl-CoA umgebaut.

In den Citratzyklus wird letztendlich Acetyl-CoA eingeschleust, wo es über acht enzymatische Reaktionen zu Oxalacetat umgebildet wird.

Es werden aus einem Mol Glucose unter Aufwendung von 6 mol O₂ durch Glykolyse und Citrat-Zyklus 36 mol ATP und 6 mol CO₂ gewonnen.



Der O₂-Verbrauch ist eng an den Energiebedarf gekoppelt, so dass sich ATP-Verbrauch und --neusynthese die Waage halten. Unter physiologischen

Bedingungen stehen alle Stoffwechselprodukte und Substrate in einem dynamischen Gleichgewicht.

3.5.4. Glykolyse

Etwa 5-10% der aufgenommenen Glucose werden über die Glykolyse verstoffwechselt. Dabei wird im Verlauf der Glykolyse die Glucose durch den Verbrauch von zwei ATP aktiviert. (Glucose → Glucose-6-phosphat, Fructose-6-phosphat → Fructose-1,6-bisphosphat) Die in der Aldolasereaktion gebildeten zwei Triosephosphatmoleküle werden oxidiert. Das entstehende NADH_2 wird aber unter anaeroben Bedingungen für die Reduktion des Pyruvats zu Lactat wieder verbraucht (Glycerinaldehyd-3-phosphat → 1,3-Bisphosphoglycerat, Pyruvat → Lactat). Aus jedem Triosephosphat werden durch Übertragung des energiereich gebundenen Phosphats auf ADP zwei ATP-Moleküle gewonnen. Insgesamt werden pro Glucosemolekül also zwei ATP-Moleküle verbraucht, aber vier gebildet, so dass der Nettogewinn zwei ATP-Moleküle beträgt. Die Gesamtbilanz lautet:



Prichard et al. fanden durch PET-Untersuchungen bei der funktionellen Stimulation der Sehrinde einen fast ausschließlichen Anstieg der Glykolyse mit einer passageren Lactaterhöhung lokal im Cortex. Auch andere Arbeitsgruppen wiesen einen Anstieg der nichtoxidativen Glucoseverwertung unter physiologischer zerebraler Aktivierung nach. Eine Theorie besagt, dass die Astrozyten die Glucose zu Lactat abbauen, um sie dann auszuschleusen und den benachbarten Neuronen als Energieträger zur oxidativen Phosphorylierung anzubieten. Leider gibt es für diesen Grundgedanken nur in-vitro-Studien (41, 30).

Trotz des Anteils der Glykolyse an der Energiegewinnung erzeugt das Gehirn nahezu ebensoviel Kohlendioxid wie es Sauerstoff verbraucht, d.h. der respiratorische Quotient ist fast 1.

Makroskopisch unterscheidet man im Hirngewebe die graue Substanz (Kerngebiete) von der weißen Substanz (Nervenbahnen).

Schlüsselt man die einzelnen Bestandteile des ZNS auf, ergibt sich folgende Übersicht (Tab. 2):

Tab. 2 Bestandteile des ZNS

(Buddecke: Grundriss der Biochemie, 1984, de Gruyter-Verlag)

	Graue Substanz	Weisse Substanz
Wasser	84%	70%
Proteine	7%	9%
Gesamt-Lipide:	7%	18%
- Triglyceride	1,3%	0,6%
- Phospholipide	4,5%	6,8%
- Glykolipide	0,6%	4,5%
- Cholesterin	0,7%	3,8%
Restl. organische Bestandteile	1%	2%
Mineralien	1%	1%

Der hohe Lipidanteil des zentralen Nervensystems ist ein charakteristisches Merkmal. Das ZNS besitzt die Fähigkeit zur Cholesterinsynthese. Zwar nimmt diese im zunehmenden Alter ab, Cholesterin eignet sich damit jedoch nicht als Marker zum Nachweis einer Zellschädigung. Die Phospholipide stellen eine heterogene Gruppe von komplexen Lipiden dar. Diese kommen nicht nur im ZNS vor, sondern werden auch im restlichen Organismus, hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Bei den Glykolipiden handelt es sich um eine Ansammlung von Lipiden mit einem Kohlenhydratanteil. Sie kommen hauptsächlich im Nervengewebe vor, wo sie Bestandteile von Membranrezeptoren bilden. Prinzipiell wären damit die Glykolipide als Marker einer Zellschädigung geeignet. Da die Membran des verwendeten Mikrodialysekatheters nur Moleküle bis 20 kDa passieren lässt, sind die meisten Phospholipide und Glykolipide auf Grund ihrer Größe zur Messung ungeeignet.

Die Synthese von Triglyceriden findet nur in Leber, Niere und Herzmuskel statt. Triglyceride sind jedoch auch Bestandteile der Zellmembran. Wird die Zellmembran zerstört, wird neben freien Fettsäuren und Phospholipiden auch Diacylglycerol freigesetzt, das in einem nächsten Schritt zu Arachnidonsäure und Glycerol

umgebaut wird. So können die im zerebralen Interstitium messbaren Glycerolkonzentrationen als Nachweis für einen stattgehabten Zelluntergang dienen.

3.6.1. Neurochemisches Monitoring mittels Mikrodialyse

Die ersten klinischen Studien zur Mikrodialyse (MD) entstanden in den 80er Jahren, wo dieses Verfahren lediglich intraoperativ angewendet wurde. 1992 berichteten Lennart und Persson über die Anwendung der zerebralen MD bei der Überwachung von Intensivpatienten.

Das Prinzip der Mikrodialyse beruht auf den selben Grundprinzipien wie die Hämodialyse.

Bei der Blutreinigung durch Diffusion wird sterile Dialysierflüssigkeit auf der Wasserseite des Hämofilters im Gegenstrom an den blutführenden Kapillaren entlang geleitet. Entsprechend der Konzentrationsdifferenz zwischen Blut- und

Dialysatseite diffundieren die Stoffe aus dem Blut in das Dialysat. Der Konzentrationsunterschied ist die treibende Kraft für die Diffusion (27).

Im MD-Katheter strömt die Dialysierflüssigkeit über eine innere Röhre zur Katheterspitze (Abb. 4). Nach Kontakt mit der semipermeablen Membran mit Ausgleich des Konzentrationsunterschiedes fließt das Dialysat über die äußere Röhre zurück zu den Probenröhrchen des Analysegerät.

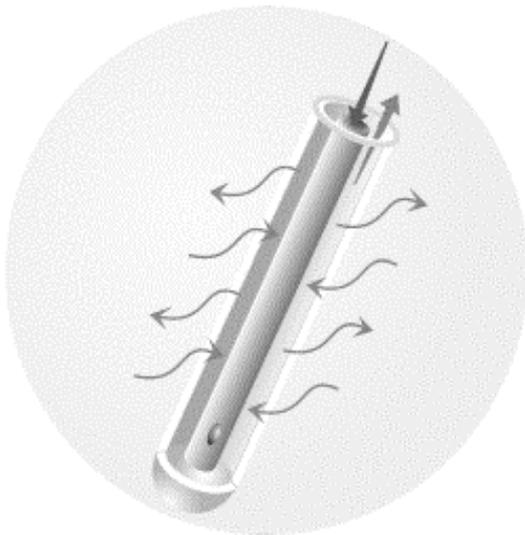


Abb. 4 Funktionsschema des Mikrodialysekatheters

3.6.2. Technik der Mikrodialyse

Der Mikrodialysekatheter wird über eine Bohrlochtrepation eingeführt und im perfusionsgeminderten Abstromgebiet der verletzten intrakraniellen Arterie platziert. Die Fixation erfolgt entweder über eine Tunnelung unter der Kopfschwarte oder über eine Zwei-Wege-Schraube im Schädelknochen, die unter anderem die zusätzliche Einlage einer Drucksonde oder einer Multiparametersonde erlaubt.

Der konstante Zufluss der Dialysierflüssigkeit wird über eine spezielle Pumpe (CMA 107[®]) gewährleistet. Die Analyseeinheit wertet die Proben photometrisch aus.

Grundvoraussetzung für die Mikrodialyse ist die Identifizierung wichtiger biochemischer Marker für den zerebralen Stoffwechsel. Im Laufe der Jahre konnten verschiedene Stoffwechselprodukte und Transmitter ermittelt werden, die zur Aufklärung pathobiochemischer Prozesse bei sekundärer neuronaler Schädigung geführt haben.

In früheren Studien wurden die biochemischen Marker im Liquor oder Blut bestimmt, im Tierexperiment auch im Gehirn. Durch die Mikrodialyse besteht erstmalig die Möglichkeit, die Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit in vivo zu analysieren. Die am Menschen gewonnenen Werte stammen ausnahmslos von Patienten mit neuronaler Schädigung verschiedenen Ausmaßes, so dass die gefundenen Substrate und Konzentrationen nicht direkt mit den Blut- oder Liquorwerten verglichen werden können. Auch bei den Werten aus dem ungeschädigten Hirngewebe dieser Patienten kann nicht mit Sicherheit von physiologischen Konzentrationen der einzelnen Substanzen ausgegangen werden, da eine Beeinflussung durch die geschädigten Bereiche nicht ausgeschlossen ist. Dies erschwert die Interpretation der gewonnenen Daten.

Die am MD-Katheter gemessenen Ergebnisse werden beeinflusst von der Perfusionsrate, der Länge der Membran, der Permeabilitätseigenschaften der Membran und der Diffusionseigenschaften des Hirngewebes.

Die Qualität der gemessenen Werte wird über die sogenannte Recovery-Rate (RR) ermittelt. Je näher dieser Wert an 100% liegt, desto näher liegt die Stoffkonzentration im Dialysat an der Konzentration im Interstitium.

$$RR = c_D / c_{ECF} \times 100 [\%]$$

(c_D = Konzentration im Dialysat, c_{ECF} = Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit)

Beträgt die RR weniger als 100%, kann die Konzentration im Dialysat zusätzlich abhängen von:

- der Bereitstellung der Substanz aus der Zelle
- vom Blutfluss, der An- und Abtransport mitbestimmt
- oder von der Aufnahme in die Zelle, die verändert sein kann.

So kann zum Beispiel der im Interstitium des Hirns gemessene Glucosewert durch eine systemische Hypoglykämie erniedrigt sein.

Leider gibt es bisher keine zu verlässigen Normwerte, da die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen auf Grund der nicht standardisierten Methoden nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Umstritten ist auch die Bedeutung der einzelnen Parameter zur Einschätzung des Schweregrades und der Prognose neuronaler Schädigungen. Weitgehend anerkannt ist jedoch die Bedeutung von Lactat, Pyruvat, Glucose, Glutamat und Glycerol.

4. Material und Methoden

4.1. Patienten

Die Untersuchungsergebnisse sind Bestandteil einer prospektiven Studie mit einem positiven Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde im Rahmen eines Betreuungsverfahrens das Einverständnis erhalten und dokumentiert. Von den bewusstseinsklaren Patienten wurde das Einverständnis persönlich eingeholt.

Dreizehn Patienten (sechs Männer, sieben Frauen) im Alter zwischen 32 und 61 Jahren (MW 50,5 Jahre, Standardabweichung +/- 8,95) wurden in die Untersuchung einbezogen.

Alle Patienten hatten eine subarachnoidale Blutung (Beispiel Abb. 5) erlitten, wovon eine traumatischer Genese war. Fünf Patienten erlitten eine Ischämie, die im transkraniellen Doppler und/ oder per Gefäßangiografie nachgewiesen wurde. Im Schädel-CT wurden bei mehreren Patienten zusätzlich sub- oder epidurale Hämatomate, Blutungen mit Ventrikeleinbruch oder ein begleitendes Hirnödem gesichert.



Abb. 5 CCT einer subarachnoidalen Blutung, Einbruch der Blutung in die Ventrikel mit begleitendem Hirnödem bei einem männlichen Patienten dieser Studie

Das mittlere Lebensalter betrug in Gruppe 1 (SAB mit nachgewiesener Ischämie) 48,13 Jahre mit einer Standardabweichung von +/- 9,9. Im Vergleich beinhaltete die Gruppe 2 (SAB ohne Ischämie) Patienten mit einem mittleren Alter von 54,4 Jahre +/- 6,18 Standardabweichung (Abb. 6).

Der p-Wert (0,239) zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters zwischen beiden Gruppen.

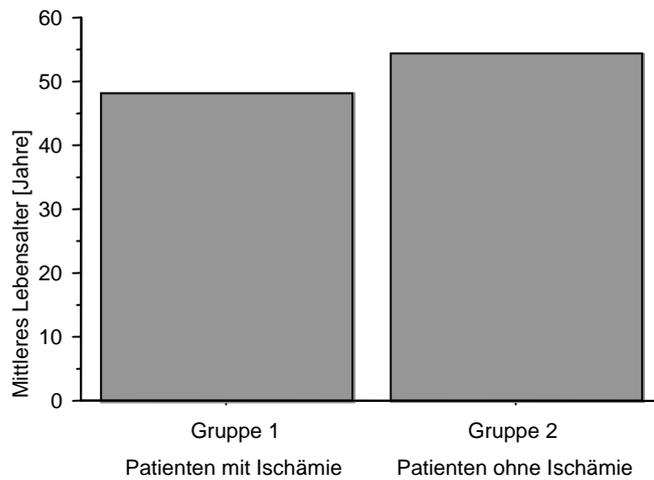


Abb. 6 Altersverteilung in den beiden Subgruppen

Die Untersuchung startete nach der operativen Einlage der Mikrodialysekatheter. In der selben Sitzung wurde in der Regel die subarachnoidale Blutung mitversorgt. Die Operation fand im Durchschnitt 3,8 Tage (Standardabweichung +/- 1,9) nach der Primärschädigung statt.

Die Datenerfassung begann auf der Intensivstation unter intensivmedizinischer Überwachung innerhalb der ersten Stunde nach der operativen Einlage des Mikrodialysekatheters.

Die Patienten waren analgosediert und kontrolliert beatmet.

4.2. Standardmonitoring

Das Standardmonitoring umfasste den arteriellen Blutdruck, den zentralvenösen Druck (ZVD), die periphere Sauerstoffsättigung, die EKG-Ableitung und die Messung der intravesikalen Temperatur. Daneben wurde die Flüssigkeitsein- und -ausfuhr bilanziert. Änderungen der Beatmungsparameter am Respirator wurden dokumentiert. Dabei wurden Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Atemzugvolumen und PEEP genauso erfasst, wie die inspiratorische Sauerstoff- und die expiratorische CO₂-Konzentration.

In mindestens vierstündigen Intervallen wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt, bei Bedarf auch in kürzeren Intervallen. Serumelektrolyte und

Serumglucose wurden alle vier Stunden erfasst. Ein kleines Blutbild, Gerinnungsparameter und Nierenwerte wurden zweimal am Tag bestimmt.

Eine klinisch-neurologische Kontrolle der Patienten erfolgte einmal pro Stunde, bei instabilen Verläufen auch öfter. Bei Verschlechterung des Zustandes, aber auch zur Kontrolle des Therapieverlaufes erfolgten kraniale CT-Untersuchungen.

4.3. Erweitertes Neuromonitoring

Das erweiterte Neuromonitoring umfasste eine intraparenchymale Hirndruckmesssonde (ICP Express, Codman, UK), die separat eingelegt wurde, um einen Ziel-CPP von über 70 mm Hg sicher stellen zu können. Ein interstitieller Mikrodialysekatheter (CMA 70, CMA Microdialysis, Schweden) wurde über eine Zweiwege-Schraube (GMS, Deutschland) in einem parietalen Bohrloch platziert (Abb.7).

Nach Anlage wurde in einem CCT die korrekte Lage im betroffenen Stromgebiet kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.



Abb. 7 Einlage einer Multiparametersonde und eines Mikrodialysekatheters, zusätzlich eine Ventrikeldrainage

4.4. Zerebrale Mikrodialyse

Der verwendete Mikrodialysekatheter ist 130 mm lang und besitzt einen Außendurchmesser von 0,9 mm. Die semipermeable Membran mit einem Außendurchmesser von 0,6 mm und einer Länge von 10 mm liegt in der weißen

Substanz dicht unterhalb des zerebralen Cortexes. Die Dialysemembran ist für Moleküle bis zu einer Größe von 20 kDa durchlässig (Cut-off bei 20 kDa).

Als Perfusionsflüssigkeit wurde sterile 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet, die mit einer Flussrate von 0,3µl/min den Katheter durchspülte. Gesteuert wurde der Fluss durch eine Mikrodialysepumpe (CMA 107[®], CMA Microdialysis, Schweden). Die Proben wurden in speziellen Mikroreagenzgläsern (CMA Microdialysis) gesammelt. Die Recovery-Rate der zu analysierenden Metaboliten liegt laut Herstellerangabe bei etwa 80%. Als Reagentien und Kalibrationslösungen wurden ausschließlich die Originalprodukte der Firma CMA Microdialysis verwendet. In einstündigen Intervallen bestimmte der Analysator CMA 600[®] photometrisch die interstitiellen Konzentrationen von Glucose, Lactat und Glycerol. Bei diesem Messverfahren wird monochromatisches Licht einer definierten Wellenlänge durch die Probenküvette gestrahlt. Eine Photozelle hinter der Küvette misst die Lichtintensität. Aus dem Grad der Absorption des Lichtes lässt sich mittels des Lambert-Beerschen Gesetzes die Substratkonzentration berechnen.

$$c = \Delta E / \varepsilon \times d$$

c = Konzentration, E = Extinktion, ε = molarer Extinktionskoeffizient

Die mobile Analyseeinheit (Abb. 8) ist für den Einsatz am Patientenbett konzipiert. Die Gewinnung der Proben ist von der Analyseeinheit unabhängig, so dass zum Beispiel bei CT-Untersuchungen weiter Proben gesammelt werden können. Die Analyse findet nach der Rückkehr des Patienten zu seinem Bettenplatz statt: Nach Ablauf einer Stunde wird das Mikroreagenzglas aus der Halterung am Mikrodialysekatheter entfernt und manuell in den Analysator eingesetzt. Ein vollautomatischer Messzyklus der Analyseeinheit dauert ungefähr 5 Minuten.

Die Proben der ersten Stunde nach Implantation der Messsonde wurden verworfen, um Artefakte zu vermeiden, die durch die Gewebstraumatisierung bei der Einlage der Sonde erzeugt werden können. Nach der Analyse wurden die Proben bei einer Temperatur von -30° Celsius eingefroren.



Abb. 8 CMA 600-Analyseeinheit

4.5. Datenverarbeitung

Vitalparameter und Hirndruck wurden an die Analyseeinheit CMA 600 gesendet und zusammen mit den Ergebnissen der zerebralen Mikrodialyse aufgezeichnet. Mittels der installierten Software (ICU-Pilot[®], CMA Microdialysis, Schweden) wurden die Daten bearbeitet.

Außerdem erfolgte die Speicherung der Werte im Patientendokumentationssystem (DocVue[®], Hewlett-Packard, Deutschland).

Alle elektronisch oder manuell erfassten Daten wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000[®], Microsoft, USA) ausgewertet.

4.6. Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden die Messwerte der ersten Stunde nicht berücksichtigt, um die Artefakte des Implantationstraumas weitgehend auszuschließen.

Aus den Messwerten wurden die Tagesmittel und die dazugehörige Standardabweichung berechnet.

Zusätzlich wurden aus der Patientendokumentation Serumverläufe von Glucose und Lactat erfasst und ausgewertet, sowie die Zufuhr von Insulin, Triglyceriden und Katecholaminen.

Wir führten eine explorative Datenanalyse unter Verwendung eines deskriptiven statistischen Ansatzes durch. Es fand die Verwendung der Statistiksoftware StatView (StatView 5.0.1[®], SAS Institute Inc., USA) statt. Dabei wurden Mittelwertanalysen und eine ANOVA-Testung benutzt, um statistisch relevante Mittelwertdifferenzen der Daten aus der Mikrodialyse und den ermittelten Werten aus dem Blutserum zu erfassen. Weiter wurden die Ergebnisse mittels non-parametrischer Testungen und im gepaarten und ungepaarten t-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Das Signifikanzlevel legten wir bei $p < 0,06$ fest.

Die errechneten Werte der Patienten, die eine Ischämie erlitten, wurden mit den Daten der übrigen Patienten verglichen. Außerdem wurde untersucht, ob die Serumwerte für Glucose die Glucose-, Lactatwerte beeinflusst, die im Cerebrum gefunden wurden. Auch wurde die Zufuhr Katecholaminen und Fetten in Zusammenhang zu den Mikrodialysedaten gesetzt. Der Einfluss der Gabe von Katecholaminen oder Insulin auf die Blutglucose war ebenfalls Untersuchungsziel.

5. Ergebnisse

Bei allen Patienten wurden die Mikrodialysekatheter in das potentielle Stromgebiet der Gefäßläsion gelegt. Bei keinem Patienten fanden wir Komplikationen, die sich auf die Einlage des Katheters zurückführen ließen (n=0).

Der Beobachtungszeitraum umschloß 87 Behandlungstage. Je Patient ermittelten wir Werte zwischen einem und 11 Tagen. Der Mittelwert (MW) ergab 6,7 Tage, die Standardabweichung (Stdabw), +/- 3,2 Tage.

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug 13 (n=13). Gruppe 1 beinhaltet 5 Patienten (n₁=5), bei denen per TCD oder durch radiologischer Bildgebung eine Ischämie im überwachten Areal nachgewiesen werden konnte. Die restlichen 8 Patienten (n₂=8) befinden sich in der untersuchten Gruppe 2. Hier konnte im Verlauf keine Ischämie detektiert werden.

Die Ergebnisse der Mikrodialyse im Gehirn sind als Konzentrationen im Dialysat angegeben.

5.1. Gruppenvergleich der Mikrodialysatwerte

Wir verglichen zuerst die gemessenen Konzentrationen verschiedener Stoffwechselprodukte im Hirngewebdialysat zwischen den Patienten der beiden Gruppen. Dann suchten wir mögliche Zusammenhänge zwischen den systemischen Einflussgrößen und den gefundenen Messwerten im Gehirn. Zusätzlich untersuchten wir mögliche Einflüsse von Medikamenten auf den Blutglucosespiegel.

Zuvor war der Mikrodialysekatheter bezüglich der Lage computertomografisch kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert worden.

5.1.1. Glucose im Hirngewebe (Glucose_{ij}):

Wir stellten die gemittelten Messwerte des Hirndialysats aus beiden Subgruppen gegen einander.

Bei den Patienten der Gruppe 1 betrug der Mittelwert der Hirngewebsglucose 1,5 mmol/l mit einer Standardabweichung von +/- 0,7.

Bei Patienten der Gruppe 2 war der Hirngewebswert für Glucose im Mittel deutlich höher, nämlich im MW 2,9 mit einer Standardabweichung +/- 1,8.

Im Vergleich der Patientengruppen (Abb. 9) lagen somit die Werte deutlich höher in der Patientengruppe, die im weiteren Krankheitsverlauf keine zusätzliche Ischämie erlitten hatte. Dennoch erreichte p nicht das Signifikanzniveau ($p > 0,06$). Jedoch sind die Ergebnisse als Trend interpretierbar.

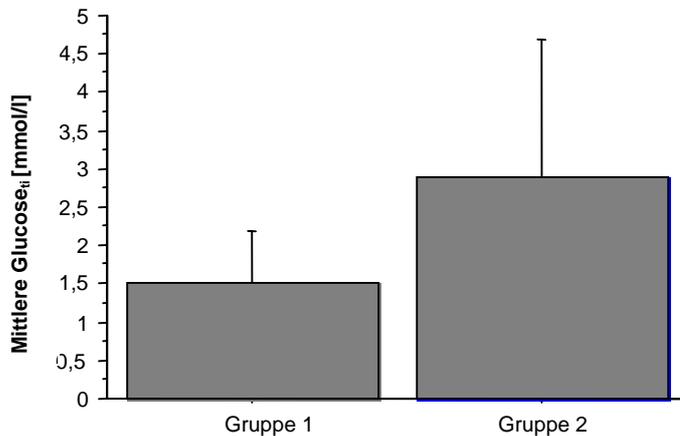


Abb. 9 Vergleich der mittleren Glucosewerte im Hirndialysat zwischen Gruppe 1 und 2

Bei den Patienten der Gruppe 1 kommt es durch die im Gefäßstromgebiet herrschende Minderperfusion zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff und Glucose im ischämischen Gebiet. Damit können per se die Gewebsspiegel niedriger als in der Vergleichsgruppe liegen. Zusätzlich wird die oxidative Phosphorylierung der Nervenzellen im mangelndurchbluteten Areal durch die ungenügende Zufuhr von Sauerstoff gehemmt. Die Produktion von energiereichen Phosphatverbindungen (ATP) erfolgt dann verstärkt über die Glykolyse.

5.1.2. Glycerol im Hirngewebe (Glycerol_{tj}):

Hier wurden die mittleren Mikrodialysatwerte für Glycerol zwischen beiden Gruppen verglichen (Abb. 10). Dabei lag bei den Probanden mit Ischämie der Mittelwert bei 271,7 und $\pm 140,6$ (Standardabweichung); im Unterschied dazu in der Gruppe 2 bei MW 77,4 und einer Standardabweichung von $\pm 41,1$. Dieses Ergebnis ist mit einem $p < 0,02$ signifikant trotz der geringen Gruppengröße.

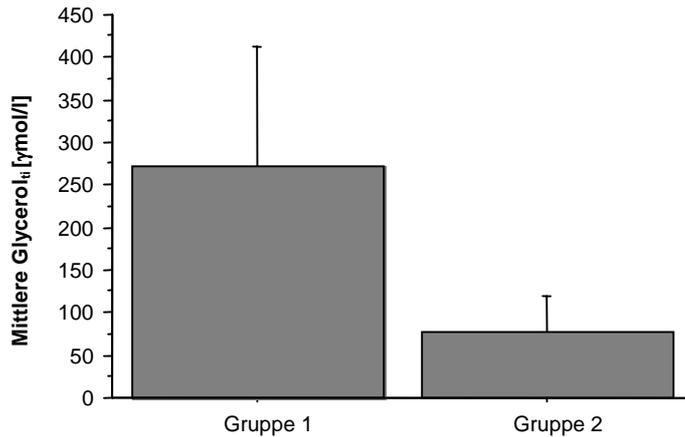


Abb. 10 Vergleich der mittleren Glycerolwerte im Hirndialysat zwischen Gruppe 1 und 2

Ein Anstieg von Glycerol im Gewebe kann dann erfasst werden, wenn Zellen ihre Integrität verlieren. Triglyceride gehören zu den Bausteinen der Zellmembran. Bei der Zerstörung der Membran werden die Triglyceride freigesetzt und gelangen u.a. in den Extrazellulärraum.

5.1.3. Lactat im Hirngewebe (Lactat_{hi}):

Bei der Messung der mittleren Lactatwerte im Hirngewebsdialysat ließ sich erstaunlicherweise keine Signifikanz ermitteln ($p=0,09$).

Patienten der Gruppe, die im Krankheitsverlauf eine zerebrale Ischämie entwickelten, zeigten zwar höhere Hirngewebslactatwerte als die Patienten der Gruppe 2. So wurde in der Ischämie-Gruppe ein Mittelwert von 3,4 mit $\pm 1,0$ (SD) gemessen, im Vergleich dazu in Gruppe 2 ein Mittelwert von 2,5 mit einer SD von $\pm 0,5$ (Abb. 11). Die Lactatspiegel zeigten eine große interindividuelle Schwankungsbreite.

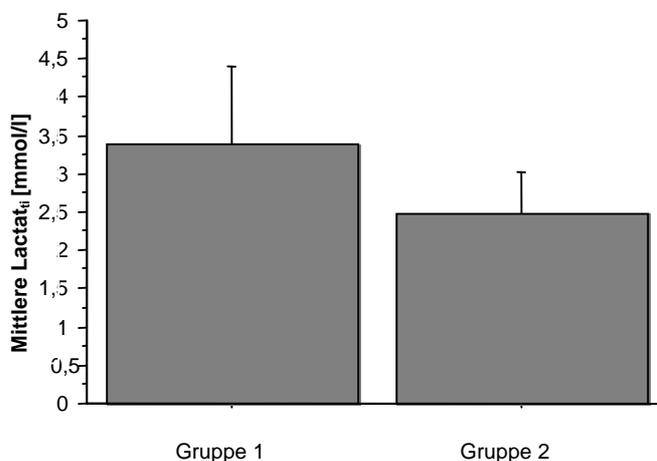


Abb. 11 Gruppenvergleich bezüglich der Höhe des mittleren Lactat_{hi}

5.2. Mittlere Noradrenalinzufuhr

5.2.1. Beziehung zu Lactat_{ti}- und Glucose_{ti}-Werten

Neben den Betrachtungen der einzelnen Messwerte aus dem Dialysat untersuchten wir, ob die benötigte intravenöse Gabe von Noradrenalin einen nachweisbaren Einfluss auf den Lactat- oder Glucosewert im Hirngewebe hatte.

Bei der Betrachtung der Patientin entsprechend ihres Krankheitsverlaufes (Ischämie-Gruppe versus Non-Ischämie-Gruppe) ergab sich in Bezug auf den Zusammenhang zwischen der Katecholamingabe und den Mikrodialysatbefunden für das mittlere Hirngewebslactat keine Abhängigkeit. Vielmehr scheinen die Werte unabhängig von der Katecholamingabe frei verteilt zu sein (Abb. 12)

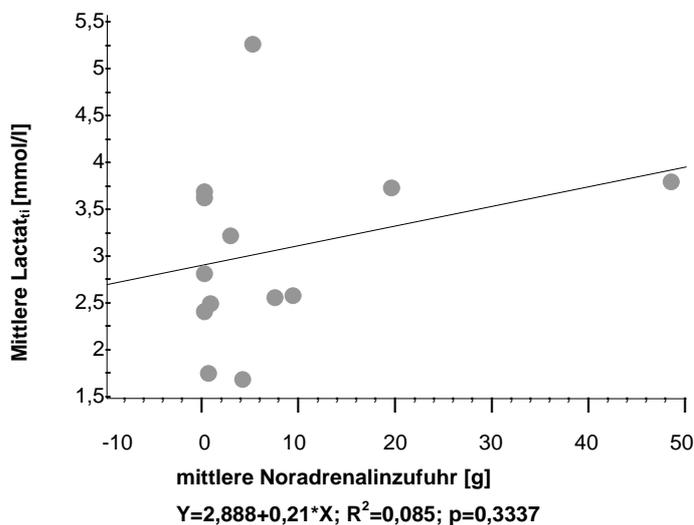


Abb. 12 Veränderungen im Lactat_{ti} in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr

Für die gefundenen Glucosewerte im Extrazellulärraum gilt ähnliches wie für das Lactat_{ti}. Bei der Analyse dieses Zusammenhangs für das Gesamtpatientengut hatten wir auf Grund des blutzuckersteigernden Effektes von Katecholaminen mit der Erhöhung der Zufuhr von Noradrenalin auch eine Veränderungen zu höheren Glucose_{ti}-Werten erwartet (Abb. 13). Jedoch konnten wir bei der Zusammenschau der Ergebnisse keine Abhängigkeit zwischen der mittleren Katecholaminzufuhr und den Glucose-Werten im Hirngewebe darstellen.

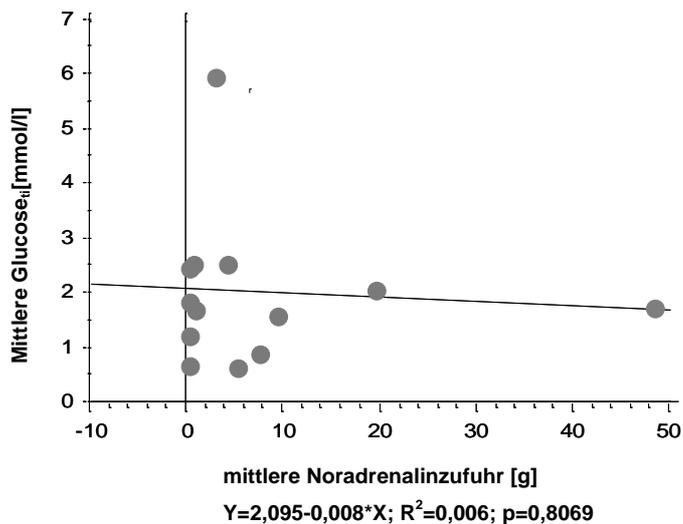


Abb. 13 Regressionsgerade mit Glucose_{ei} in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bezüglich der gemessenen Lactat- und Glucosewerte im Extrazellulärraum kein Trend und schon gar keine Signifikanz in Hinsicht auf die Katecholamintherapie feststellbar war.

Ein Lactatanstieg im Gesamtorganismus ergibt sich in einer Stoffwechselsituation, bei der die Glykolyse nicht in die oxidative Phosphorylierung mündet, meist verursacht durch eine Minderperfusion. Die Patienten der Gruppe 1 wiesen bereits eine lokale Mangel durchblutung auf. Die Energiegewinnung dieser Patienten erfolgte größtenteils durch Glykolyse. Bei der kompletten oder langanhaltenden Ischämie erzeugt die entstehende Gewebsazidose eine maximale Vasodilatation. Katecholamine verlieren hier ihre konstringierende Wirkung.

Im Gesamtkollektiv waren die verabreichten Katecholaminmengen moderat. Die Organperfusion blieb somit erhalten; eine anerobe Glykolyse war in unseren Messungen zumindest in Gruppe 2 nicht nachweisbar.

Noradrenalin kann durch seine glykolytische Wirkung eine Erhöhung des Serumglucosespiegels bewirken. In dem kleinen untersuchten Gebiet im Hirngewebe ist kein Einfluss nachweisbar, da im zentralen Nervensystem nur sehr geringe Glykogenvorräte vorhanden sind, die durch Noradrenalin mobilisierbar wären.

5.2.2. Beziehung zum Glucose-Wert im Serum

Zur weiteren Umsetzung der Fragestellung des Einflusses der Katecholamintherapie auf den Glucosestoffwechsel der untersuchten Patienten suchten wir nach einem Zusammenhang zwischen der Höhe der verabreichten Katecholamindosen und

Veränderungen im Blutglucosespiegel. Dazu wurden die gemittelten Blutzuckerwerte in Beziehung zur verabreichten Katecholaminmenge dargestellt.

In der Zusammenschau der Messwerte der beiden Variablen lässt sich jedoch weder ein Trend noch eine Signifikanz nachweisen. Damit besteht in unserer Patientengruppe keine Abhängigkeit bezüglich der beiden untersuchten Größen.

Wie bereits ausgeführt wurde, können Katecholamine Glykogenvorräte mobilisieren, wodurch der Serumglucosespiegel steigt. In niedrigen Katecholaminkonzentrationen ist kein deutlicher Zusammenhang feststellbar, da andere Einflüsse nicht sicher abgrenzbar sind.

Im höheren Dosisbereich kann durch das Auflösen der Glykogenvorräte von Speicherorganen der Blutzuckerspiegel steigen. Die Organperfusion kann aber auch einen kritischen Wert unterschreiten, so dass nicht ausreichend Sauerstoff für die oxidative Phosphorylierung zur Verfügung steht. Die Hauptlast der Energiegewinnung trägt dann die Glykolyse. Ein Absinken des Blutglucosespiegels ist die Folge. Kommt es zur Ischämie erreicht nicht einmal ausreichend Glucose das Organ. Der Blutzuckerspiegel kann durch den fehlenden Verbrauch ansteigen. Wir sahen jedoch selbst im höheren Katecholaminbereich weder einen Anstieg noch ein Absinken der Serumglucosewerte (Abb. 14).

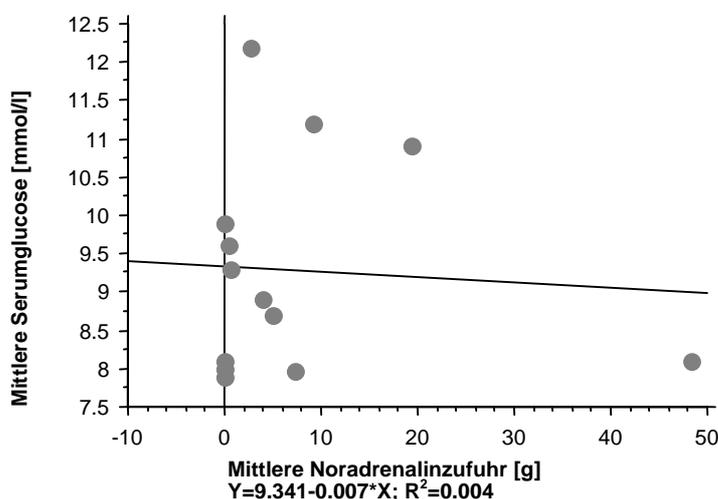


Abb. 14 Regressionsgerade mit Serumglucose in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr

5.3. Mittlere Fettzufuhr in Beziehung zum Glycerol-Wert im Hirndialysat

Hier wurde der Frage nachgegangen, ob eine systemische Zufuhr von Fetten auch einen Einfluss auf die Glycerol-Meßwerte im Mikrodialysat verursacht. Dazu stellten wir die mittleren Glycerol_{ti}-Werte in Abhängigkeit zur verabreichten Fettmenge dar

(Abb. 15). Die Zufuhr durch in Fett gelöste Medikamente, wie zum Beispiel Propofol wurde berücksichtigt.

Bei dem Vergleich zwischen der durchschnittlichen enteralen und parenteralen Fettzufuhr und den Glycerolwerten im Hirngewebe ergab sich kein Signifikanzniveau. Auch ein Trend ließ sich nicht nachweisen.

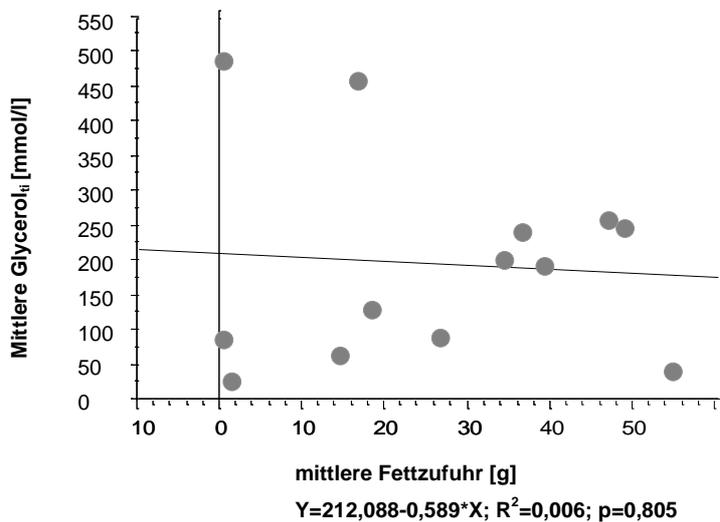


Abb. 15 Darstellung der Regressionsgeraden von Glycerol_{t_i} in Beziehung zur Fettzufuhr

5.4. Abhängigkeit der Glucose_{t_i}- und Lactat_{t_i}-Werte von der Serumglucose

Der mögliche Einfluss der Serumglucose auf Lactat- oder Glucosewerte im Hirngewebe der Gesamtgruppe wurde ebenfalls beleuchtet (Abb. 16, Abb. 17).

Dazu wurden in Abbildung 16 die mittleren Blutglucosespiegel in Beziehung zu den mittleren Glucose_{t_i}-Werte gesetzt. Die so ermittelten Wertepaare gruppieren sich hauptsächlich in der Nähe der Regressionsgeraden. Mit einem $p=0,03$ wird zwar das Signifikanzniveau nicht erreicht, jedoch kann der Kurvenverlauf als Trend interpretiert werden.

In der anderen Darstellung (Abb. 17) wurden wieder die mittleren Blutglucosespiegel dargestellt, diesmal jedoch in Beziehung zu den mittleren Lactatwerten im Hirngewebdialysat.

Die Punktwerte liegen teilweise weit von der Regressionsgeraden entfernt. Ein Anstieg der Lactat_{t_i}-Werte bei steigenden Blutglucosespiegeln ist nicht nachweisbar. Das Signifikanzniveau ($p=0,7$) wird nicht erreicht.

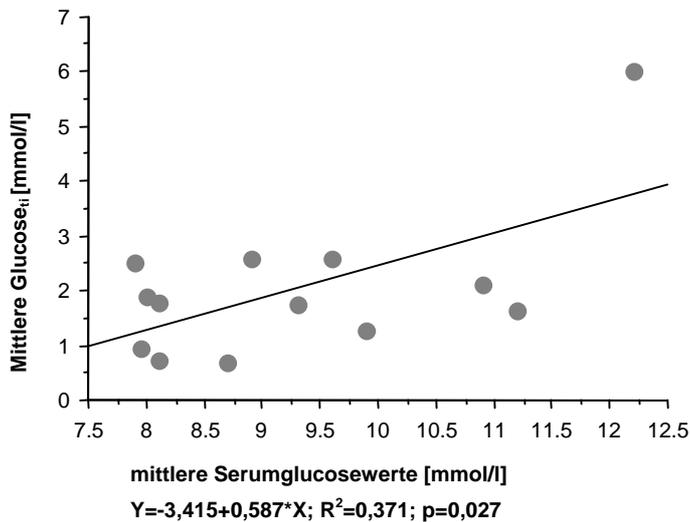


Abb. 16 Regressionsgerade für die Abhängigkeit der mittleren Glucose_{ii}-Werte von den mittleren Serumglucosewerten

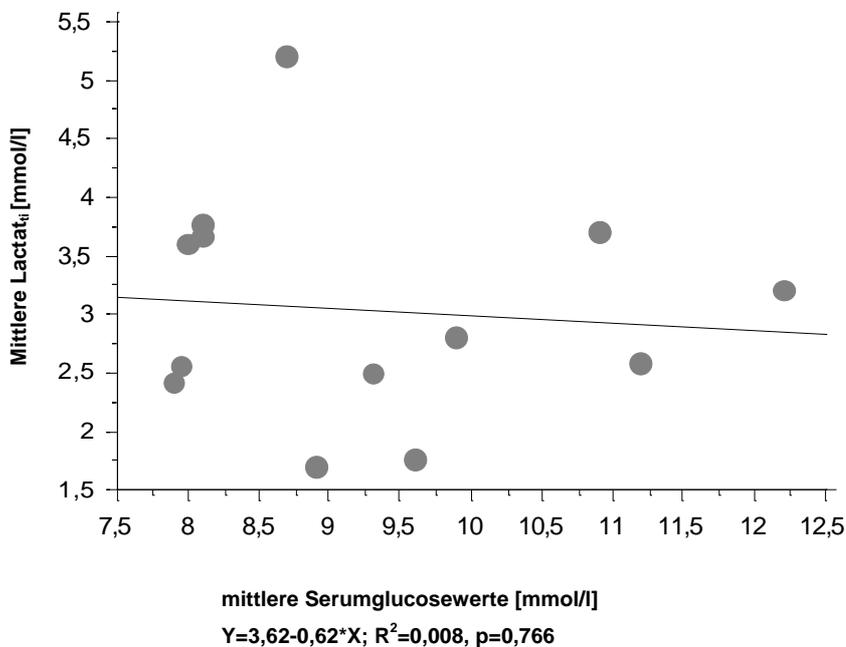


Abb. 17 Regressionsgerade für die Abhängigkeit der mittleren Lactat_i-Werte von den mittleren Serumglucosewerten

5.5. Abhängigkeit der Serumglucose von der mittleren Insulingabe

Es wurde auch untersucht, ob die Gabe von Insulin einen nachweisbaren Einfluss auf den Blutglucosespiegel hat. Eigentlich eine Fragestellung, die ein hohes Signifikanzniveau erreichen sollte.

Erstaunlich war jedoch, dass wir bei der Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Menge der intravenösen Insulingabe und dem Serumglucosewert keine statistische Signifikanz ($p > 0,3$) fanden (Abb. 18). Vielmehr scheinen die Punkte eher willkürlich in der Abbildung verteilt, keinesfalls jedoch um die Regressionsgerade

angelagert zu sein. Die mittleren Serumglucosewerte liegen durchgängig im erhöhten pathologischen Bereich. Dies weist auf eine ungenügende BZ-Einstellung hin.

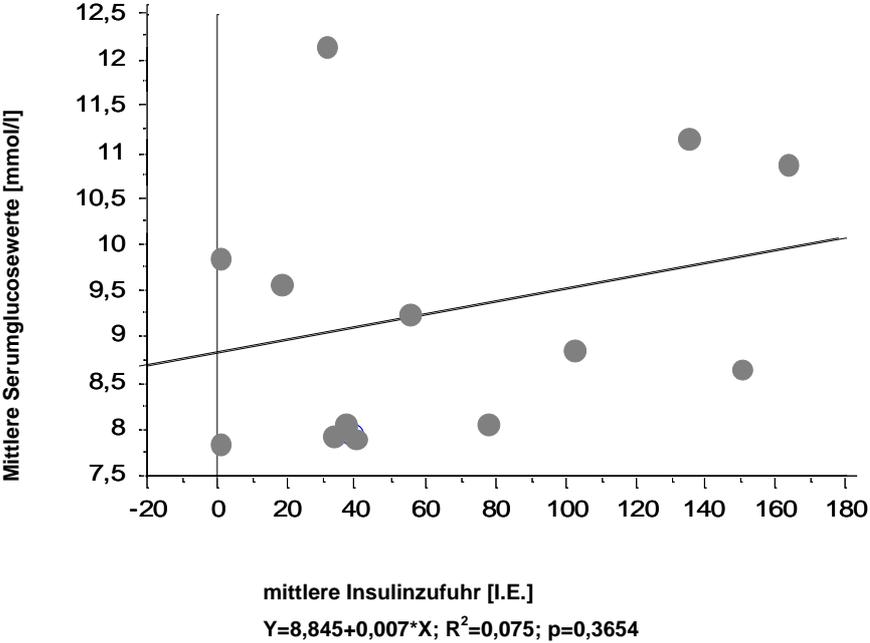


Abb. 18 Darstellung der Regressionsgeraden für mittlere Serumglucosewerte in Abhängigkeit von der Insulinzufuhr

6. Diskussion

Die Prognose der Subarachnoidalblutung hat sich zwar mit der modernen Intensivtherapie deutlich verbessert, jedoch ist das Outcome eines nicht unbedeuteten Anteils der Patienten noch sehr unbefriedigend. Der Krankheitsprozess ist äußerst komplex. Die sekundäre Ischämie durch Vasospasmen in der subakuten Phase ist ein Hauptgrund für die Mortalität dieser Erkrankung. Aus diesem Grunde wird ein Überwachungsverfahren benötigt, das kontinuierlich sensitive und spezifische Messwerte liefert, um frühzeitig eine Verschlimmerung des Krankheitszustandes der Patienten zu erkennen und zu therapieren.

In dieser Studie gingen wir der Frage nach, ob systemisch zugeführte Energiesubstrate oder die Zufuhr von metabolisch wirksamen Medikamenten den zerebralen Stoffwechsel signifikant beeinflussen und somit bei der Interpretation der MD-Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Um deren Wirkung oder Unwirksamkeit darstellen zu können, befasst sich der erste Teil der Diskussion mit den lokalen Stoffwechseleränderungen im Gehirn. Dazu wird die Untergruppe mit stattgehabter Ischämie mit der Untergruppe ohne ischämisches Ereignis in Beziehung gesetzt.

Unsere Studie lieferte Ergebnisse, die sich in den Kontext anderer Studiengruppen einfügen lassen. Es muss jedoch daraufhin gewiesen werden, dass zum einen für dieses sehr aufwändige Messverfahren noch keine Standardisierung und damit auch noch keine Normwerte festlegbar sind. Zum anderen war die Patientenanzahl in unseren Gruppen gering. Obwohl die Ergebnisse teilweise statistisch signifikant sind, müssen sie dennoch mit einer gewissen Zurückhaltung interpretiert werden.

6.1. Glucosestoffwechsel

Bis vor einigen Jahren wurde Glucose für das alleinige Energiesubstrat der Nervenzelle gehalten.

Damit stellte sich die Energiegewinnung im ZNS folgendermaßen dar:

Nach dem Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke wird die Glucose in der Glykolyse bis zum Pyruvat abgebaut. Das dabei entstehende Pyruvat speist den Citrat-Zyklus und wird somit der oxidativen Phosphorylierung zugeführt. So entstehen aus einem

Mol Glucose 36 Mol ATP. Das so gewonnene ATP sichert die Energie für die meisten aktiven Prozesse in der Zelle.

Dass dieser Stoffwechselprozess jedoch nicht der einzige physiologische Weg zur Energiegewinnung im Gehirn ist, konnten verschiedene Arbeiten der Studiengruppe um Fox zeigen. An gesunden Individuen konnte nach der Aktivierung des Gehirns, beziehungsweise einzelner Zentren, neben der oxidativen Phosphorylierung auch die Glykolyse zur Energiegewinnung nachgewiesen werden (13, 14).

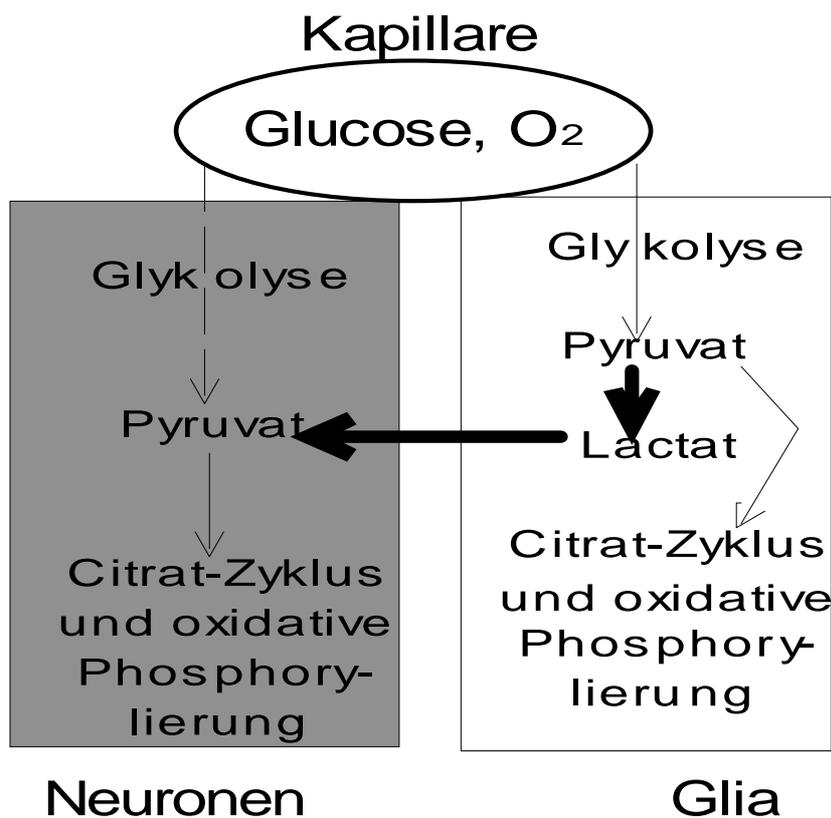


Abb. 19 Modell der Glucoseverwertung bei Aktivierung des Gehirns

Die Erkenntnis, dass Lactat ein obligatorisches Substrat im aeroben Energiestoffwechsel der Neurone ist, führte zur Entwicklung eines neuen Konzeptes durch Magistretti und Pellerin (Abb. 19) bezüglich der Energiegewinnung im Gehirn (41). In diesem Modell wird davon ausgegangen, dass Astrozyten die synaptische Aktivität wahrnehmen, wenn Glutamat in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. Glutamat gelangt in die Astrozyten und stimuliert die Aufnahme von Glucose durch ihre kapillarnahen Podozyten. Diese Glucose wird über die Glykolyse zu Lactat verstoffwechselt, welches den benachbarten Neuronen für die Energiegewinnung zur Verfügung gestellt wird (15, 53). Etwa 80% des Energiebedarfs der Neuronen

könnten so gedeckt werden (16, 1). Ähnliches berichtet die Forschergruppe um Schurr, die Hippocampusscheiben der Ratte in verschiedenen molaren Glucose-Nährlösungen eingelegt hatten. Nach der Zugabe von Glutamat konnte ein Anstieg der Glykolyse und damit einen Anstieg der Lactatkonzentration festgestellt werden (53).

Beim Menschen selbst konnte in einer Studie mit Magnetresonanztomografie eine Erhöhung des Lactatspiegels im Hirngewebe unter physiologischen Bedingungen bei Aktivierung der Sehrinde nachgewiesen werden (44).

In vivo ist es jedoch zur Zeit noch unmöglich zu unterscheiden, welche Zellpopulation für den Lactatanfall verantwortlich ist.

In unserer Studie zeigte sich in der Gruppe mit stattgehabter Ischämie eine als Trend definierbare Reduktion der extrazellulären Glucosewerte und ein deutlicher Anstieg des Lactats im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Verschiedene Erklärungsmodelle erscheinen dafür möglich.

Für die erheblich niedrigeren $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Spiegel in der Ischämiegruppe könnte eine systemische Hypoglykämie verantwortlich sein, da bei verringerter Anlieferung des Substrats, auch reduzierte Spiegel in der Extrazellulärflüssigkeit folgerichtig wären. Um diese Ursache ausschließen zu können, bestimmten wir die Blutzuckerwerte mehrfach täglich, wobei sich jedoch eher hyperglykämische Werte nachweisen ließen, in keinem Fall eine Hypoglykämie.

Bei Reduzierung des CBF kommt es in dem betroffenen Hirnbezirk zu einem verminderten Antransport von Glucose. Die reduzierte Kohlenhydratbereitstellung wäre alleine Erklärung genug für die verringerten $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Werte.

Neben der geringen Kohlenhydratbereitstellung sorgt ein erniedrigter CBF für eine reduzierte O_2 -Zufuhr. Um dennoch die Nervenzellen weiterhin mit energiereichen Phosphaten zu versorgen, wird deshalb die anaerobe Glykolyse vermehrt genutzt. Da der Nettoenergiegewinn dabei deutlich niedriger liegt, als bei der oxidativen Phosphorylierung, mag ein vermehrter Verbrauch der Glucose zur Deckung des Energiebedarfs als Erklärung für die geringen $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Spiegel genügen.

Auch der gleichzeitige Anstieg der Lactatwerte im Extrazellulärraum in der Subgruppe mit nachgewiesener Ischämie wäre damit erklärbar. Denn folgt nach der

Glykolyse keine weitere Verstoffwechslung der Substrate über die oxidative Phosphoylierung, „staut“ sich das Lactat auf und erhöhte Lactat_{ti}-Spiegel wären messbar.

Bei der Traumatisierung des Gehirns, egal ob durch eine direkte Verletzung oder durch eine Ischämie, etwa durch einen Vasospasmus, wird ebenfalls Glutamat gebildet. Aus den Ergebnissen der Arbeit von Magistretti und Pellerin (41) könnte man dann folgern, dass auch hier in Astrozyten nach der Aktivierung durch Glutamat die Glucoseverstoffwechslung unabhängig vom Sauerstoffangebot bis zum Lactat stattfindet. Dieses erzeugte Lactat wird dann den Neuronen in der Nähe als Substrat angeboten. Da es sich bei dieser Studie jedoch um eine in-vitro-Studie an isolierten Astrozyten handelt, die sich nur mit der Wirkung des Glutamat auf die Energiegewinnung beschäftigt, werden zwangsläufig andere Einflussgrößen vernachlässigt, die nach Hirngewebstraumatisierung ebenfalls bedeutsam werden können.

Eine Aktivierung der Glykolyse als Zeichen erhöhter Aktivität einzelner Hirnareale scheint über die Erfassung von Glutamat im synaptischen Spalt möglich. In unserer Studie gehörten die Patienten mit den höchsten Lactat_{ti}-Spiegeln in die Gruppe mit stattgehabter Ischämie. Auf Grund ihres schlechten klinischen Zustandes erhielten diese eine Analgosedierung zur Stressreduktion, um gerade eine Aktivierung von Hirnarealen zu verhindern. Dieser Antrieb der Glykolyse ist dadurch mehr als unwahrscheinlich.

Als sicher gilt, dass die Entstehung der Ischämie ein komplexes Geschehen ist, welches in mehreren Phasen verläuft, bis es zu einer irreversiblen Schädigung kommt. Ein Nebeneinander der aeroben und der anaeroben Glykolyse ist somit mehr als wahrscheinlich.

Da die hohen Lactat_{ti}-Werte hauptsächlich in der Patientengruppe mit nachgewiesener Ischämie zu finden sind, wird hier die anaerobe Glykolyse wohl den Hauptteil der Energiegewinnung übernommen haben.

Für die Patientengruppe ohne Ischämie im Hirngewebe kommen nach Ausschluss der systemischen Hypoglykämie zwei mögliche Ursachen für den Lactat-Anfall in Betracht:

Die Aktivierung von Gehirnabschnitten mit anfangs vermehrter Glykolyse (30) und die Initiierung der Glykolyse durch Glutamat-Anfall im traumatisch geschädigten

Gehirn (41). Hier gelingt mit den vorhandenen Messwerten die Unterscheidung zwischen reaktiver aerober Glykolyse und traumatisch-aktivierter Glykolyse leider noch nicht.

Eine weitere Aufklärung der Metabolisierungswege ist dabei dringend erforderlich, denn Goodman et al. fanden bei ihren Untersuchungen am hirotraumatisierten Menschen, dass erhöhte Lactatspiegel und erniedrigte Glucosewerte im Hirngewebe mit einem schlechten Outcome der Patienten vergesellschaftet war (17). Hier müssen weitere Studien folgen, um nach der Identifizierung des oder vielmehr der Stoffwechselkreise Ansatzpunkte für eine hirnpotektive Therapie zu finden.

6.2. Hirngewebsglycerolwerte

Das auffälligste Ergebnis zeigte sich in der Patientengruppe mit Ischämie. Dort waren deutlich höhere Messwerte für Glycerol_{ii} als im Vergleich zur Gruppe ohne Ischämie erfassbar. Im Gruppenvergleich war dieses Resultat signifikant trotz der kleinen Probandenzahl. Das gemessene Hirngewebsglycerol stellt damit in dieser Studie den Parameter dar, der die Subgruppen am deutlichsten unterscheidet.

Als Grund hierfür ist neben der Freisetzung von Glycerol bei der Zerstörung von Zellmembranen auch ein Transport von systemisch angelieferten Glycerol über eine zerstörte Blut-Hirn-Schranke zu nennen. Dieser Frage gingen Hillered et al. nach, indem sie Glycerol im Plasma und im Hirngewebe beim hirnverletzten Patienten bestimmten. Ihre Ergebnisse sprechen jedoch gegen diese Möglichkeit (21).

Eine weitere mögliche Ursache könnte der Abbau von Triglyceriden zu Glycerol sein. Dagegen sprechen allerdings zwei Argumente: Erstens ist die Menge im Gehirn enthaltender Triglyceride sehr gering, so dass ein so deutlicher Anstieg in der Extrazellulärflüssigkeit durch deren Abbau unmöglich ist. Zweitens ist es zwar theoretisch möglich aus dem in der Glykolyse anfallenden Glycerin-3-Phosphat Glycerol zu gewinnen. Es wird jedoch die Erzeugung von ATP zur Energiegewinnung vorrangig behandelt, so dass die Verstoffwechslung der Glucose zu Pyruvat, beziehungsweise Lactat, bevorzugt wird. Außerdem wird NADH zu NAD⁺ bei der Reduktion von Pyruvat zu Lactat oxidiert, welches dann für die Herstellung von Glycerin-3-Phosphat nicht zur Verfügung stehen würde.

Mit dem Absinken der Glucosewerte im Hirngewebe müssten auch die Glycerolwerte abfallen, wenn die Hauptquelle zur Entstehung des Glycerols im Hirngewebe die Glucose wäre. Dieses geschieht jedoch nicht.

Daneben konnten Studien anderer Forschungsgruppen zeigen, dass es als Konsequenz der zerebralen Ischämie schon früh zur Zerstörung der Zellmembran kommt (15, 21). Freie Fettsäuren, Phospholipide und Diacylglycerol werden dabei freigesetzt. Diacylglycerol wird dann weiter zu Glycerol und Arachnidonsäure verarbeitet, so dass Glycerol als indirektes Kennzeichen für einen entstandenen Membranschaden gelten kann (15). Die wahrscheinlichste Ursache für den Anstieg des Glycerol_{ti} ist also die Freisetzung bei der Zellmembranzerstörung. Diese These stützen auch unsere Ergebnisse, denn in der Gruppe mit Ischämie zeigten sich deutlich höhere Werte, als in der Vergleichsgruppe.

Speziell für den Nachweis einer Ischämie mit Zellmembrandegradation bei SAB scheint Glycerol_{ti} damit ein vielversprechender Marker zu sein (31, 40, 35), allerdings nicht für die Früherkennung einer Ischämie.

In den Ergebnissen von Peerdeman et al. wird zur Abschätzung des Outcomes beim hirntraumatisierten Menschen eine Marke von 150µmol/l beschrieben (40). Unsere Mittelwerte für Glycerol_{ti} lagen in der Ischämiegruppe deutlich höher.

6.3. Simultane subkutane Glycerolmessung

Um den Einfluss systemischer Schwankungen des Serumtriglyceridspiegels zu erfassen, maßen wir bei einem unserer Patienten aus der Gruppe mit nachgewiesener Ischämie die Glycerolwerte nicht nur im Dialysat des Extrazellulärraumes des Gehirns, sondern auch subkutan an einer Extremität (Abb. 20). Der signifikante Anstieg im Verlauf der Messung des Hirngewebsglycerols wird in der subkutanen Messung nicht gesehen. Vielmehr zeigen beide Kurven eine unabhängige Dynamik. Aus diesem Einzelfall können wir keine Schlußfolgerung ziehen. Betrachtet man jedoch zusätzlich die fehlende Korrelation zwischen Fettzufuhr und den Glycerolwerten im Hirngewebe, so erscheint ein Zusammenhang zwischen systemischen Veränderungen und im ZNS gemessenen Werten mehr als unwahrscheinlich.

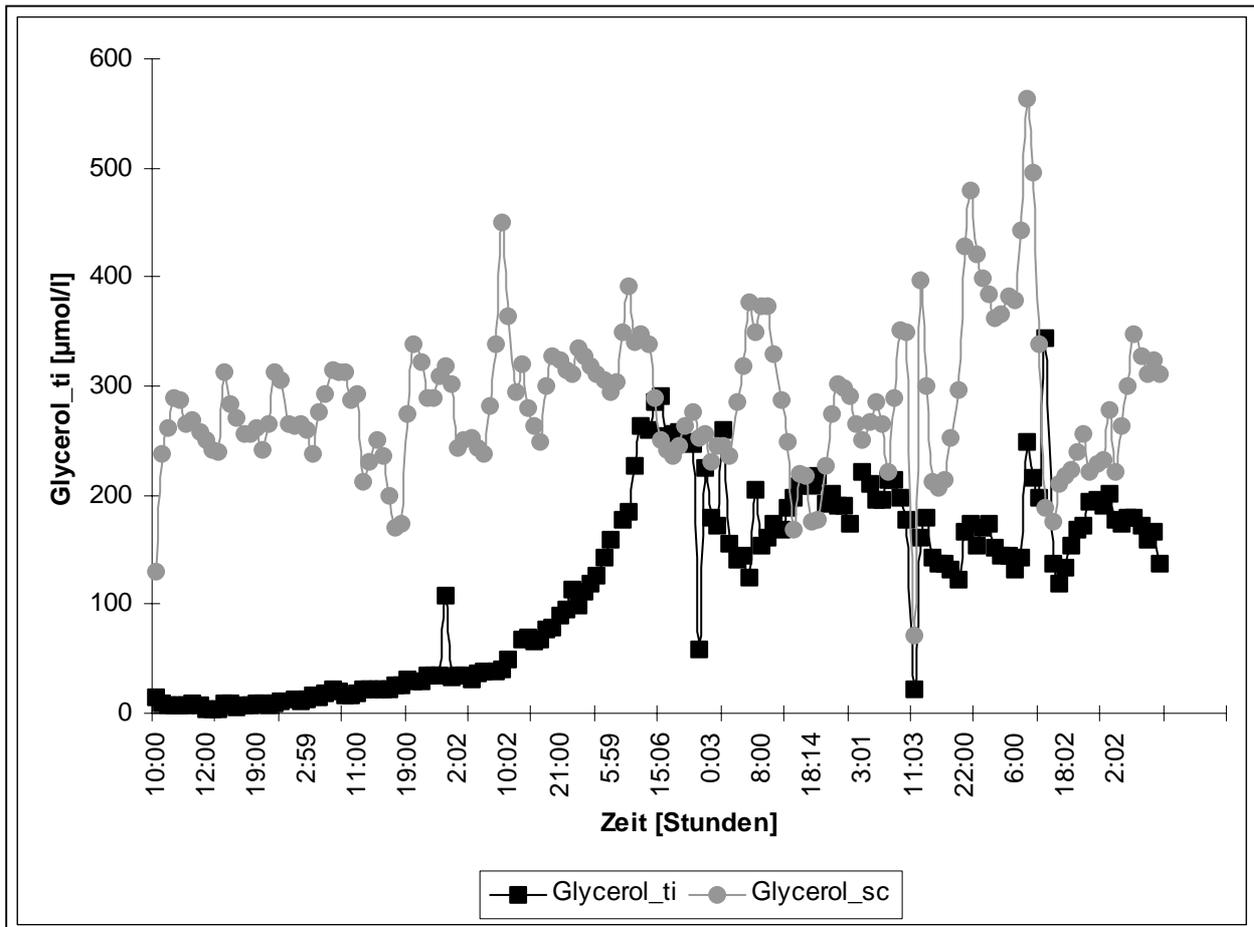


Abb. 20 exemplarische Darstellung der Messwerte des Glycerol_{ti} und der Glycerolwerte subkutan eines Patienten aus der Subgruppe mit stattgehabter Ischämie

6.4. Zufuhr von Energielieferanten oder metabolisch wirksamen Medikamenten

Wir gingen ebenfalls der Frage nach, ob die systemische Zufuhr von Energielieferanten oder von Medikamenten, die in den Energiestoffwechsel eingreifen eine nachweisbare Auswirkung auf die zerebralen Messwerte der Mikrodialyse haben.

Über Noradrenalin weiß man, dass es eine glykogenolytische Wirkung hat und somit den Serumglucosespiegel steigern kann. Ebenfalls erhöht es den Strömungswiderstand des arteriellen Gefäßbettes.

Wir setzten die Menge des durchschnittlich gegebenen Noradrenalin in Beziehung zu den gemessenen Glucose_{ti}- und Lactat_{ti}-Werten. Trotz teilweise stark differierender Katecholamingaben konnte in beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Noradrenalin und den im Hirngewebe gemessenen Werten dargestellt werden. So zeigten sich unter ähnlichen Katecholaminmengen sogar gegensinnige Messwertverläufe.

Für die Subgruppe mit Ischämie sind diese Ergebnisse erklärbar. Durch den verringerten oder unterbrochenen Blutfluss in dem betroffenen Stromgebiet entwickelt sich eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Azidose, die gefäßdilatierend wirkt und gleichzeitig die Ansprechbarkeit der Gefäße für Katecholamine verringert.

In diesem Gebiet ist die Energiegewinnung wegen der mangelnden Substrat- und Sauerstoffanlieferung schon auf Glykolyse eingestellt, so dass der glykogenolytische Effekt der Katecholamine nicht nachweisbar zum Tragen kommt.

Auf Grund der bekannten glucosebereitstellenden Wirkung von Katecholaminen hätten wir allerdings mit steigender Zufuhr auch einen Anstieg der Serumglucosewerte erwartet.

Da in unserem Patientengut schon per se eine eher hyperglykämische Stoffwechsellage bestand, war eine weitere Glucosebereitstellung nicht detektierbar. Auch konnten wir aus diesem Grund keine Aussage treffen, ob eine Hyperglykämie die Komplikationshäufigkeit verändert.

Leider war selbst bei der Korrelation der Blutglucosewerte und der systemischen Insulingabe keinen Zusammenhang darzustellen. Dies bedeutet, dass die BZ-Führung unserer Patienten noch nicht konsequent genug durchgeführt wurde.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass bei bestehender zerebraler Ischämie eine hinzutretende Hyperglykämie den Zellschaden potenziert (10). Sarrafzadeh und Mitarbeiter benennen sogar die Hyperglykämie bei Aufnahme als einen Faktor, der das Outcome des Patienten verschlechtert (50). Diese und ähnliche Ergebnisse schlugen sich in den Vorgaben der Fachgesellschaften zur Therapie des Schädel-Hirn-Traumas nieder. Es besteht die Empfehlung den Blutzucker im normoglykämischen Bereich zu führen, um sekundäre Hirnschäden so gering wie möglich zu halten.

In unserer Studie ließ sich kein Nachweis finden für eine Beeinflussung der im extrazellulären Raum gemessenen Glycerol-Werte durch die systemische Zufuhr von Triglyceriden. Berechnet man die enteral und parenteral gegebenen Triglyceridmengen zuzüglich der bei der Sedierung verabreichten Hypnotika in Fettemulsion, lagen unsere Patienten innerhalb der empfohlenen Mengen für kritisch Kranke. Unsere Untersuchung bestätigt damit das Resultat der Untersuchung bei

akuten Hirnverletzungen am Menschen durch Hillered et al. (21), dass zwischen den systemischen Triglyceridwerten und denen im Hirngewebdialysat keine Korrelation besteht.

6.5. Marker zur Früherkennung von Ischämien

Wir versuchten herauszufinden, welche unserer im Hirngewebdialysat erfassten Marker nun besonders geeignet erscheinen, um eine Ischämie frühzeitig zu erkennen gegebenenfalls zu therapieren.

Aus den Verläufen von $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ und $\text{Lactat}_{\text{ti}}$ lassen sich je nach Konstellation der Werte verschiedene Stoffwechselsituationen identifizieren.

So ist zum Beispiel der Rückgang der $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Werte gekoppelt mit einem Anstieg des $\text{Lactat}_{\text{ti}}$ hinweisend auf eine unzureichende Substratversorgung des untersuchten Hirnabschnittes. Dies kann einen Rückgang der lokalen Durchblutung, d.h. einen Vasospasmus, bedeuten (10, 11, 46).

Glycerol zeigt einen verzögerten, aber dann um so deutlicheren Anstieg in der Ischämie (15). Hier kann von einem Zelluntergang ausgegangen werden. In Kombination mit Glucose- und Lactatwerten aus dem ECF kann so die transiente Ischämie abgegrenzt werden (21, 31).

Dieser Verlauf lässt sich auch an dem ausgewählten Patientenbeispiel zeigen (Abb. 21). Anfänglich stellt sich ein Lactatanstieg dar. Mit einer Latenz von etwa zwölf Stunden zieht das Glycerol nach und verbleibt konstant hoch, während der Lactatspiegel im Dialysat nach ungefähr 30 Stunden wieder auf ein niedrigeres Niveau absinkt.

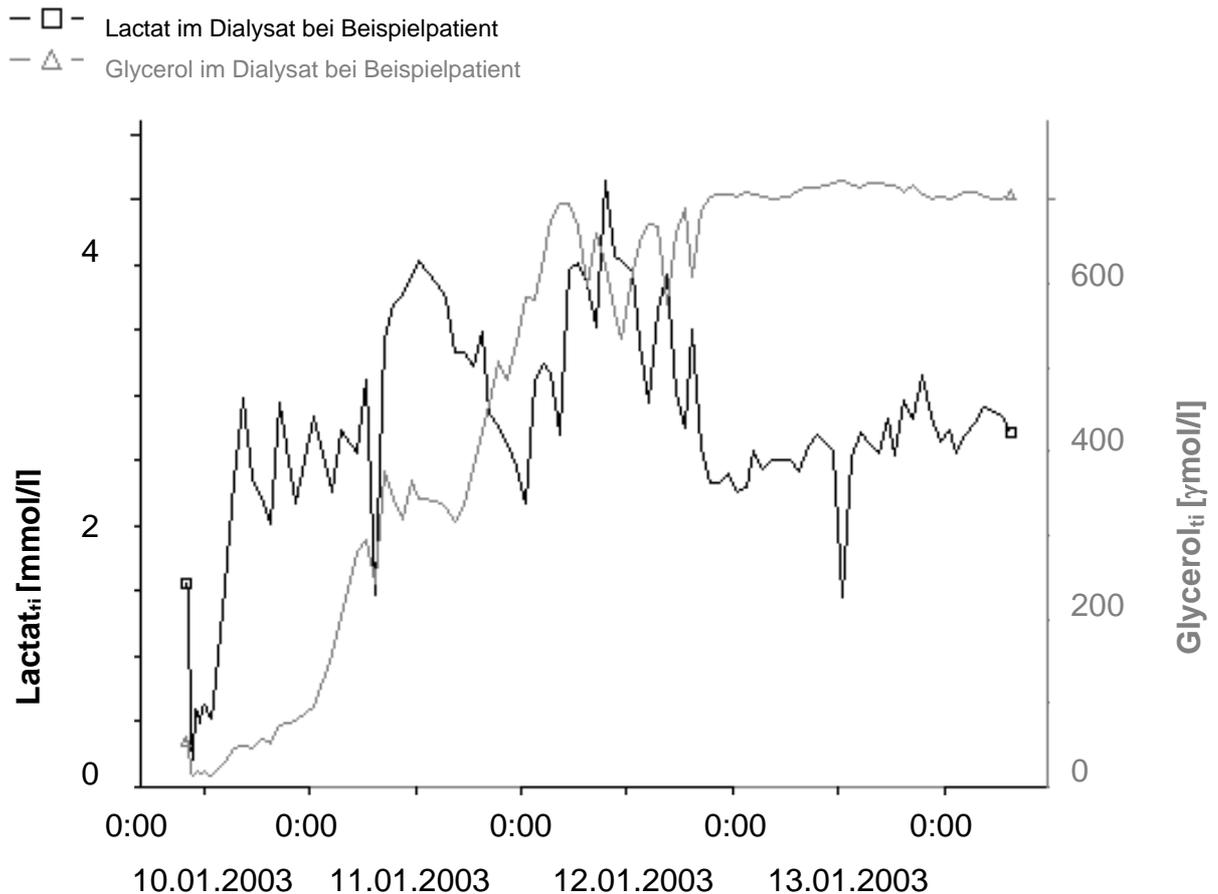


Abb. 21 Patientenbeispiel: Verlauf von Glycerol- und Lactatwerten im Dialysat über einen Zeitraum von vier Tagen

Ergänzend wird in manchen Studien Pyruvat_{t_i} bestimmt. Zusammen mit den Konzentrationen für Lactat_{t_i} soll eine bessere Unterscheidbarkeit zwischen anaerober und aerober Glykolyse möglich sein und damit schon frühzeitig ein ischämisches Ereignis detektiert werden können (17). Auch scheint Glutamat_{t_i} ein vielversprechender Marker zur Vorhersage ischämischer Ereignisse zu sein (11, 42, 52).

Vor über zehn Jahren berichteten Persson und Hillered in Studien mit kleinem Patientenkollektiv von der Möglichkeit mittels Mikrodialyse Stoffwechselveränderungen im Gehirn zu erfassen (42, 22). Um diese Stoffwechselveränderungen in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf interpretieren zu können, wurde die Mikrodialyse mit anderen diagnostischen Verfahren kombiniert. So konnten die Forschungsgruppen um Goodman und Schulz Verläufe von Stoffwechselmetaboliten bei Subarachnoidalblutungen darstellen und mit Hilfe der ergänzenden Diagnostik unterscheiden, ob eine zerebrale Ischämie stattgefunden hatte (17, 52). In der aktuellen Forschung wird versucht die

gemessenen Stoffwechselmetaboliten oder Marker einzelnen Phasen der ablaufenden pathophysiologischen und pathobiochemischen Prozesse im geschädigten Gehirn zu zuordnen. Ziel ist es, sekundäre Hirnschädigungen vorher zu sagen und, wenn möglich, ein therapeutisches Konzept zu erarbeiten, um diese zu verhindern (50, 48, 49). In unserer Studie haben wir versucht systemische Einflussgrößen zu identifizieren und deren Einfluss auf die lokal gemessenen Hirngewebswerte darzustellen.

Um fokale Ischämien in der Nähe des Messkatheters zu erfassen, hat sich die Mikrodialyse als ein sensitives Werkzeug etabliert. Jedoch bleiben pathophysiologische Vorgänge, die in einem anderen Hirnareal stattfinden, völlig unbemerkt. Patienten in neurointensiver Therapie sind für Komplikationen in verschiedenen Regionen des Gehirns anfällig. Allerdings ist es aus ethischen und praktischen Gründen unmöglich das gesamte Gehirn mit Dialysekathetern zu überwachen. Deshalb sollte die Überwachung des Schädel-Hirn-Verletzten sich nicht allein auf die Mikrodialyse beschränken (15). Vielmehr sollte ein multimodales Konzept erstellt werden, das entsprechend der technischen und personellen Ausstattung der jeweiligen Klinik, verschiedene Verfahren umfasst und in der Zusammenschau der Einzelergebnisse die Festlegung der Behandlungsstrategie erlaubt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich das Monitoring des zerebralen Stoffwechsels mittels Dialysekatheters als wertvolles Instrument für den intensivmedizinischen Bereich erwiesen hat. In Ergänzung mit anderen Messverfahren kann so die Stoffwechsellage bestimmt und das Entstehen sekundärer Hirnschädigungen erkannt werden.

Die Interpretation des wichtigen Metaboliten Glucose im Hirngewebe wird entsprechend den vorliegenden Ergebnissen von der Höhe der aktuellen Serumglucosewerte beeinflusst. Dieses Resultat muss dazu führen, dass in zukünftigen Untersuchungen die Einstellung der Blutzuckerwerte in einem engen, therapeutischen Korridor angestrebt wird.

Sollte dies im Einzelfall nicht gelingen, ist die Dynamik der $Glucose_{ti}$ -Werte nur in Zusammenhang mit den Veränderungen im Serumspiegel zu interpretieren.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Abi-Saab WM: striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metabol.* 22(3) (2002) 271-279
- 2 Anderson B, Marmarou A: functional compartmentalization of energy production in neuronal tissue. *Brain Res* 585 (1992) 190-195
- 3 Arun et al.: measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *J Neurosurg* 96 (2002) 263-268
- 4 Aschoff A: Intrakranieller Druck und Hirndurchblutung: Eine Einführung in die Pathophysiologie, Klinik und Behandlung des gesteigerten ICP und erniedrigten CPP. www.med.uni-heidelberg.de/nch/aufsatz/aschoff01.htm, ohne Datum
- 5 Baethmann A: Die Bedeutung des sekundären Hirnschadens beim schweren Schädel-Hirn-Trauma. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*, 2.Aufl. 1996
- 6 Bederson JB et al.: acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42 (1998) 352-360
- 7 Bergsneider et al.: cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86 (1997) 241-251
- 8 Bouma GJ et al.: ultra early evaluation of regional blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 77 (1992) 360-368
- 9 Chan KH et al.: multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe head injury. *Neurosurgery* 32 (1993) 547-553
- 10 Cherian L et al.: hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats. *Crit Care Med* 25(8) (1997) 1378-1383
- 11 Enblad P et al.: simultaneous intracerebral microdialysis and positron emissions tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 (1996) 637-644

- 12 Fitch W.: brain metabolism. In: Cottrell JE, Smith DS (Hrsg.) Anaesthesia and Neurosurgery. Third Edition; Mosby, St.Louis, Baltimore, Boston usw, 1994, S.1-3
- 13 Fox PT et. al.: nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 241(4864) (1988) 462-464
- 14 Fox PT et. al.: focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci USA 83(4) (1986) 1140-1144
- 15 Frykholm P: cerebral ischemia studied with positron emission tomography and microdialysis. Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala 2002
- 16 Giza CC, Hovda DA: the neurometabolic cascade of concussion. Journal of Athletic Training 36(3) (2001) 228-235
- 17 Goodman JC et al.: extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. Crit Care Med 27(9) (1999) 1965-1973
- 18 Gopinath SP et al.: comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue pO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. Crit Care Med 27 (1999) 2337-2345
- 19 Grabow L: Postoperative Intensivtherapie. 2.Auflage Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S.401-435
- 20 Heistad DD et al.: role of larger arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. J Clin Invest 62 (1978) 661-768
- 21 Hillered et al.: interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64 (1998) 468-491
- 22 Hillered et al.: neurometabolic monitoring of the ischemic human brain using microdialysis. Acta Neurochir (Wien) 102(3-4) (1990) 91-97
- 23 Hutchinson PJ et al.: on-line monitoring of substrate delivery and brain metabolism in head injury. Acta Neurochir Suppl (Wien) 76 (2000) 431-435
- 24 Hossmann KA: viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 13 (1994) 247-268
- 25 Juul N et al.: intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. J Neurosurg 92 (2000) 1-6

- 26 Kiening KL et al.: monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue pO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85 (1996) 751-757
- 27 Kindgen-Milles D: Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Fresenius Medical Care, ohne Datum
- 28 Lewelt W et al.: autoregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain. *J Neurosurg* 53 (1980) 500-511
- 29 Macmillan CSA et al.: increased jugular bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 (2001) 101-104
- 30 Magistretti et al.: energy on demand. *Science* 283 (1999) 496-497
- 31 Marklund N et al.: glycerol as a marker for post-traumatic membrane phospholipid degradation in rat brain. *Neuroreport* 8 (1997) 1457-1461
- 32 Martin NA et al.: characterisation of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87 (1997) 9-19
- 33 Mascia L: the accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 29(7) (2003) 1088-1094
- 34 Matz PG, Pitts L: monitoring in traumatic brain injury. *Clin Neurosurg* 4 (1997) 267-294
- 35 Medby C et al.: microdialysis in cisterna magna during cerebral air embolism in swine. *Undersea Hyperb Med* 29(3) (2002) 226-34
- 36 Menzel M et al.: cerebral oxygenation in patients after severe head injury. *J Neurosurg Anaesthesiology* 11 (1999) 240-251
- 37 Metz C et al.: jugular bulb monitoring of cerebral oxygen metabolism in severe head injury: accuracy of unilateral measurements. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 71 (1998) 324-327
- 38 Nilson OG et al.: bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurg* 45 (1999) 1176-1785
- 39 Overgaard J, Tweed WA: cerebral circulation after head injury. part 1: cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 41 (1974) 531-541

- 40 Peerdeman SM et al.: changes in cerebral interstitial glycerol concentration in head-injured patients. Correlation with secondary events. *Intensive Care Medicine* 29(10) (2003) 1825-1828;
- 41 Pellerin L, Magistretti PJ: glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(22) (1994) 10625-10629;
- 42 Persson L, Hillered L: chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg* 76 (1992) 72-80
- 43 Pfister HW, Haberl RL: Zerebrale Blutungen. In: Madler C, Jauch K-W, Werdan K (Hrsg.) *Das NAW-Buch*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994, S.407-413
- 44 Prichard JW et al.: lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 (1991) 829-831
- 45 Rindfleisch F: Die Erstversorgung des Schädel-Hirn-Traumas. In: C. Madler (Hrsg.): *Das NAW-Buch*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994, S.525-529
- 46 Robertson CS et. al.: metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis. *Neurol Res* 20 Suppl 1 (1998) 91-94
- 47 Sarrafzadeh AS et al.: cerebral oxygenation in contused versus nonlesioned brain tissue: monitoring of p_iO₂ with Licox und Paratrend. *Acta Neurochir (Suppl)* 71 (1998) 186-189
- 48 Sarrafzadeh AS et al.: cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 35(3) (2004) 638-643
- 49 Sarrafzadeh AS et al.: metabolic changes during impending and manifest cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Br J Neurosurg* 17(4) (2003) 340-346
- 50 Sarrafzadeh AS et. al.: poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg* 100(3) (2004) 400-406
- 51 Schroder ML et al.: regional cerebral blood volume after severe head injury in patients with regional cerebral ischemia. *Neurosurgery* 42(6) (1998)1276-1280

- 52 Schulz MK et al.: cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 93(5) (2000) 808-814
- 53 Schurr et al.: neural activation and glycolytic energy metabolism. *J. Neurosci* 19(1) (1999) 34-39
- 54 Siesjo BK, Siesjo P: mechanisms of secondary brain injury. *Europ J Anaesthesiol* 13 (1996) 247-268
- 55 Singbartl G, Cunitz G: Pathophysiologische Grundlagen, notfallmedizinische Maßnahmen beim schweren Schädel-Hirn-Trauma. *Anästhesist* 36 (1987) 321-332
- 56 Singh V et al.: transcranial Doppler ultrasonography in the neurologic intensive care unit. *Neurol India* 49 Suppl 1 (2001) 81-89
- 57 Staub F et al.: multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 47 (2000) 1106-1116
- 58 van den Brink WA et al.: brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurg* (2000) 868-878
- 59 van Santbrink H et al.: continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurg* 38 (1996) 21-31
- 60 Vespa PM et al.: early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103(6) (1997) 607-615
- 61 Yoshina et al.: dynamic changes in local cerebral glucose utilisation following cerebral contusions in rats: evidence of a hyper- and a subsequent hypometabolic state. *Brain Res* 561 (1991) 106-119

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Pathophysiologische Veränderungen bei verringertem CBF. Modifiziert nach Hossmann	10
Abb. 2	Kurve zur Änderung der Druckverhältnisse bei Volumenzunahme im Cranium	13
Abb. 3	Anaerobe Glykolyse	17
Abb. 4	Funktionsschema des Mikrodialysekatheters	20
Abb. 5	CCT einer subarachnoidalen Blutung, Einbruch der Blutung in die Ventrikel mit begleitendem Hirnödem bei einem männlichen Patienten dieser Studie	23
Abb. 7	Einlage einer Multiparametersonde und eines Mikrodialysekatheters, zusätzlich eine Ventrikeldrainage	25
Abb. 8	CMA 600-Analyseeinheit	27
Abb. 9	Vergleich der mittleren Glucosewerte im Hirndialysat zwischen Gruppe 1 und 2	30
Abb. 10	Vergleich der mittleren Glycerolwerte im Hirndialysat zwischen Gruppe 1 und 2	31
Abb. 11	Gruppenvergleich bezüglich der Höhe des mittleren Lactat _{ti}	31
Abb. 12	Veränderungen im Lactat _{ti} in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr	32
Abb. 13	Regressionsgerade mit Glucose _{ti} in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr	33
Abb. 14	Regressionsgerade mit Serumglucose in Abhängigkeit von der Noradrenalinzufuhr	34
Abb. 15	Darstellung der Regressionsgeraden von Glycerol _{ti} in Beziehung zur Fettzufuhr	35
Abb. 16	Regressionsgerade für die Abhängigkeit der mittleren Glucose _{ti} -Werte von den mittleren Serumglucosewerten	36
Abb. 17	Regressionsgerade für die Abhängigkeit der mittleren Lactat _{ti} -Werte von den mittleren Serumglucosewerten	36
Abb. 18	Darstellung der Regressionsgeraden für mittlere Serumglucosewerte in Abhängigkeit von der Insulinzufuhr	37
Abb. 19	Modell der Glucoseverwertung bei Aktivierung des Gehirns	39

Abb. 20	exemplarische Darstellung der Messwerte des Glycerol _{ti} und der Glycerolwerte subkutan eines Patienten aus der Subgruppe mit stattgehabter Ischämie	44
Abb. 21	Patientenbeispiel: Verlauf von Glycerol- und Lactatwerten im Dialysat über einen Zeitraum von vier Tagen	47

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Überblick über Methoden des zerebralen Monitorings	8
Tab. 2	Bestandteile des ZNS	19

10. Thesen

These 1:

Die Überwachung von Intensivpatienten die eine Subarachnoidalblutung erlitten haben ist mittels Mikrodialyse praktikabel und sicher. Die Komplikationsrate ist gering und Artefakte selten.

These 2:

Die Implantation einer Zwei-Wege-Schraube zur Fixierung des Mikrodialysekatheters minimiert die Gefahr der Dislokation bei Lagerungsveränderungen des Patienten.

These 3:

Die Lage des Mikrodialysekatheters in Beziehung zur zerebralen Läsion stellt eine wichtige Einflussgröße auf die Messwerte dar. Die Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse in der Zusammenschau mit zusätzlicher Fachliteratur wird dadurch erschwert.

These 4:

Patienten mit einer SAB können im weiteren Krankheitsverlauf eine sekundäre Ischämie erleiden. Dieses Ereignis ist für das Behandlungsergebnis relevant.

These 5:

Die im untersuchten Patientengut erfassten Befunde zur systemischen Triglycerid- oder Katecholamonzufuhr waren ohne statistischen Zusammenhang zu den Messwerten aus der Mikrodialyse im geschädigten Abstromgebiet. #Es konnte gezeigt werden, dass die Interpretation der überwachten Hirngewebsmetabolite mittels MD nicht beeinflusst wird durch systemische Variationen der Triglycerid- und Katecholaminwerte.

Die systemische Zufuhr von Triglyceriden oder Katecholaminen stellt keine Determinante für die Messwerte der Mikrodialyse aus dem geschädigten Abstromgebiet im Gehirn dar.

These 6:

Eine zusätzliche Erhöhung der Blutzuckerwerte durch eine Katecholamintherapie ließ sich in den untersuchten Patientenkollektiv nicht nachweisen. Die Glucoseserumspiegel waren in unserem Patientengut pathologisch erhöht.

These 7:

Zwischen den BZ-Werten und den $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Werten fand sich ein linearer Zusammenhang. Patienten mit einem pathologisch erhöhten BZ-Wert, hatten einen erhöhten TissueGlucose-Wert

These 7b: Die Interpretation von $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ -Werte im Rahmen der Mikrodialyse ist entsprechend beeinflusst durch die korrespondierenden BZ-Werten. Dies ist bei der Betrachtung von Normwerten oder die Interpretation von pathologischen Zuständen hinsichtlich der Tissuewert Glucose zu berücksichtigen.

These 8:

$\text{Glycerol}_{\text{ti}}$ war in der Patientengruppe mit erlittener Ischämie signifikant erhöht. Glycerol bestätigt sich damit auch in unseren Ergebnissen als Marker für eine irreversible Zellschädigung.

These 9:

In der Patientengruppe mit sekundärer Ischämie zeigten sich erniedrigte $\text{Glucose}_{\text{ti}}$ - und erhöhte $\text{Lactat}_{\text{ti}}$ -Werte, die zwar nicht signifikant waren, aber doch einen deutlichen Trend aufwiesen. Die Energiegewinnung scheint in dieser Gruppe verstärkt über die Glykolyse zu verlaufen.

These 10:

Die von uns untersuchten Messwerte im Hirngewebe zeigten zwar deutliche Veränderungen nach einer abgelaufenen Ischämie. Charakteristische Parameterverläufe als Vorwarnung für eine Ischämie waren jedoch nicht zu finden.

These 11:

Die Mikrodialyse hat sich als ein wichtiges Instrument bei der Überwachung von Patienten mit SAB gezeigt, welches für die klinische Routine einsetzbar ist. Das Verfahren sollte in einem multimodalen Monitoringkonzept eingebunden sein.

These 12:

Die pathologischen Stoffwechselveränderungen im Verlauf der Erkrankung nach der erlittenen Subarachnoidalblutung sind noch nicht ausreichend geklärt und bedürfen weiterer Studien, um protektive Behandlungskonzepte zu erarbeiten.

Lebenslauf

persönliche Daten

Name	<u>Matthias</u> Joachim Langer
Adresse	Hirtenhastr. 54 06847 Dessau
Geburtsdatum	16.01.68
Geburtsort	Oldenburg
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Religion	römisch-katholisch
Nationalität	deutsch

Schulbildung

Aug. 1978 – Mai 1987	Besuch des Königin-Katharina-Stiftes, Stuttgart
Mai 1987	Abitur

Praktika

Juni 1987 - -Sept. 1987	Schreinerei „Holzmanufaktur“, Stuttgart
Okt. 1987 – Jan. 1988	Werbeagentur „CCP“, Stuttgart

Zivildienst

Mai 1988 – Dez. 1989	Ausbildung zum Rettungssanitäter bei der Johanniter-Unfallhilfe, Stuttgart tätig als Rettungssanitäter, sowie im ärztlichen Bereitschaftsdienst
----------------------	--

Studium

März 1990 – Dez. 1996	Besuch der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Dez. 1996	III.Staatsexamen

Nebentätigkeit

Aug. 1991 – März 1997	tätig als Rettungssanitäter bei dem Malteser-Hilfsdienst, Düsseldorf
-----------------------	--

beruflicher Werdegang

Febr. 1997 – Juli 1998	AiP in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des St.Elisabeth-Krankenhauses, Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
01.Aug.1998	Approbation als Arzt
Aug. 1998 – Sept. 2002	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Städtischen Klinikums Dessau, Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg
Febr. 1999 – März 2002	Nebentätigkeit als Notarzt der Stadt Dessau

seit 27.Juni 2002
Okt. 2002 – März 2004

Facharzt für Anästhesiologie
Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin des Diakonissenkrankenhauses, Dessau
Nebentätigkeit als Notarzt des LK Anhalt-Zerbst
Oberarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
des Kreiskrankenhauses Köthen

seit Juni 2003
seit April 2004

**Fachkundenachweise,
Zertifikate, Kurse**

10.Febr.1999
06.Dez.1999
22.Febr.2002
Mai 2003
Jan. 2003 – März 2003
September 2004

Fachkundenachweis „Rettungsdienst“
Fachkunde „Strahlenschutz“
Zertifikat „Akupunktur“
Kurs „Spezielle Schmerztherapie Teil1“
Kurse „klinische Hypnose“ Teil I-III
Kursus für den Fachkundenachweis „Leitender Notarzt“

Dessau, den 20.10.2004

Matthias Langer

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die vorliegende Dissertationsschrift

**Beeinflussung des Hirngewebsglucosestoffwechsels und der
Glycerolkonzentration im Hirngewebe durch systemische
Stoffwechselvariationen – eine explorative klinische Untersuchung mittels
Hirngewebsmikrodialyse an Patienten mit einer Subarachnoidalblutung**

zur Erlangung des akademischen Grades: Dr. med.
selbständig erstellt zu haben und erstmalig einzureichen.

Dessau, im September 2004

Matthias Joachim Langer

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. J. Radke, dass er mich als „Externen“ doch als Doktorand akzeptiert und unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. M. Menzel, der die Betreuung dieser Arbeit mit sehr viel Engagement und Verständnis durchführte.

Danken möchte ich auch Dr. P. Trommler, der mir auf dem Weg zu dieser Arbeit manchen Stein aus dem Weg geräumt hat.

Meiner Familie gilt ein ganz besonderes Dankeschön, weil sie meine Launen und meinen Zeitmangel ertragen mussten.