

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität München
Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Meßmer
Ehem. Komm. Direktor: Prof. Dr. med. A. Baethmann
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. U. Pohl

**Die Wirkung von hyperten/hyperonkotischer Lösung auf
die zerebrale O₂ – Versorgung, Hirndurchblutung,
zerebrale Vasomotorik, intrakraniellen Druck und das
traumatische Hirnödem bei Kaninchen mit
hämorrhagischem Schock**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Roger Härtl

aus Wunsiedel

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Baethmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schad
Prof. Dr. med. M. Dichgans

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2008

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	5
1.1. Die Bedeutung des Schädel-Hirn-Traumas beim Polytrauma und im Schock	7
2. Fragestellungen.....	9
3. Material und Methoden.....	10
3.1. Versuchstiere	10
3.2. Versuchsanordnung I	10
3.2.1. Narkose und Ventilation	10
3.2.2. Präparation Katheter	11
3.2.3. Präparation des offenen Schädelfensters	12
3.2.4. Kälteläsion	13
3.2.5. Hämorrhagischer Schock	14
3.2.6. Infusion von HHL	14
3.2.7. Versuchsprotokoll	15
3.2.8. Meßmethoden	16
3.2.8.1. Herzminutenvolumen	16
3.2.8.2. Regionale zerebrale Durchblutung	17
3.2.8.3. Sauerstoffpartialdruck im Kortex	19
3.2.8.4. Das spezifische Gewicht des Hirngewebes	21
3.2.8.5. Videomikroskopie	22
3.2.9. Statistik	23
3.3. Versuchsanordnung II	23
3.3.1. Intrakranielle Druckmessung	24
3.3.2. Schädeltrepanation, Kälteläsion und experimentelle Raumforderung	25
3.3.3. Versuchsprotokoll	26
4. Ergebnisse.....	28
4.1. Systemische Parameter	28
4.1.1. Arterieller Mitteldruck	28
4.1.2. Herzminutenvolumen	29
4.1.3. Arterielle Blutgase	30
4.1.4. Hämatokrit	31
4.1.5. Natriumkonzentration im Plasma	32
4.1.6. Kolloidosmotischer Druck	34
4.1.7. Blutvolumen im Schock	35
4.2. Regionale Hirndurchblutung	36
4.2.1. Regionale zerebrale Durchblutung	36
4.2.2. Untersuchungen mit der Laser-Doppler Fluxmetrie	40
4.2.3. Sauerstoffpartialdruck an der Hirnoberfläche	41
4.2.4. Veränderungen des Durchmessers von pialen Arteriolen	48
4.2.5. Spezifisches Gewicht des Hirngewebes	49
4.3. Versuchsreihe zur Untersuchung des intrakraniellen Drucks	57

5.	Diskussion.....	60
	5.1. Small-Volume Resuscitation mit hyperten/hyperonkotischen Lösungen	60
	5.1.1. Begriffserklärungen	60
	5.1.2. Charakteristik und Wirkmechanismen von HHL	61
	5.1.3. Potentielle Nebenwirkungen von HHL	64
	5.2. Methodik	65
	5.2.1. Das Kältetrauma als Modell für eine fokale Läsion des Gehirns	65
	5.2.2. Kontrollierter Blutentzug als Modell für den hypovolämischen Schock	67
	5.2.3. Messung des pO ₂ der Hirnoberfläche mit Mehrdrahtelektroden	70
	5.2.4. Messung des rCBF mit der H ₂ -Clearance Technik	71
	5.2.5. Messung des spezifischen Gewichts des Hirngewebes	73
	5.3. Ergebnisse	74
	5.3.1. Systemische Parameter	74
	5.3.2. Zerebrale Parameter	76
	5.3.2.1. Regionale zerebrale Durchblutung und Gefäßdurchmesser	76
	5.3.2.2. Sauerstoffspannung der Hirnoberfläche	80
	5.3.2.3. Intrakranieller Druck	82
	5.3.2.4. Spezifisches Gewicht des Hirngewebes	83
6.	Schlußfolgerung und Ausblick.....	90
7.	Literatur.....	93
8.	Lebenslauf.....	104
9.	Publikationen.....	105

Im Text verwendete Abkürzungen:

BBB	Bluthirnschranke
CMRO ₂	Zerebraler Sauerstoffverbrauch
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computer-Tomographie
EEG	Elektroenzephalographie
FIO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow-Coma-Scale
h	Stunde
HDX	4 ml/kg KG 7,2% NaCl/10% Dextran 60
HHL	hyperton/hyperonkotische Lösung
HHS	hypertone/hyperoncotic solution
HKT	Hämatokrit
HMV	Herzminutenvolumen
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOD	Kolloidosmotischer Druck
l	Liter
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MDO	Mehrdraht-Dortmund-Oberflächenelektrode zur pO ₂ -Messung
µg, µl, µm	Mikrogramm, Mikroliter, Mikrometer
min	Minute
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NMR	Kernspintomographie
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
rCBF	Regionale zerebrale Durchblutung
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SG	Spezifisches Gewicht
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SVR	Small-Volume Resuscitation
ZBV	Zerebrales Blutvolumen
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	Zentralvenöser Blutdruck

1. Einleitung

Unfälle stehen an erster Stelle der Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Europa und in den USA [Baker, 1987]. Während Verbesserungen der Sicherheitseinrichtungen, beispielsweise in Kraftfahrzeugen, zu einer Abnahme der Häufigkeit von Verletzten geführt haben, nahm in Bezug auf Verletzungsintensität der Anteil von polytraumatisierten Patienten zu. Diese Patientengruppe macht mittlerweile bis zu 70% aller Verletzten einer traumatologischen Klinik aus [Sefrin, 1991]. Die Hälfte der Betroffenen verstirbt innerhalb von Minuten nach dem Unfall. Dreißig Prozent versterben im Laufe der ersten Stunden nach dem Ereignis, weitere Patienten oft erst nach Wochen, infolge einer Sepsis und eines Multiorganversagens. Die Überlebensaussichten für den polytraumatisierten Patienten werden durch mehrere Faktoren bestimmt. Die Schwere der Primärschädigung und das Lebensalter sind entscheidend für diejenigen Patienten, die den Unfall nur wenige Minuten überleben. Für das Schicksal der anderen Patienten haben vor allem das Ausmass und die Dauer der arteriellen Hypotension entscheidende Bedeutung [Baker, 1987].

Die gut organisierte, schnellstmögliche Verfügbarkeit eines Rettungsteams am Unfallort ist zu einem wichtigen Bestandteil des modernen prähospitalen Managements geworden. Eine weitere Verbesserung scheint daher nur durch Optimierung der Versorgung am Unfallort durch den Notarzt möglich. Neben Sicherstellung der Atmung und der Sauerstoffzufuhr stellt eine rasche intravenöse Volumenzufuhr den Grundpfeiler der Schocktherapie dar. Ein für diesen Zweck optimaler Volumenersatz muß den Anforderungen an Effizienz, Sicherheit und Praktikabilität Rechnung tragen. Die wissenschaftliche Diskussion dieses Themas umkreiste in der Vergangenheit vor allem die Kontroverse des Vorteils von kristalloiden gegenüber kolloiden Volumenersatzlösungen. Diese Diskussion ist in jüngerer Zeit belebt worden durch

bemerkenswerte klinische Ergebnisse beim Einsatz von hypertoner Kochsalzlösung in der primären Schocktherapie und beim refraktären Schock.

De Felippe und Mitarbeitern gelang es 1980, durch Infusion von etwa 4 ml/kg einer 7,5 % igen Kochsalzlösung (2.400 mosm/l) bei 11 von 12 Patienten, die im terminalen Schock weder auf Volumenersatz, Dopamin, noch auf Kortikosteroide ansprachen, den Schock zu durchbrechen [DeFelippe, 1980]. Im Jahre 1984 prägten Nakayama et al. den Begriff "Small-Volume-Resuscitation" (SVR) nachdem sie gezeigt hatten, dass bei Schafen im hypovolämischen Schock die kardiovaskuläre Funktion durch Infusion von 7,5 % iger NaCl-Lösung sofort normalisiert wurde, obwohl das infundierte Flüssigkeitsvolumen weniger als einem Zehntel des Blutverlustes entsprach [Nakayama, 1984]. Weil die zirkulatorische Wirksamkeit von hyperosmotischer Kochsalzlösung kurz ist, gab es bald Bestrebungen, durch die Beimischung von kolloidalen Bestandteilen die Vorteile der hyperosmotischen Lösung mit denen von Kolloiden hoher Wasserbindungskapazität und langer intravasaler Halbwertszeit zu verbinden. Tatsächlich haben experimentelle Untersuchungen die Überlegenheit dieser Kombination bezüglich Normalisierung von Mikro- und Makrohämodynamik, Expansion des Plasmavolumens und schließlich auch der Wirkungsdauer und Überlebensrate gezeigt [Kramer, 1986; Kreimeier, 1990; Kreimeier, 1990; Wade, 1989; Walsh, 1991]. Effektivität und Praktikabilität von SVR konnten bald auch in klinischen Studien nachgewiesen werden [Holcroft, 1987; Holcroft, 1989; Vassar, 1993; Vassar, 1993]. Auch neuere Untersuchungen zeigen die Wirksamkeit von HHL im hämorrhagischen Schock unter experimentellen klinischen Bedingungen, auch unter Berücksichtigung der Mikrozirkulation [Cabrales, 2004, Christ, 1997, Paes-da-Silva, 2003].

Die bisher erzielten Ergebnisse haben dazu geführt, dass SVR heute definiert wird als die Erstversorgung eines hypovolämischen Patienten durch Infusion eines Bolus von 4-6 ml/kg

einer hyperosmotisch-hyperonkotischen Kochsalzlösung innerhalb von 2-5 min über eine periphere Vene [Kreimeier, 1993].

“Small Volume Resuscitation” (SVR) hat sich in Bezug auf Effektivität und Praktikabilität experimentell wie auch klinisch als hochpotent erwiesen. Vor einem ausgeweiteten klinischen Einsatz muß jedoch die Frage der Sicherheit dieser Behandlung geklärt werden. Sicherheit bedeutet vor allem, dass die Therapie möglichst geringe Nebenwirkungen hat. Vassar et al. haben in einer prospektiven, randomisierten Studie gezeigt, dass die Infusion von 7,2-7,5 % NaCl / 6 % Dextran 60, nicht zu gefürchteten Nebeneffekten wie pontiner Myelinolyse, Anaphylaxie oder verstärkter Blutung führt [Vassar, 1993]. Diese Autoren haben darüberhinaus beobachtet, dass die durch Infusion von hypertoner Lösung induzierte Hyperosmolarität von vorübergehender Dauer ist, und mit keinerlei nachteiligen Effekten für Patienten verbunden war.

1.1. Die Bedeutung des Schädel-Hirn Traumas beim Polytrauma und im Schock

Der hämorrhagische Schock spielt ohne Frage auch eine wichtige Rolle bei der Prognose des schweren Schädelhirntraumas. Mit dieser Fragestellung setzen sich auch neuere Untersuchungen auseinander [Kerby, 2007]. Trotz o. g. ermutigender Ergebnisse wird die Anwendung von hypertonen Lösungen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) skeptisch bewertet. Grund hierfür ist zum einen die Befürchtung, die Infusion hypertoner Lösung könnte durch rasche Schrumpfung des Gehirnparenchyms zur Zerreißung von Brückenvenen und somit zur Bildung von Subduralhmatomen führen [Arvidsson, 1981]. Andererseits wurde befürchtet, dass hypertone/hyperonkotische Lösungen die Entwicklung

eines posttraumatischen Hirnödems begünstigen und dadurch zur Zunahme des intrakraniellen Drucks beitragen [Gaab, 1978; Gunnar, 1986; Kuroiwa, 1985].

Der Frage nach den Wirkungen von SVR auf das Gehirn, insbesondere auf das traumatisch geschädigte Gehirn, kommt in jedem Fall eine besondere Bedeutung zu, denn ein Schädel-Hirntrauma und ein traumatischer Schock treten oft gemeinsam auf und beeinflussen sich gegenseitig in vielfältiger Weise: Verletzungen des ZNS sind für 50–60 % der Todesfälle nach Trauma verantwortlich [Baker, 1980; Shackford, 1993]. Die Mortalität in dieser Patientengruppe erreicht fast 20 %, also das Dreifache der Mortalität von Patienten ohne SHT [Gennarelli, 1989]. Experimentelle Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch eine Gehirnverletzung das Ansprechen auf eine Volumentherapie ungünstig beeinflusst wird [Yuan, 1992]. Ergebnisse der US Traumatic Coma Data Bank über den Einfluß extrakranieller Komplikationen auf das Outcome nach Schädel-Hirntrauma, haben darüberhinaus nachgewiesen, dass eine arterielle Hypotension in der prähospitalen Phase die Mortalität verdoppelt. Solche Schockphasen werden bei 34% der Patienten mit schwerem SHT beobachtet. Rechnerisch sollte eine erfolgreiche Elimination des Schocks zur Reduktion der SHT-Mortalität um fast zehn Prozent führen [Piek, 1992]. Dies unterstreicht die große Bedeutung, der adäquaten Schocktherapie bei Patienten mit schwerem SHT. Gleichzeitig sollte sichergestellt sein, dass der Vorteil einer effizienten und prompten Schockbekämpfung durch SVR nicht durch unerwünschte Nebenwirkungen auf das vorgeschädigte Gehirn zunichte gemacht wird.

2. Fragestellungen

Inzwischen ist bereits eine Vielzahl von Kombinationen hyperosmotischer und hyperonkotischer Lösungen bezüglich ihrer therapeutischen Effektivität beim Volumenmangelschock untersucht worden. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Kombination von 7,2 %-iger Kochsalzlösung mit 10% Dextran 60 anderen Kombinationen überlegen ist [Kreimeier, 1990; Rocha e Silva, 1987; Wade, 1989]. Von dieser Voraussetzung ausgehend, war es das Ziel der vorliegenden Untersuchungen SVR mit 7,2 % NaCl / 10 % Dextran 60 (HDX) bezüglich seiner Wirkungen auf das Gehirn unter verschiedenen Bedingungen zu testen. Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Einfluß der Infusion von HDX auf die regionale zerebrale Durchblutung und pO_2 der Hirnrinde und die mögliche Entwicklung eines Hirnödems durch hypertone Lösungen im nicht geschädigten Gehirn von Kaninchen unter normalen Kreislaufverhältnissen.
- Einfluß von Small-Volume-Resuscitation mit HDX auf diese Parameter bei Versuchstieren im hämorrhagischen Schock, oder nach fokaler zerebraler Läsion, bzw. mit Kombination beider Insulte.
- Unter abgeänderten experimentellen Bedingungen sollte auch untersucht werden, welchen Einfluß die Infusion von HDX auf den intrakraniellen Druck hat in Gegenwart einer fokalen, zerebralen Läsion mit intrakranieller Raumforderung.

3. Material und Methoden

3.1. Versuchstiere

Insgesamt wurden 36 weiße Neuseeländerkaninchen beiderlei Geschlechts verwendet, die randomisiert sechs experimentellen Gruppen von je sechs Tieren zugeteilt wurden. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug $3,0 \pm 0,2$ kg (MW \pm STD). Das Körpergewicht oder die Geschlechtsverteilung der Gruppen waren nicht signifikant verschieden.

3.2. Versuchsanordnung I

3.2.1. Narkose und Ventilation

Zu Versuchsbeginn waren die Versuchstiere nüchtern, hatten jedoch freien Zugang zu Wasser.

Zur Narkoseeinleitung wurde eine Ohrvene mit einem Abbocath 20 G (Venisystems, Abbott, Irland) punktiert. Dann erfolgte die Injektion von 30-40 mg/kg Körpergewicht Thiopental (Trapanal, Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik, Konstanz). Sobald Schmerzfreiheit erreicht war, wurden die Tiere tracheotomiert. Nach Relaxation mit 1 mg Pancuroniumbromid (Pancuronium Organon, Organon Teknika, Eppelheim) wurde ein Kindertubus in die Trachea eingeführt. Die Beatmung erfolgte mit einer Starling-Pumpe (B. Braun, Melsungen) in einer Frequenz von ca. 20/min und einem Atemzugvolumen von 30-40 ml mit einer Mischung von 30 % Sauerstoff und 70 % Stickstoff. Frequenz und Kolbenhub der Pumpe waren so eingestellt, dass konstante Blutgaskonzentrationen herrschten. Der Atemwegsdruck wurde mit

einem Druckwandler-Element (Statham P 23ID, Gould, USA) kontinuierlich gemessen und mit einem Mehrkanalschreiber (Oszillereg., Siemens) aufgezeichnet. Zu Versuchsbeginn wurde einmalig 1 mg Atropinsulfat (Braun Melsungen, Melsungen) intramuskulär injiziert. Nach Einleitung mit Thiopental wurde die Narkose mit Chloralose für den gesamten Versuchszeitraum aufrechterhalten. Zur Herstellung der Chloralose-Injektionslösung wurden 500 mg Chloralose ($C_8H_{11}Cl_3O_6 = 1,2-O-(2,2,2\text{-Trichlorethyliden})\text{-D-Glucofuranose}$, Merck, Darmstadt) und 500 mg Borax ($Na_2B_4O_7 \times 10 H_2O = \text{Natrium-tetraborat}$, Merck, Darmstadt) in 50 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung durch Rühren und Erwärmung auf $40^\circ C$ aufgelöst. Zu Versuchsbeginn wurden 50 mg/kg Körpergewicht Chloralose als Kurzinfusion während 30 Minuten intravenös (i. v., gegeben, nach 6 Stunden wurde noch einmal die Hälfte dieser Dosis i. v. infundiert. Die Narkosetiefe wurde in allen Versuchsgruppen mittels EEG halbstündlich überwacht.

3.2.2. Präparation Katheter

In die linke V. femoralis und A. femoralis wurde je ein Polyäthylenkatheter (Cavafix MT, Fa. Braun, Melsungen) von 1,5 mm (Arterie) bzw. 1,0 mm (Vene) Durchmesser eingelegt und an einen Druckwandler angeschlossen. Die Katheterspitzen wurden in die Aorta abdominalis bzw. die V. cava inferior vorgeschoben. Der venöse Katheter diente der Verabreichung der Medikamente zu Relaxation und Narkose. Der arterielle Katheter ermöglichte die kontinuierliche Messung des mittleren arteriellen Druckes in der Aorta und die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der arteriellen Blutgase. Der arterielle Blutdruck wurde mit einem Mehrkanalschreiber aufgezeichnet.

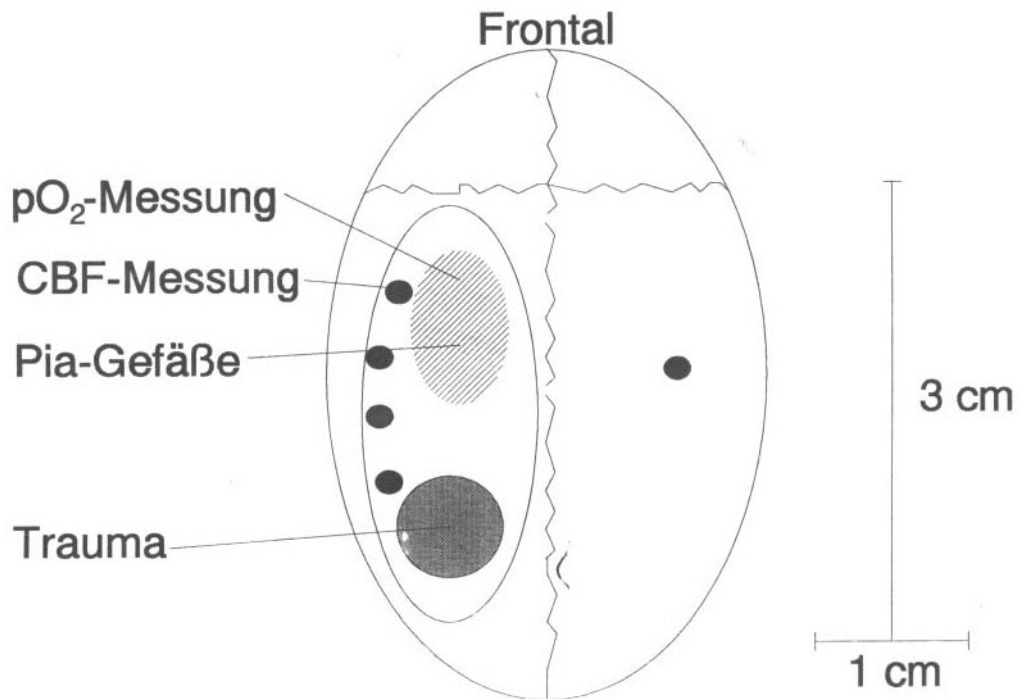


Abb. 1: Schematische Darstellung der Schädelpräparation in Versuchsordnungung I.

3.2.3. Präparation des offenen Schädelfensters

Die Tiere wurden in die Sphinx-Position (Bauchlage, Kopf erhöht) gebracht und der Kopf in einem stereotaktischen Halter befestigt. Das Hautareal über der Schädelkalotte wurde rasiert und mit einem Elektrokauter in der Medianlinie inzidiert. Die an der Schädelkalotte ansetzenden Muskeln wurden beidseits stumpf abpräpariert. Dann erfolgte die Anlage eines großen kraniellen Fensters (ca. 1 x 3 cm) über der linken Hemisphäre. Der Schädelknochen wurde hierzu bis zur Dura mater mit einem Rosettenbohrer ringsum aufgefräst und der zentral verbleibende Knochendeckel vorsichtig, ohne die Dura zu verletzen, abgehoben. Bohrer und Knochen wurden ständig mit physiologischer Kochsalzlösung gekühlt. Die freigelegte Duraoberfläche wurde zunächst mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränkten

Gelitta-Schwamm (Braun, Melsungen) abgedeckt. Frontal und occipital wurden dann beidseits Bohrlöcher für insgesamt vier EEG-Elektroden angelegt. Mit diesen Elektroden konnte das EEG zur Kontrolle der Narkosetiefe von der Duraoberfläche abgeleitet werden. Am lateralen Rand der Trepanationsöffnung wurden danach vier Platinstichelektroden zur Messung der regionalen zerebralen Durchblutung mit Wachs befestigt. Der Durchmesser der Elektroden betrug 75 μm . Außer ihrer 1,2 mm messenden freien Spitze waren die Elektrodendrähte mit Teflon beschichtet. Die Spitzen wurden durch kleine Löcher in der Dura in die graue Substanz des Kortex implantiert. Die erste Elektrode war etwa 1 mm vom Läsionsort entfernt. Die Abstände der anderen Elektroden voneinander betrugen jeweils 4 mm. Eine fünfte Elektrode wurde via separatem Bohrloch in der kontralateralen Hemisphäre implantiert, um die Durchblutungsmessung der nicht traumatisierten Hirnhälfte zu ermöglichen. Zirkulär um das Fenster wurde ein Gipswall von jeweils 1 cm Höhe und Breite angelegt, wobei die Trepanationsöffnung in der Mitte des Trichters zu liegen kam. Der Gipswall wurde nach Aushärtung mit Paraffinöl gefüllt. Die Dura mater wurde dadurch von einer mindestens 3 mm dicken Ölschicht bedeckt. Die Dura wurde unter der Ölschicht mikrochirurgisch eröffnet, mit Haltefäden versehen und vorsichtig zur Seite geschlagen. Die freigelegte Hirnoberfläche wurde durch das Öl vor Austrocknung und Abkühlung geschützt. Messungen der Gaspartialdrucke in der Liquorschicht zwischen Hirnoberfläche und Ölschicht ergaben in unseren Versuchen Werte, die im arteriellen Blut gefunden wurden. Das Kaninchen lag während des gesamten Versuches auf einer Körpertemperatur rückgekoppelten Heizplatte. Eine schematische Darstellung der Schädelpräparation findet sich in Abb. 1.

3.2.4. Kälteläsion

Nach einer einstündigen Kontrollphase mit Messung von Ausgangswerten erfolgte die Induktion des standardisierten Kältetraumas nach KLATZO (Klatzo; 1967). Hierzu wurde ein

durch eine Mischung von Trockeneis und Aceton auf -68°C (eigene Messung) gekühlter Kupferstempel (Fa. Effenberger, München) von 6 mm Durchmesser stereotaktisch gesteuert eine Minute auf die Hirnoberfläche der linken Hemisphäre aufgesetzt. Das Paraffinöl war zuvor abgesaugt worden und wurde nach Auftauen der Läsion wieder aufgetragen.

3.2.5. Hämorrhagischer Schock

In zwei Versuchsgruppen wurde ein Aderlaß vorgenommen, um innerhalb von 2-3 Minuten den arteriellen Blutdruck auf 40 mmHg zu senken. Die arterielle Hypotension wurde für 30 min aufrechterhalten, je nach Erfordernissen durch Entzug oder Reinfusion von Blut.

3.2.6. Infusion von HHL

Alle Tiere, außer diejenigen der Kontrollgruppe, erhielten nach einer 30-minütigen Schockphase bzw. zu einem entsprechenden Zeitpunkt per Ohrvene i. v. innerhalb von zwei Minuten einen Bolus von 4 ml/kg Körpergewicht 7,2 % NaCl mit 10 % Dextran 60 (Hyperdex Schiwa GmbH, Glandorf, FRG).

3.2.7. Versuchsprotokoll

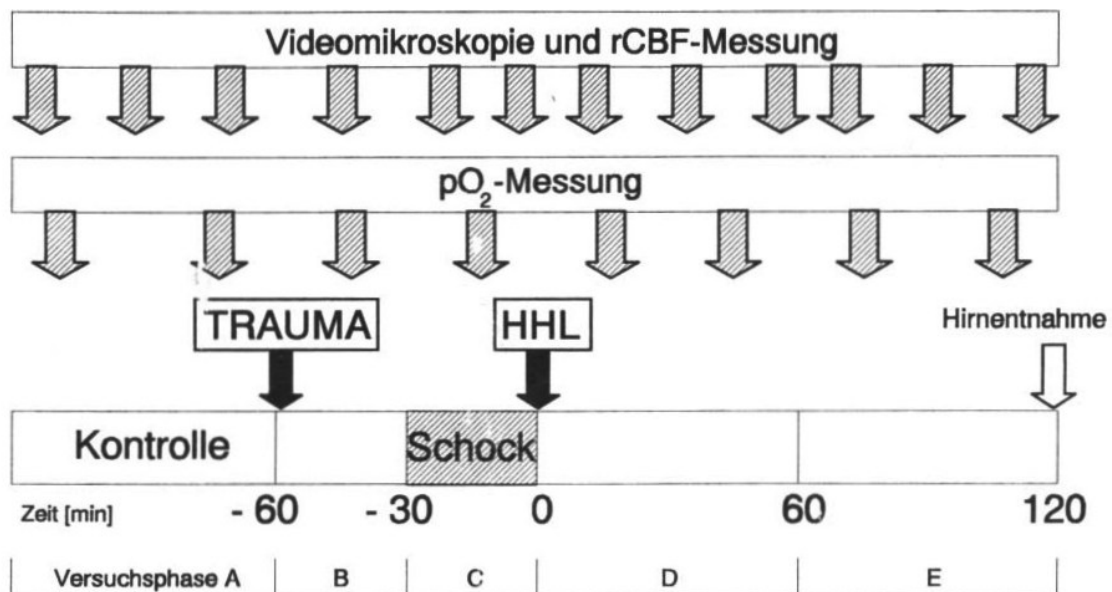


Abb. 2: Versuchsprotokoll der Versuchsreihe I.

Jeweils sechs Versuchstiere wurden fünf Versuchsgruppen randomisiert zugeteilt. Nach Beendigung der chirurgischen Präparation wurden Kontrollwerte der Hirndurchblutung, des regionalen pO₂ der Hirnoberfläche, der Durchmesser von Piagefäßen, des Herzminutenvolumens und anderer systemischer Parameter während einer Stabilisierungsphase von 60 Minuten gewonnen. Eine Messung von CBF, der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffspannung des Gehirns wurde anschließend alle 20 bzw. 30 Minuten durchgeführt. Blutabnahmen zur Kontrolle der Blutgase erfolgten alle 40 Minuten, zur Bestimmung des Hämatokrits alle 3 Stunden. Der arterielle Mitteldruck und der Atemwegsdruck wurden kontinuierlich gemessen. Eine schematische Darstellung erfolgt in Abb. 2, Protokolleinheiten der Versuchsgruppen zeigt Tab. 1.

Die Tiere wurden nach Ablauf der etwa vierstündigen Meßphase durch intravenöse Injektion von Kaliumchlorid getötet. Das Gehirn wurde schnellstmöglich entnommen und in einem

-70° C - Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die Bestimmung des spezifischen Gewichts des Hirngewebes erfolgte wie unten beschrieben.

Versuchsphasen	[min]	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	-120 bis -61	Kontrolle				
B	-60 bis -31				1 min Trauma	
C	-30 bis -1			30 min Schock		30 min Schock
	0		HDX	HDX	HDX	HDX
D	1 bis 60					
E	61 bis 120					

Tab. 1: Einzelheiten des Versuchsablaufs in den verschiedenen Versuchsgruppen.

3.2.8. Meßmethoden

3.2.8.1. Herzminutenvolumen

Nach Thorakotomie wurde ein den anatomischen Verhältnissen bei Kaninchen angepaßter, elektromagnetischer Flußkopf (Firma Hellige, Freiburg) mit einem Durchmesser von 5 mm um die Art. pulmonalis gelegt, um das Herzminutenvolumen zu messen.

3.2.8.2. Regionale zerebrale Durchblutung

1. Wasserstoffclearance: Zur Messung der regionalen zerebralen Durchblutung an fünf Stellen der kortikalen grauen Substanz, wurde die Wasserstoffclearance gemessen als Inertgasmethode, die sich im Prinzip an der N₂O-Clearance-Messung von Kety und Schmidt orientiert (Kety; 1951, Kety and Schmidt; 1945, Kety and Schmidt; 1948). Der Methode liegt das Prinzip der polarographischen Messung der Auswaschgeschwindigkeit der Wasserstoffkonzentration im Gewebe an einer polarisierten Platinelektrode zugrunde. Wasserstoff wird zur Aufsättigung dem Atemgas zugesetzt und verteilt sich aufgrund seiner hohen Löslichkeit rasch in allen Körpergeweben. Nach Beendigung der H₂-Zufuhr ist die Auswaschgeschwindigkeit des Gases aus dem Gewebe proportional zur lokalen Durchblutung. Platin der Elektrode katalysiert die Oxidation von Wasserstoffdimeren zu 2 Protonen und zwei Elektronen. Der dadurch, zwischen der Platinelektrode im Gehirn und einer Silber-Referenzelektrode im Muskel, erzeugte Strom ist bei einer angelegten Polarisationsspannung von 300 mV dem Wasserstoffgehalt des Hirngewebes linear proportional. Um eine Gewebstraumatisierung soweit wie möglich zu begrenzen und die Durchblutung regional, also in einem kleinen Gewebevolumen, messen zu können, mußten spezielle Elektroden konstruiert werden. Eine geeignete Elektrode besteht aus einem 75 µm dicken Platindraht, der außer seiner Spitze von einem Teflonmantel umgeben ist. Mehrere Schichten Cyanoacrylat (Sekundenkleber) bilden ein Gehäuse, in dem der Elektrodendraht an das zum Verstärker führende Kabel angeschlossen ist. Die freie Spitze der Elektrode ist 1,2 mm lang.

Nach Implantation der Elektroden in den Cortex wird eine einstündige Stabilisierungsphase abgewartet, bevor mit der Messung begonnen werden kann. Eine Messung wurde durch Zusatz von 3-7 % Wasserstoff zum Atemgasgemisch eingeleitet. Nach Aufsättigung des Gewebes wurde die H₂-Zufuhr abgeschaltet und die Auswaschphase des Gases registriert. Die kontinuierliche Aufzeichnung der gemessenen Spannung jeder einzelnen Elektrode erfolgte analog mit Hilfe eines Mehrkanalschreibers (Rikadenki, Japan) sowie digital über einen Analog/Digital-Wandler mit einem Computer (PC Amstrad). Die weitere Auswertung erfolgte anhand der elektronisch gespeicherten Daten, wobei der Vergleich mit den vom Schreiber registrierten Kurven die Elimination von Artefakten ermöglichte.

2. Laser-Doppler-Fluxmetrie: In einzelnen Versuchen wurde die regionale Hirndurchblutung nach Trauma und HDX-Infusion mit einem 2 mW Helium-Neon-Laser (Periflux PF3; Perimed, Inc., Stockholm, Schweden) bestimmt. Hierzu wurden zwei Trepanationsöffnungen angelegt, eine mit einem Durchmesser von 11 mm zur Applikation des Kältestempels sowie 8 mm weiter rostral ein Bohrloch, durch das mikroskopisch die Dura mater eröffnet und die Laserdoppler-Meßsonde (PF 302 needle probe, 0,45 mm Durchmesser) 0,5 mm vom Gehirnparenchym entfernt in Position gebracht werden konnte. Die Meßsonde wurde stereotaktisch platziert. Der größere Defekt wurde nach dem Trauma durch Reimplantation des Knochendeckels verschlossen. Das durch die Meßsonde emittierte monochromatische Licht penetrierte das Gewebe bis zu einer Tiefe von etwa 1 bis 1,5 mm. Dem Doppler-Prinzip zufolge, allerdings in einer anderen, höheren Wellenlänge, wird das Licht von bewegten Objekten, den roten Blutzellen, reflektiert (Phasenshift), was durch statische Körper nicht geschieht. Die reflektierten Lichtanteile (Phasenshift) werden gemeinsam mit Referenzlichtkomponenten durch eine optische Faser gesammelt und einer Photodiode zugeführt. Die dabei produzierte Spannung ist proportional dem Erythrozytenflux. Der

entsprechende Gewebezylinder hat ein Volumen von etwa 1 mm^3 (Nilsson, et al.; 1980, Stern; 1975). Der Erythrozytenflux ergibt sich aus dem Produkt von Erythrozytengeschwindigkeit (proportional zum Phasenshift) und der Erythrozytenkonzentration (proportional zur Intensität des reflektierten Lichts nach Phasenshift). Die Laser-Doppler Methode zur Messung des Erythrozytenfluxes eines Gewebes ist vielfach experimentell mit Methoden der quantitativen Hirndurchblutungsmessung verglichen und validiert worden [Dirnagl 1989, Eyre, 1988].

3.2.8.3. Sauerstoffpartialdruck im Kortex

Zur Messung des Hirnoberflächen-Gewebs- pO_2 wurde die Mehrdraht-Dortmund-Oberflächenelektrode (MDO) nach Kessler und Lübbers verwendet [Kessler and Lübbers 1964, Kessler and Lübbers, 1966]. Nach polarographischem Prinzip mißt diese Elektrode einen bei der Reduktion von Sauerstoff im Nanoampere-Bereich fließenden Strom zwischen der Oberfläche von Platindrähten (Kathode) und einer Referenzelektrode (Anode). Die Empfindlichkeit der Elektrode wird durch deren Oberfläche und die Spannung mit einer $12 \mu\text{m}$ dicken Cuprophan- und einer $12 \mu\text{m}$ dicken Teflonfolie bestimmt. Sie beträgt $0,6-1,4 \cdot 10^{-11} \text{ A/mmHg}$ [Spiegel, 1985]. Die 95 %-Ansprechzeit der Elektrode ist 4 Sekunden [Grunewald, 1971]. Zwischen den Platindrähten und der Referenzelektrode ist eine Polarisierungsspannung von -750 mV angelegt. Der Abstand der einzelnen Elektroden voneinander beträgt $300-600 \mu\text{m}$ [Kessler and Lübbers, 1966]. Die Verteilung der Drähte an der Oberfläche ist zufällig, eine schrittweise Drehung der aufliegenden Elektrode um ihre Längsachse erlaubt bei 20 Drehschritten die Messung des Sauerstoffpartialdruckes von $8 \times 20 = 160$ unterschiedlichen Messpunkten eines Areal der Hirnoberfläche von nur 2 mm Durchmesser. Das Gewebewolumen (catchment volume), in dem unter einem Platindraht der

pO₂ gemessen wird, entspricht einer Halbkugel eines Radius von 25 µm [Kessler, 1976] und einem Volumen von 0,001 mm³. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mit Hilfe eines PDP 11 Computers.

Vorbereitung der pO₂ Elektrode und Durchführung der Messung: Vor Beginn eines Versuchs wurde die Elektrodenoberfläche gereinigt, mit in 0,2 M Kaliumchlorid-Lösung [Kessler, 1986] getränkter Cuprophanfolie (Dicke 12 µm) bespannt, und anschließend mit einer 12 µm Teflonfolie überzogen. Durch die KCl-Lösung wurde stromleitender Kontakt zwischen den 8 Messelektroden und der ringförmigen Ag/AgCl-Referenzelektrode hergestellt. Nach dem Clark'schen Prinzip [Clark, 1953] liegen Platin- und Referenzelektrode gemeinsam unter einer Membran. Die Registrierung von Messwerten der Hirnoberfläche erfolgte nach einer Stabilisierungsphase von 60 Minuten, um Fehler durch Drift der Elektrode oder der Verstärker zu vermeiden. Der Elektrodendrift wurde mit Eichung der Elektroden durch stündliche Kontrollmessungen in 0 und 5 % Eichgas (37° C) kontrolliert. Bei einem Drift von mehr als fünf Prozent wurde die Messung abgebrochen und die Elektrode neu bezogen sowie geeicht. Um eine Kompression des Hirngewebes durch das Eigengewicht der Elektrode zu verhindern, wurde diese in einem Plattenspielerarm-ähnlichen Halter befestigt. Ein Gegengewicht erlaubte den Ausgleich des Elektrodengewichts. Das geringe Auflagegewicht und die bewegliche (kugelgelagerte) Aufhängung der Elektrode erlaubten, dass die Elektrode den puls- und atemsynchronen Bewegungen des freigelegten Gehirns folgen konnte, so dass eine Gewebekompression vermieden wurde. Messungen der Gaspartialdrucke in der dünnen Liquorschicht zwischen Gehirn und Ölschicht ergaben pO₂- und pCO₂-Werte wie im arteriellen Blut. Bei der Lokalisation der pO₂-Elektrode auf der Hirnoberfläche wurde vermieden auf oder in unmittelbarer Nähe von sichtbaren größeren Blutgefäßen zu messen. Der Abstand zwischen Sauerstoffelektrode und Kälteläsion betrug mehr als 5 mm. Eine vollständige Messung mit Drehung der Elektrode in 20 Stufen dauerte etwa 15 Minuten pro

Messort. Während einer Stunde konnten etwa drei Histogramme, von je 120-160 Messwerten aufgezeichnet werden.

3.2.8.4. Das spezifische Gewicht des Hirngewebes

Ein Percoll-Dichte-Gradient wurde zur Messung des spezifischen Gewichtes nach einer gravimetrischen Methode benutzt, wie von Tengvar et al. [Tengvar, 1982, Tengvar, 1983] als Alternative zum herkömmlichen Bromobenzol-Kerosin-Gradienten beschrieben ist. Percoll (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala Schweden) ist eine Suspension kolloidaler Silica-Partikel, die mit Polyvinylpyrrolidon beschichtet sind. Die Dichte beträgt $1,130 \pm 0,005$ g/ml, die Osmolarität ist kleiner als 20 mOsm/kg H₂O. Mit Hilfe eines Gradientenmischers (Gradient Mixer GM-1, Pharmacia, Uppsala Schweden) wird aus einer leichten (Percoll-freien) und einer schweren (Percoll-enthaltenden) Lösung ein linearer Dichtegradient in einem 500 ml Glaszylinder (34 cm hoch, 5 cm Durchmesser) hergestellt. Die Kalibrierung des Gradienten und Überprüfung seiner Linearität erfolgte durch farbige Glaskugeln (Scientific Glass, Bloomfield, NJ, USA) definierter spezifischer Dichte (1,06; 1,05; 1,045; 1,04; 1,03; 1,02). Die nach Versuchsende entnommenen und bei -70° C aufbewahrten Gehirne wurden zur Bestimmung des spezifischen Gewichtes zunächst für 30 Minuten in einen +4° C-Kühlschrank gelegt, was zu Erwärmung und Schneidbarkeit, aber nicht zum Auftauen des Gewebes führte. Dann wurde das Gehirn auf einer tiefgekühlten Schneidevorrichtung von frontal nach caudal in 8 koronare Scheiben von je 3-4 mm Dicke geschnitten (Abb. 3). Zur Vorbereitung der Messung wurde nur jeweils ein Schnitt zum Auftauen in eine +1° C kalte feuchte Kammer gelegt. Dort wurden mit einer Stanze Gewebsproben von 1,5 mm Durchmesser entnommen. Nach dem Ausstanzen wurde jede Probe in einer ebenfalls feuchten Kammer für 40 Sekunden auf +40° C erwärmt. Schließlich wurde die Probe vorsichtig an der

Oberfläche der Gradientensäule abgesetzt, und beim Absinken mit dem Auge verfolgt. Nach einer Minute ("flotation point") wurde die Position der Probe im Gradienten mit Hilfe einer Skala abgelesen [Nelson, 1971]. Von einem Gehirn wurde die spezifische Dichte von 120-160 Proben bestimmt, wodurch eine Aussage über die Ausdehnung des Hirnödems in verschiedenen Strukturen gemacht werden konnte.

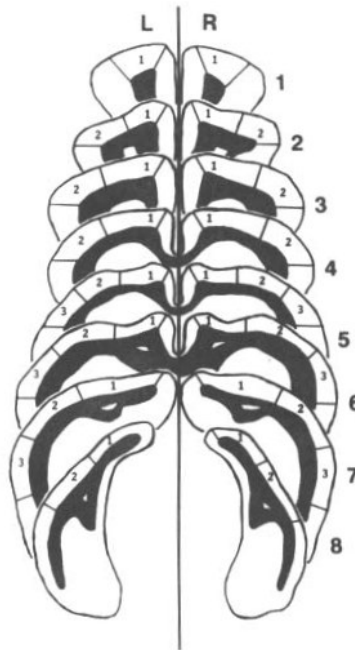


Abb. 3: Schema der koronaren Schnittführung durch das Gehirn zur Messung des regionalen spezifischen Gewichts.

3.2.8.5. Videomikroskopie

Arterielle und venöse Piagefäße wurden für die spätere online-Vermessung der Gefäßdurchmesser intravitalmikroskopisch aufgezeichnet. Hierzu wurde ein in Zusammenarbeit mit der Firma Leitz, München, konzipierter Meßplatz benutzt. Für die Messung der Gefäßdurchmesser wurde ein 10-fach-Objektiv, numerische Aperatur 0,22, verwendet. Die Hirnoberfläche konnte durch das Okular (Periplan, 10-fach, LEITZ)

betrachtet, über den Mikroskop-Tubus mit Hilfe einer Videokamera (C2400, Hamamatsu Photonics, Herrsching, FRG) aufgezeichnet und mit einem Videorecorder (VO-5850P, Sony, München, FRG) gespeichert werden. Von jedem Tier wurden zunächst 3 bis 4 Piagefäße mit einem Durchmesser von etwa 60 bis 80 μm im Zentralbereich der Trepanationsöffnung ausgewählt. Dem Versuchsprotokoll entsprechend wurden Video-Bilder aufgezeichnet und später auf einem Fernsehbildschirm (WV 5470, Panasonic, Hamburg, FRG) dargestellt, um die Gefäßdurchmesser online zu vermessen.

3.2.9. Statistik

Zur statistischen Analyse wurden der Kruskal-Wallis- sowie der Friedman-Test für unverbundene bzw. verbundene Stichproben mit nachfolgendem Paarvergleich nach Conover mit dem Basic-Computerprogramm von Theodorsson-Norheim [Theodorsson-Norheim, 1986] verwendet. Bei Paarvergleichen wurde der U-Test nach Mann-Whitney nach dem Statistikpaket CSS für IBM kompatible Computer angewendet. Unterschiede wurden als signifikant erachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war. In allen Abbildungen sind, wenn nicht anders bezeichnet, Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben.

3.3. Versuchsordnung II

In einer eigenen Versuchsgruppe mit 6 Versuchstieren wurde der Fragestellung nachgegangen, welchen Einfluß die Infusion von HDX auf den intrakraniellen Druck nach Kälteläsion und in Gegenwart einer intrakraniellen Raumforderung hat.

Narkose, Ventilation der Tiere und Präparation der Katheter, sowie die statistischen Methoden entsprachen denen von Versuchsanordnung I. Auf die Implantation eines elektromagnetischen Flußkopfes wurde verzichtet. Zur Messung des intrakraniellen Drucks war es notwendig, den Knochendefekt nach Induktion der Kälteläsion und Implantation der experimentellen Raumforderung durch einen Gummiballon wieder dicht zu verschließen (Abb. 4).

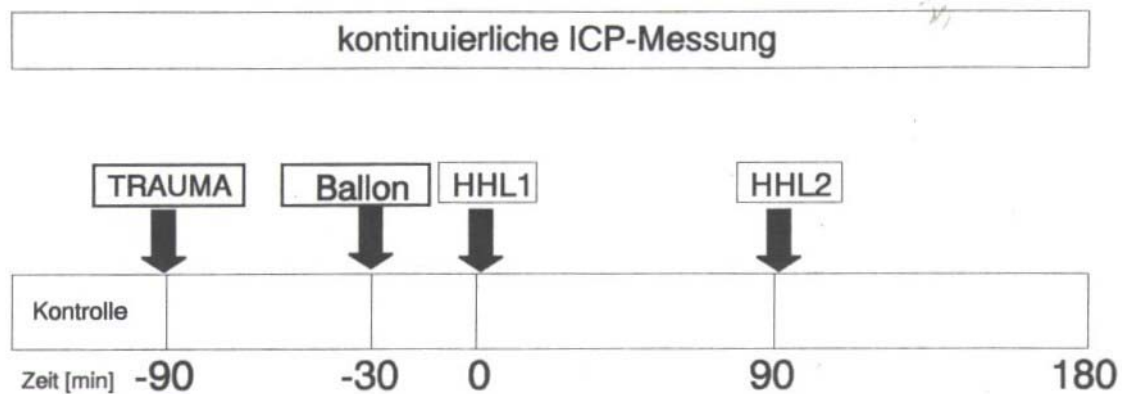


Abb.4: Versuchsprotokoll Versuchsanordnung II.

3.3.1. Intrakranielle Druckmessung

Über der rechten Hirnhemisphäre wurde ein Bohrloch mit einem Durchmesser von 3 mm angebracht. In die entstandene Öffnung konnte eine Hohlschraube (Firma Effenberger, München) eingedreht werden, wodurch eine Verbindung zum Epiduralraum hergestellt war und mit einem mit NaCl-gefüllten Katheter konnte über einen Druckaufnehmer mit Anschluß an einem Mehrkanalschreiber der ICP aufgezeichnet werden.

3.3.2. Schädeltrepanation, Kälteläsion und experimentelle Raumforderung

Über der linken Hirnhemisphäre wurde eine Trepanationsöffnung mit einem Durchmesser von etwa 12 mm angelegt. Die Dura blieb intakt. Nach Beendigung der Kontrollphase wurde unter stereotaktischer Steuerung ein mit flüssigem Stickstoff gekühlter Metallstempel mit einem Durchmesser von 10 mm der Hirnoberfläche druckfrei 2 Minuten aufgesetzt. Dies führte zu einer Vereisung des gesamten in der Trepanationsöffnung sichtbaren Kortexareals, 1 Minute später war dieser Bereich wieder aufgetaut. Daraufhin wurde die Spitze eines Fogarty Katheters mit einem maximalen Ballonvolumen von 1,5 ml etwa 10 mm weit in den Epiduralraum vorgeschoben. Anschließend wurde der Trepanationsdefekt mit dem entnommenen Knochendeckel abgedeckt und zusammen mit dem Fogarty-Katheter mit Dentalzement fixiert. Sechzig Minuten später wurde der Gummiballon schrittweise über einen Zeitraum von 30 Minuten mit isotoner Kochsalzlösung gefüllt, bis ein intrakranieller Druck von etwa 15 mmHg erreicht war.

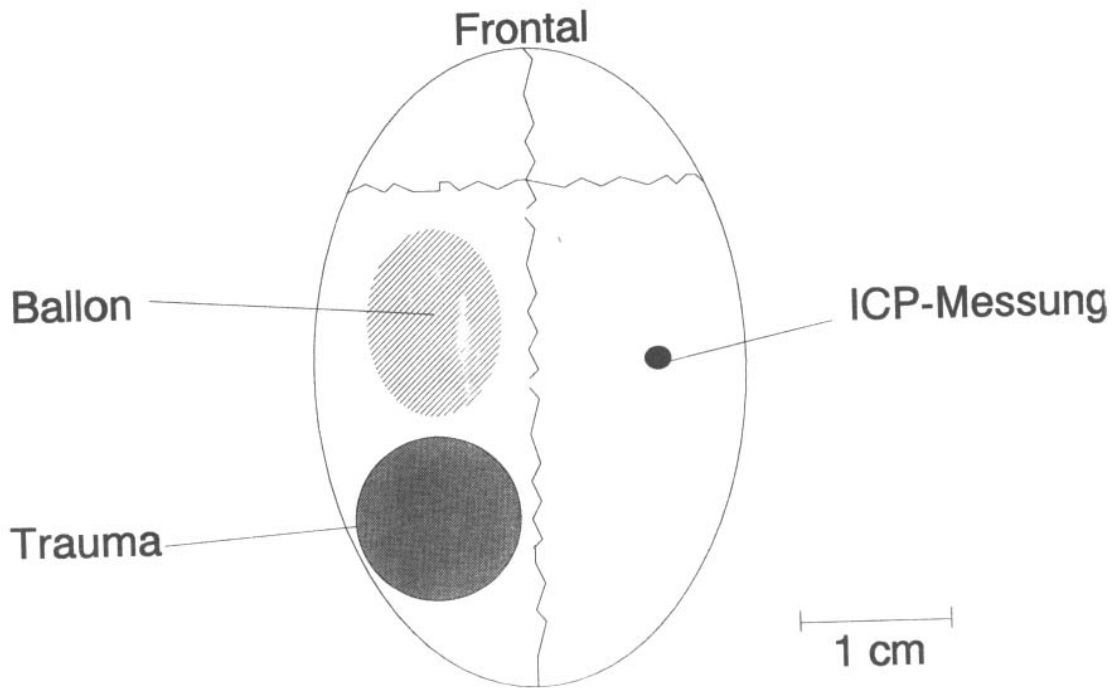


Abb. 5: Schädelpräparation in der Versuchsanordnung II. Der Ballon wurde von der Trepanationsöffnung aus vorsichtig in den Epiduralraum (schraffierter Bereich) vorgeschoben.

3.3.3. Versuchsprotokoll

Es wurden insgesamt 6 Versuchstiere für die Untersuchungen des intrakraniellen Drucks verwendet. Wie in der zuvor beschriebenen Versuchsanordnung wurde der Zeitpunkt der HDX-Infusion „t = 0“ benannt. Nach Beendigung der chirurgischen Präparation folgte eine Kontrollphase von 30 Minuten. Nach Induktion der Kälteläsion wurde der nicht gefüllte Gummiballon eingeführt und 60 Minuten später langsam aufgefühlt. Über 20 Minuten wurde das Ballon-Volumen schrittweise erhöht, bis ein intrakranieller Druck von 16 mmHg erreicht war. In den anschließenden zehn Minuten wurde der intrakranielle Druck beobachtet und gegebenenfalls durch Nachfüllen von Flüssigkeit auf 15 mmHg eingestellt. Anschließend erhielten die Versuchstiere einen Bolus von 4 ml/kg KG HDX innerhalb von 2 Minuten über eine Ohrvene. Die Infusion von HDX wurde in gleicher Dosierung 90 Minuten später

wiederholt. Drei Stunden nach der ersten HDX-Infusion wurden die Tiere durch Injektion eines KCl-Bolus getötet. Das Gehirn wurde vorsichtig entnommen und makroskopisch auf eventuelle sub- oder epidurale Blutungen, sowie auf intraparenchymale Einblutungen hin untersucht.

4. Ergebnisse

4.1. Systemische Parameter

4.1.1. Arterieller Mitteldruck

Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion induziert. In Versuchsphase C folgte in den Gruppen III und V der Schock. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II-V (siehe auch Tab. 1).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	89±2	80±4	83±4	87±3	88±4
B	87±5	79±5	82±5	85±3	85±5
C	87±5	80±5	40±0 S	86±2	41±1 S
D 1	87±5	86±3	72±3 ss	92±3	67±2 S
D 60	92±6	82±3	55±5 S	87±3	58±4 S
E	89±6	79±4	53±5 S	85±3	58±5 S

Tab. 2: MAP(mmHg). s = p < 0,05 (vs. "A"); ss = p < 0,01; S = p < 0,001.

In der Kontrollphase (A) gab es zwischen den einzelnen Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede, der MAP lag zwischen 80±4 und 89±2 mmHg. In der Kontrollgruppe (Gruppe I) blieb der MAP während des gesamten Versuchs in einem Bereich von 87±5 bis 92±6 mmHg. Die Infusion von HDX führte bei den Tieren beider Schockgruppen zu einem hochsignifikanten Anstieg, jedoch ohne die Kontrollphase A zu erreichen. Im weiteren

Versuchsverlauf fiel der Blutdruck wieder auf 53 ± 3 (Gruppe III) bzw. 58 ± 5 mmHg (Gruppe V). Das Trauma des Gehirns hatte hingegen keinen Einfluß auf den Blutdruck (s. Tab. 2).

4.1.2. Herzminutenvolumen

In der Kontrollphase der verschiedenen Versuchsgruppen (Phase A) wurde ein Herzminutenvolumen von 82 ± 9 bis 94 ± 9 ml/kg/min. gefunden. Diese Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In Gruppe I blieb das HMV konstant in einem Bereich von 91 ± 10 bis 95 ± 7 ml/kg/Minute. Die Infusion von HDX führte bei den Tieren von Gruppe II zu einem hochsignifikanten, jedoch vorübergehenden Anstieg des HMV von 81 ± 11 auf 137 ± 13 ml/kg/Minute. In der Schockphase kam es bei den Tieren der Gruppen III und V zu einem HMV-Abfall um etwa 55ml/kg/Minute. Die Bolusinfusion von HDX resultierte in einer vollständigen, länger als 60 Minuten anhaltenden Normalisierung. Das Trauma hatte keinen Einfluß auf das HMV (s. Tab. 3).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	94 ± 9	82 ± 9	83 ± 7	88 ± 7	84 ± 7
B	91 ± 10	83 ± 11	84 ± 6	79 ± 10	82 ± 9
C	91 ± 8	81 ± 11	29 ± 5 S	80 ± 10	26 ± 6 S
D 1	95 ± 7	137 ± 13 S	85 ± 13	133 ± 4 S	88 ± 7
D 60	93 ± 8	93 ± 14 s	80 ± 6	97 ± 8 s	76 ± 9
E	93 ± 6	89 ± 12	69 ± 5 s	88 ± 9	72 ± 8 ss

Tab. 3: Herzminutenvolumen. s = $p < 0,05$ (vs. "A"); ss = $p < 0,01$; S = $p < 0,001$.

Das Herzminutenvolumen (ml/min/kg), wurde mit einem elektromagnetischen Flusskopf um die art. Pulmonalis gemessen. Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion des Gehirns induziert. In Versuchsphase C wurde in den Gruppen III und V ein hämorrhagischer Schock durch Aderlaß induziert. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (siehe auch Tab.1).

4.1.3. Arterielle Blutgase (paO₂ und paCO₂)

Der arterielle CO₂-Partialdruck wurde bei den Tieren ohne hämorrhagischen Schock über die gesamte Versuchszeit hinweg durch Anpassung der Respirationsfrequenz und des Atemzeitvolumens in einem Bereich von 32 bis 36 mmHg eingeregelt. In der Schockphase kam es zu einem signifikanten Abfall des pCO₂ um etwa 10 mmHg, was sich jedoch nach Infusion von HDX wieder normalisierte (s. Tab. 4).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
paCO ₂ [mmHg]	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	32 ± 1	33 ± 1	35 ± 1	36 ± 1	34 ± 0
B	32 ± 1	34 ± 1	33 ± 1 s	35 ± 2	38 ± 3
C	34 ± 1	34 ± 1	25 ± 1 S	34 ± 2	25 ± 1 ss
D	31 ± 1	35 ± 2	34 ± 2	33 ± 1	36 ± 3
E	33 ± 1	36 ± 2	31 ± 1 ss	32 ± 1	32 ± 1

Tab. 4: Arterieller CO₂-Partialdruck (mmHg). s = p < 0,05 (vs. "A"); ss = p < 0,01; S = p < 0,001. Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion des Gehirns induziert. In Versuchsphase C folgte bei den Tieren von Gruppen III und V die Induktion eines hämorrhagischen Schocks. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (siehe auch Tab.1).

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (s. Tab. 5) lag zu Versuchsbeginn bei allen Tieren auf einem Niveau von 105±6 bis 118±4 mmHg . In der Kontrollgruppe (Gruppe I) blieb der p_aO₂ konstant in diesem Bereich. Signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert wurden in Gruppe II nach HDX-Infusion beobachtet (vorübergehender Abfall auf 96±11 mmHg), sowie nach Schock in Gruppe III (signifikanter Anstieg des p_aO₂ von 117±6 auf 127±13 mmHg), bzw. nach Kälteläsion des Gehirns in Gruppe IV (signifikanter Anstieg von

105±6 auf 122±5 mmHg). Nach Kälteläsion und Schock in Gruppe V ergab sich ein Abfall des p_aO_2 von 118±4 auf 114±8 mmHg. Bis zum Versuchsende hatten sich diese Werte wieder normalisiert.

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	115 ± 5	114 ± 8	117 ± 6	105 ± 6	118 ± 4
B	115 ± 4	109 ± 11	128 ± 13 s	122 ± 5 S	114 ± 8 s
C	117 ± 6	107 ± 9	136 ± 4 S	128 ± 4 S	132 ± 8 ss
D	114 ± 6	96 ± 11ss	124 ± 15	127 ± 5 S	110 ± 12 s
E	107 ± 8	108 ± 12	127 ± 13	113 ± 4 s	111 ± 4

Tab. 5: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg). s = $p < 0,05$ (vs. "A"); ss = $p < 0,01$; S = $p < 0,001$.
 Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde bei den Tieren der Gruppen IV und V eine Kälteläsion des Gehirns induziert. In Versuchsphase C folgte in den Gruppen III und V der Schock. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (siehe auch Tab.1).

4.1.4. Hämatokrit

Zu Versuchsbeginn gab es zwischen den Versuchsgruppen (Phase A) und innerhalb der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Erwartungsgemäß führte die Infusion von HDX zu einer signifikanten Erniedrigung des Hämatokrit (bestimmt mittels Mikrozentrifuge) bei den Tieren dieser Gruppen. Der Abfall betrug jeweils etwa 10 % gegenüber dem Wert vor HDX-Gabe. Ein ähnlicher Abfall des Hämatokrit wurde in den Gruppen III und V bereits in der Schockphase beobachtet. Zum Versuchsende kam es in keiner Gruppe zu einer Normalisierung dieses Parameters (s. Tab. 6).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	35±1	37±1	37±1	38±1	38±1
B	34±4	37±1	36±2	40±1	38±1
C	34±4	37±1	28±1 ss	38±1	28±1 S
D 1	35±1	27±1 S	18±2 S	28±1 S	16±1 S
D 60	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
E	35±1	33±1 S	21±2 S	34±2 S	20±1 S

Tab. 6: Arterieller Hämatokrit (%). Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion induziert. In Versuchsphase C folgte in den Gruppen III und V der Schock. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (siehe auch Tab.1). s = p < 0,05 (vs. "A"); ss = p < 0,01; S = p < 0.001; n.g. = nicht gemessen;

4.1.5. Natriumkonzentration im Plasma

Zu Versuchsbeginn (Phase A) war die Natriumkonzentration, gemessen per Flammfotometrie, im Plasma der Tiere von allen Gruppen in einem Bereich von 138±3 bis 140±3 mmol/l. In Gruppe I haben sich während des Versuchsverlaufs keine signifikanten Veränderungen ergeben. Die Infusion von HDX hingegen führte bei allen Tieren zu einem hochsignifikanten Anstieg um 35 bis 50 mmol/l. Gegen Versuchsende jedoch hatten sich die Werte der Natriumkonzentration im Plasma der Tiere von Gruppe IV + V wieder normalisiert, während sie in den Gruppen II + III bei ±150 mmol/L erhöht blieben (s. Tab. 7).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	140±3	140±2	138±3	140±2	139±2
B	142±2	142±3	137±4	138±3	137±2
C	143±3	137±2	143±2 s	129±8 s	134±3 s
D 1	143±1	173±10 S	179±6 ss	179±19 S	182±11 s
D 60	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
E	144±3	151±2 S	150±4	142±5	140±5

Tab. 7: Plasmanatrium (mmol/l). Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion induziert. In Versuchsphase C folgte in den Gruppen III und V der Schock. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (s. auch Tab.1). s = $p < 0,05$ (vs. "A") ss = $p < 0,01$ S = $p < 0,001$; n.g. = nicht gemessen;

4.1.6. Kolloidosmotischer Druck

Der kolloidosmotische Druck wurde mittels Membrankolloidometrie unter Verwendung eines Kolloidometers der Firma Knauer bestimmt. Zu Versuchsbeginn (Phase A) gab es zwischen den einzelnen Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede, gleiches gilt für die im Versuchsverlauf von den Tieren der Gruppe I gefundenen Werte. Die Infusion von HDX führte bei allen Tieren außer in Gruppe V zu einem signifikanten Anstieg des kolloidosmotischen Druckes. In der Schockphase fiel der KOD bei diesen Tieren (Gruppe III und V) um jeweils 5 mmHg, wurde jedoch durch HDX wieder normalisiert, bzw. (Gruppe III) über den Kontrollwert hinaus erhöht. Diese Erholung war jedoch nur vorübergehender Natur, am Versuchsende fiel der KOD wieder auf das in der Schockphase gefundene Minimum ab (Gruppe III und V) (s. Tab. 8).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	16±1	15±0.5	15±1	16±1	17±0.7
B	17±0.5	15±0.3	15±0.5	16±1	17±1
C	17±0.5	15±0.4	11±1 S	16±1	12±0.4 S
D 1	16±0.2	17±0.5 ss	17±1 ss	18±0.5 ss	16±1
D 60	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
E	16±0.4	15±0.8	12±0.3 ss	17±0.5 s	12±0.4 S

Tab. 8: Kolloidosmotischer Druck (mmHg). Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase in allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in den Gruppen IV und V die Kälteläsion induziert. In Versuchsphase C folgte in den Gruppen III und V der Schock. Phase D1 entsprach dem Zeitraum eine Minute nach HDX Infusion in den Gruppen II - V (siehe auch Tab.1). s = $p < 0,05$ (vs. "A"); ss = $p < 0,01$; S = $p < 0,001$; n.g. = nicht gemessen;

4.1.7. Blutvolumen im Schock

Den Tieren der Gruppe III musste in Mittel $21 \pm 1,7$ ml Blut/kg KG abgezogen werden, um den Blutdruck auf 40 mmHg zu senken. In Versuchsgruppe V lag dieser Wert bei $19 \pm 1,6$ ml/kg KG. Dies entsprach 30 % bzw. 27 % des gesamten Blutvolumens (7 % des Körpergewichts). Es wurden 4 ml/kg KG HDX in den Gruppen III und V infundiert, also jeweils 13 ml, was 19 bzw. 21 %, der entzogenen Blutmenge entspricht.

	Gruppe III (Schock & HDX)	Gruppe V (Trauma & Schock & HDX)
Blutvolumen: [ml/kg KG] \pm SEM	$21 \pm 1,7$	$19 \pm 1,6$
% Gesamtblutvolumen	30%	27%
Körpergewicht	$3,24 \pm 0,2$ kg	$3,23 \pm 0,3$ kg
rechnerisch bestimmtes Blutvolumen	227 ml	226 ml
HDX Injektion	13 ml	13 ml
% entnommenes Blutvolumen als HDX reinfundiert	19%	21%

Tab.9: Menge des für den Schock abgezogenen Blutvolumens, prozentualer Anteil des abgezogenen Blutvolumens am gesamten Blutvolumen und das Verhältnis zwischen dem abgezogenen und dem als HDX reinfundierten Volumen.

4.2. Regionale Hirndurchblutung

Folgende zerebrale Parameter wurden gemessen: die regionale Durchblutung, der Sauerstoffpartialdruck der Hirnoberfläche, das spezifische Gewicht von Hirngewebe als Maß des Wassergehalts des Gehirns, sowie der Durchmesser von Pia-Arteriolen und -Venolen. Außerdem wurde bei einzelnen Tieren 90 Minuten nach Induktion der Kälteläsion HDX injiziert und mit einer Laserdopplersonde die regionale zerebrale Durchblutung in einem Gewebevolumen von etwa 1 mm^3 gemessen.

4.2.1. Regionale zerebrale Durchblutung

Die rCBF wurde in vier verschiedenen Entfernungen zur Läsion ipsilateral (1 mm = Läsion, 5 mm = nah, 9 mm = Mitte, 13 mm = Fern) und in der kontralateralen Hemisphäre gemessen. Unter Kontrollbedingungen war die regionale zerebrale Durchblutung von allen Tieren der verschiedenen Gruppen in allen Regionen nah und fern vom (späteren) Fokus zwischen 39 ± 5 und $55 \pm 6 \text{ ml/100g/Minute}$ (s. Tab. 10). Die gefundenen Werte der Hirndurchblutung der Tiere der verschiedenen Versuchsgruppen unterschieden sich in Phase A bei gleicher Entfernung vom Fokus nicht voneinander. In der kontralateralen Hemisphäre war die regionale Durchblutung unter Kontrollbedingungen etwas niedriger, zwischen 33 ± 2 und $40 \pm 4 \text{ ml/100g/Minute}$ (s. Tab. 11).

Kontrollgruppe (Gruppe D): In der okzipitalen Hirnrinde kam es im Versuchsverlauf zu einem geringen, vom Versuchsende abgesehen, nicht-signifikanten Anstieg der Hirndurchblutung. In der frontalen Hirnrinde hingegen kam es schon früh zu einem signifikanten Anstieg von 47 ± 5 bzw. $46 \pm 4 \text{ ml/100g/Minute}$ auf $55 \pm 4 \text{ ml/100g/Minute}$ am Versuchsende.

Gruppe II (nur HDX): Ein ähnlicher Verlauf der regionalen Hirndurchblutung der Kontrollgruppe war auch in Gruppe I zu beobachten. In den vier Meßbereichen war sie zu allen Versuchszeiten zwischen 47 ± 4 und 59 ± 7 ml/100g/Minute. Nur äusserst frontal wurde 60 Minuten nach Meßbeginn eine signifikante Steigerung von 47 ± 4 auf maximal 59 ± 7 ml/100g/Minute beobachtet.

Gruppe III (Schock & HDX): In allen Hirnregionen (außer "Mitte") wurde schon in der Schockphase ein signifikanter Anstieg der Durchblutung um 5-8 ml/100g/Minute beobachtet. Nach Infusion von HDX kam es auch in beiden okzipitalen Hirnrindenarealen zu einem langsamen, jedoch stetigen Anstieg.

Gruppe IV (Trauma & HDX): 1 mm und 9 mm von der Läsion entfernt blieb die Durchblutung im Versuchsverlauf nahezu unverändert bei 40 ± 7 und 46 ± 8 ml/100g/Minute bzw. 54 ± 2 und 59 ± 4 ml/100g/Minute. Läsionsnah (= 5 mm) kam es zu einem vorübergehenden, signifikanten Anstieg nach Trauma von 44 ± 6 auf 55 ± 9 ml/100g/Minute. Frontal stieg sie nach der Kälteläsion von 39 ± 5 auf 53 ± 7 ml/100g/Minute an und blieb im weiteren Versuchsverlauf in diesem Bereich.

Gruppe V (Trauma & Schock & HDX): Bei den Tieren der Versuchsgruppe mit Kälteläsion und hämorrhagischem Schock war in allen Hirnarealen nach Trauma ein hochsignifikanter, jedoch heterogener Anstieg der Durchblutung um 17 bis 74 ml/100g/Minute zu beobachten. In der anschließenden Schockphase hingegen sank die Durchblutung in allen Meßbereichen auf Werte ab, die sich von den Kontrollwerten nicht unterschieden; die frontale Hirnrinde war hier allerdings eine Ausnahme. Die Infusion von HDX führte nur in der okzipitalen Hirnrinde zu einem signifikanten Anstieg der Durchblutung von 44 ± 4 auf 56 ± 7 ml/100g/Minute.

Kontralaterale Hemisphäre: Die Ausgangswerte der Durchblutung waren in der Hirnrinde der kontralateralen Hemisphäre mit Werten von 33 ± 2 bis 40 ± 4 ml/100g/Minute niedriger als in der exponierten Hemisphäre. In keiner Versuchsphase wurden in den verschiedenen Versuchsgruppen signifikante Unterschiede gefunden. Allerdings war auch hier eine Tendenz zu einer höheren Durchblutung im weiteren Versuchsablauf sichtbar, obwohl in keiner der Versuchsgruppen signifikante Veränderungen auftraten. Auch die fokale Läsion der gegenüberliegenden Hemisphäre hatte keine Auswirkungen. In der Schockphase allerdings stieg die regionale Durchblutung in Gruppe III von 37 ± 3 auf 44 ± 5 (nicht signifikant), in Gruppe V (signifikant) von 38 ± 3 auf 49 ± 5 ml/100g/ Minute an.

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Okzipital (1 mm)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	45 ± 6	50 ± 5	43 ± 5	40 ± 7	40 ± 4
B	44 ± 5	47 ± 4	47 ± 5	40 ± 7	57 ± 8 ss
C	48 ± 4	50 ± 6	51 ± 3 s	44 ± 10	44 ± 4
D-10'	51 ± 5	53 ± 7	50 ± 5 ss	45 ± 12	56 ± 7 ss
D-60'	45 ± 4	51 ± 5	52 ± 6 ss	44 ± 8	50 ± 8 s
E	52 ± 5 ss	51 ± 5	56 ± 6 S	46 ± 8	47 ± 6
Nah (5 mm)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	45 ± 3	55 ± 6	42 ± 4	44 ± 6	46 ± 3
B	43 ± 2	49 ± 3	45 ± 3	55 ± 9 s	99 ± 13 S
C	48 ± 3	54 ± 6	50 ± 4 s	55 ± 12 s	48 ± 4
D-10'	48 ± 4	55 ± 4	49 ± 3 s	48 ± 8	50 ± 4
D-60'	50 ± 3	55 ± 4	48 ± 4	51 ± 7	59 ± 7 ss
E	50 ± 4	55 ± 4	52 ± 5 ss	51 ± 9	55 ± 3

Mitte (9 mm)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	47 ± 5	53 ± 3	46 ± 5	54 ± 2	54 ± 4
B	49 ± 5	53 ± 3	49 ± 5	56 ± 3	95 ± 10 S
C	53 ± 4 ss	56 ± 5	47 ± 3	58 ± 4	55 ± 9
D-10'	53 ± 4 ss	58 ± 6	58 ± 4 ss	58 ± 4	60 ± 4
D-60'	50 ± 4	58 ± 6	54 ± 4 ss	58 ± 3	64 ± 4 ss
E	55 ± 4 ss	56 ± 5	57 ± 5 ss	59 ± 4	62 ± 4 ss
Frontal (13 mm)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	46 ± 4	47 ± 4	45 ± 4	39 ± 5	47 ± 4
B	48 ± 4	50 ± 4	50 ± 4	53 ± 7 S	121 ± 9 S
C	52 ± 4 ss	54 ± 6 s	50 ± 3 s	48 ± 6 ss	65 ± 14 S
D-10'	54 ± 5 S	59 ± 7 ss	61 ± 4 S	50 ± 7 ss	58 ± 9 ss
D-60'	52 ± 4 s	59 ± 7 ss	59 ± 4 S	49 ± 5 ss	68 ± 11 S
E	55 ± 4 ss	57 ± 7 ss	63 ± 5 S	50 ± 6 ss	63 ± 6 S

Tab.10: Regionale zerebrale Durchblutung (ml/100g/Minute) in verschiedenen Entfernungen (in mm) vom Kältetrauma auf der ipsilateralen Hemisphäre.

Kontralateral	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	34 ± 3	39 ± 3	33 ± 2	40 ± 4	35 ± 2
B	34 ± 2	42 ± 1	37 ± 3	42 ± 4	38 ± 3
C	37 ± 3 s	47 ± 3 s	44 ± 5	46 ± 4	49 ± 5 ss
D-10'	40 ± 2 ss	50 ± 4 ss	47 ± 4 ss	49 ± 5 s	65 ± 9 ss
D-60'	39 ± 2 s	50 ± 4 S	44 ± 5 ss	51 ± 6 ss	55 ± 8 ss
E	40 ± 3 ss	51 ± 5 S	51 ± 6 ss	50 ± 7 ss	50 ± 4 s

Tab.11: Regionale zerebrale Durchblutung (ml/100g/Minute) in der kontralateralen, nicht traumatisierten Hemisphäre. D-10'; 10 Minuten nach HDX-Infusion, D-60'; 60 Minuten nach HDX-Infusion.

4.2.2. Untersuchungen mit Laser-Doppler Fluxmetrie

Aufgrund der vasomotorischen Reaktionen nach Trauma bzw. Schock und nach Infusion von HDX (s.u.) stellte sich die Frage, ob es auch zu Veränderungen der zerebralen Durchblutung gekommen war. Die quantitative Messung der rCBF mit Hilfe der Wasserstoff-Clearance hat eine zeitliche Auflösung von 10 bis 15 Minuten. Damit ist es nicht möglich, die akute Reaktion der Durchblutung zu erfassen. Die Durchblutungsmessung mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxmetrie hingegen eignet sich, auch akute Veränderungen zu erfassen. Bei Kaninchen wurde eine Kälteläsion der Hirnrinde induziert und 90 Minuten später ein einmaliger HDX-Bolus über eine Ohrvene injiziert. Unter Kontrollbedingungen lag das Lasersignal (ipsilaterale Hemisphäre) eines repräsentativen Experiments bei 16 Einheiten. Nach Trauma wurde eine deutliche Hyperämie beobachtet, die ihr Maximum nach 60 Minuten erreicht hatte. Innerhalb der nächsten 30 Minuten wurden wieder Ausgangswerte erreicht. Nach Infusion von HDX kam es zu einem raschen, jedoch kurzen Anstieg von 17 auf 40 Einheiten. Innerhalb von wenigen Minuten sank die Durchblutung auf ihr Ausgangsniveau zurück (s. Abb. 6).

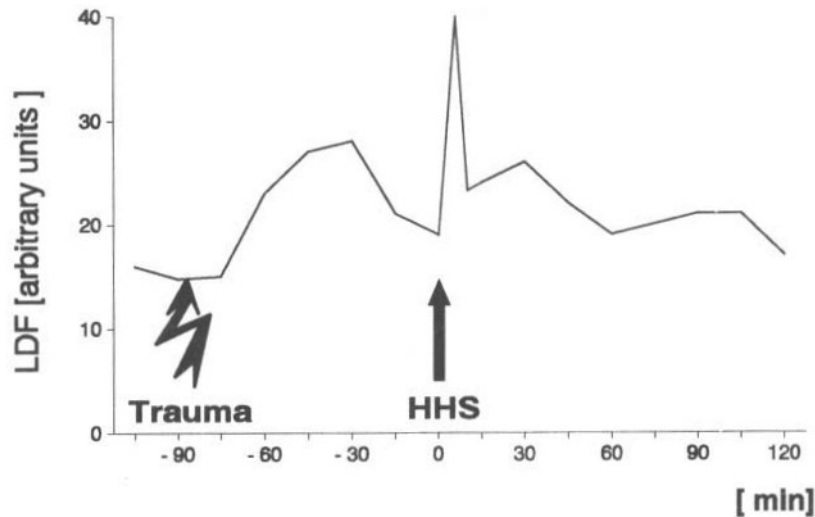


Abb. 6: Reaktion der regionalen zerebralen Durchblutung auf Induktion der Kälteläsion und Infusion von HDX. Die Messungen wurden mit der Laser-Doppler Methode über der traumatisierten Hemisphäre 1-1,5 cm von der Läsion entfernt durchgeführt.

4.2.3. Sauerstoffpartialdruck der Hirnoberfläche

Die Darstellung der pO₂-Werte der Hirnrinde erfolgt als Summenhistogramm aus jeweils 1.000 bis 2.100 Einzelmeßwerten. Als hypoxisch wurden pO₂-Werte < 5 mmHg definiert.

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	8	9	8	9	11
B	5	7	4	4	10
C	4	6	11	5	16
D	5	2	6	6	12
E	2	0	2	6	8

Tab.12: Prozentualer Anteil von Sauerstoffpartialdrucken < 5 mmHg (Hypoxie) (Mehdraht-Dortmund-Oberflächenelektrode), Kaninchenkortex.

Versuchsphase A entspricht der Kontrollphase aller Gruppen. In Versuchsphase B wurde bei Gruppe IV und V die Kälteläsion des Gehirns induziert. In der Versuchsphase C folgte in Gruppe III und V ein hämorrhagischer Schock. Phase D1 entspricht der Zeit eine Minute nach HDX-Infusion in Gruppe II - V (siehe auch Tab. 1).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Versuchsphasen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	21	18	25	21	21
B	23	22	29	29	25
C	23	21	25	25	20
D	22	27	25	29	20
E	27	29	27	29	25

Tab.13: pO₂-Median [mmHg] der jeweiligen Histogramme. Versuchsphase A entspricht der Kontrollphase von allen Gruppen. In Versuchsphase B wurde in Gruppen IV und V eine Kälteläsion induziert. In Versuchsphase C erfolgt in Gruppe III und V ein hämorrhagischer Schock (siehe auch Tab. 1).

Unter Kontrollbedingungen waren die pO₂-Summenhistogramme der Hirnrinde der Tiere aller fünf Versuchsgruppen sehr ähnlich. Unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen werden solche Histogramme in Form einer linksschiefen Glockenkurve auch von anderen Autoren gefunden. Die Mediane lagen zwischen 18 und 25 mmHg, die Häufigkeit von hypoxischen Werten < 5 mmHg war 8 bis maximal 11 %.

Gruppe I (Kontrolle): Die Kontur der linksschiefen Glockenkurve blieb im Versuchsverlauf erhalten, auch wenn eine zunehmende Rechtsverschiebung erkennbar wurde, die zum Zeitpunkt „120 min“ am stärksten ausgeprägt war. Der pO_2 -Median stieg von 22 auf 27 mmHg an, die Häufigkeit hypoxischer Werte fiel um mehr als die Hälfte, z. B. auf 2 % ab, während der Anteil von pO_2 -Werten > 50 mmHg zunahm (s. Abb. 7).

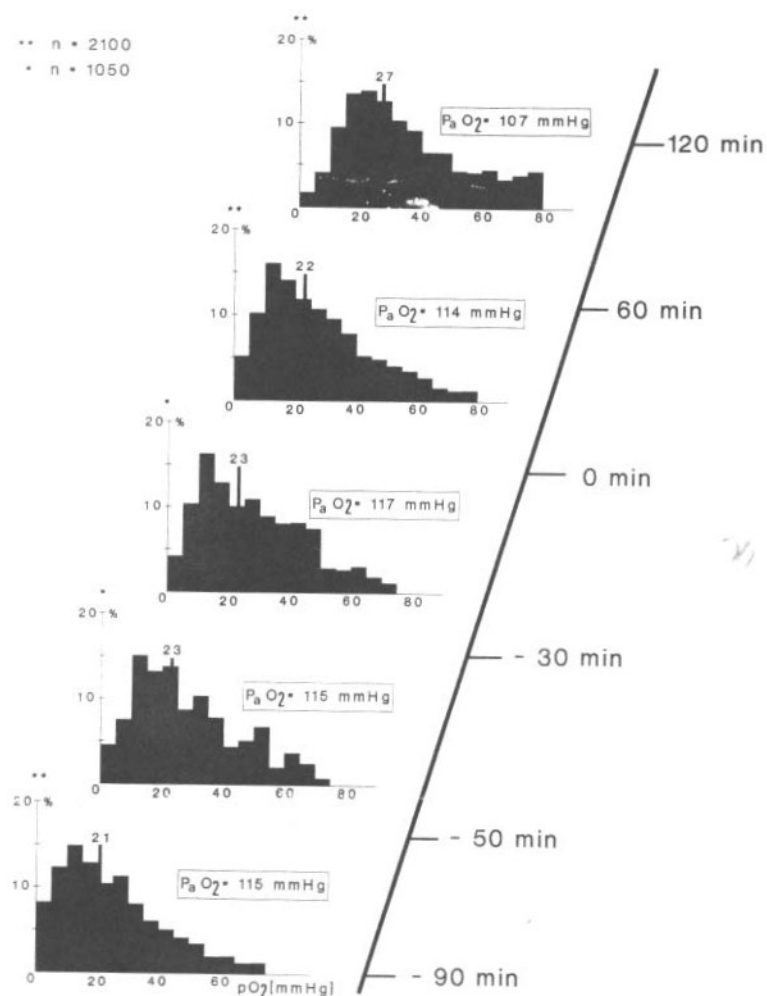


Abb. 7: Sauerstoffpartialdrucke des Gehirns: Summenhistogramme der Versuchsgruppe I (Kontrolle).

Gruppe II (nur HDX): pO_2 -Median, Häufigkeit hypoxischer Meßwerte und Histogrammkontur entsprechen der Kontrollgruppe. Die in dieser Gruppe beobachtete Verschiebung des Summenhistogramms nach rechts setzte nach Infusion von HDX ein. Der Median stieg von 21 auf 27 mmHg, die Häufigkeit hypoxischer Meßwerte nahm um zwei Drittel auf 2 % ab, gegen Versuchsende nahm das Histogramm eine etwa symmetrische Kontur an.

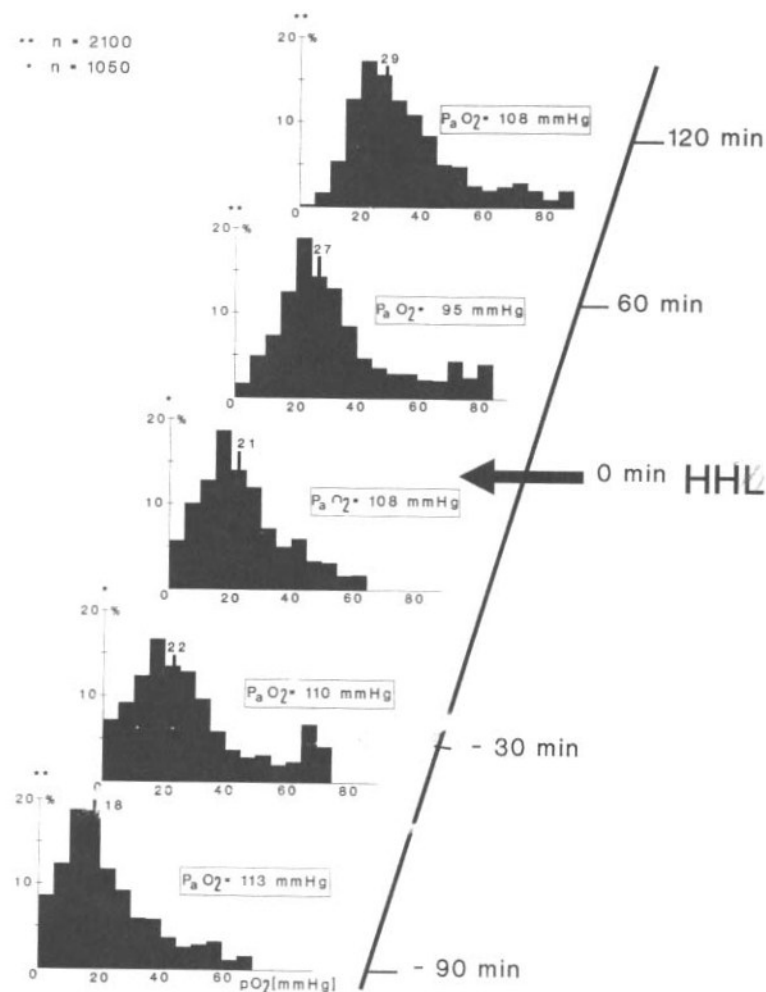


Abb. 8: Sauerstoffpartialdruck-Summenhistogramme der Versuchsgruppe II (nur HDX).

Gruppe III (Schock & HDX): In der Schockphase kam es in dieser Gruppe zu ausgeprägten Veränderungen des pO_2 -Summenhistogramms der Hirnrinde. Der Median sank auf 25 mmHg

ab und die Häufigkeit hypoxischer Meßwerte verdreifachte sich auf fast 12 %. Die linksschiefe Glockenkontur ging verloren, das Histogramm nahm ein blockförmiges Aussehen an. Nach HDX-Infusion normalisierte sich dieser Befund weitgehend, am Versuchsende war der pO_2 -Median knapp oberhalb des Ausgangswertes bei 27 mmHg, mit 2,5 % hypoxischen Werten (s. Abb. 9).

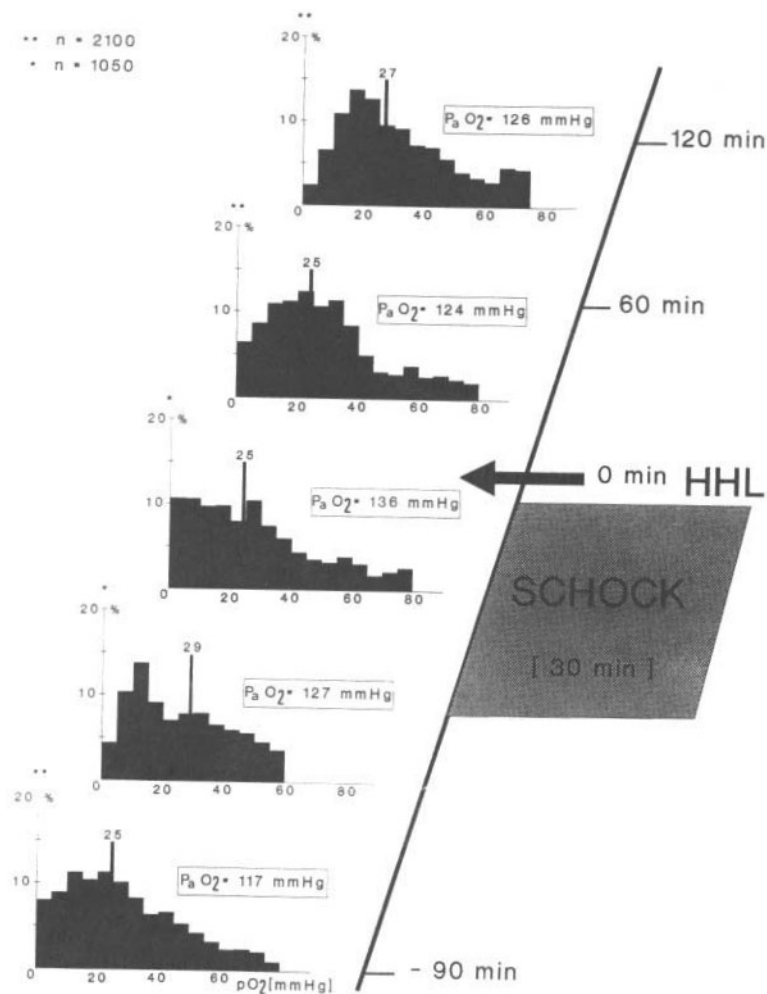


Abb. 9: Sauerstoffpartialdruck-Summenhistogramm der Versuchsgruppe III (Schock & HDX).

Gruppe IV (Trauma & HDX): Die Kälteläsion des Gehirns ging mit einer Rechtsverschiebung des Medians von 21 auf 29 mmHg einher, und einer Halbierung der hypoxischen Werte auf 4 %. Noch vor der Infusion von HDX kam es jedoch zu einer

Normalisierung dieser Werte. Der Median sank auf 25 mmHg, die Häufigkeit hypoxischer Werte nahm auf fast 5 % zu, während die Häufigkeit von pO₂-Werten > 50 mmHg abgenommen hatte. Die Gabe von HDX resultierte in einer anhaltenden Erhöhung des Medians auf 29 mmHg, allerdings bei einer weiteren wenn auch geringfügigen Zunahme der Hypoxiewerte auf 6 % und Verbreiterung mit Rechtsbetonung des pO₂-Histogramms (s. Abb. 10).

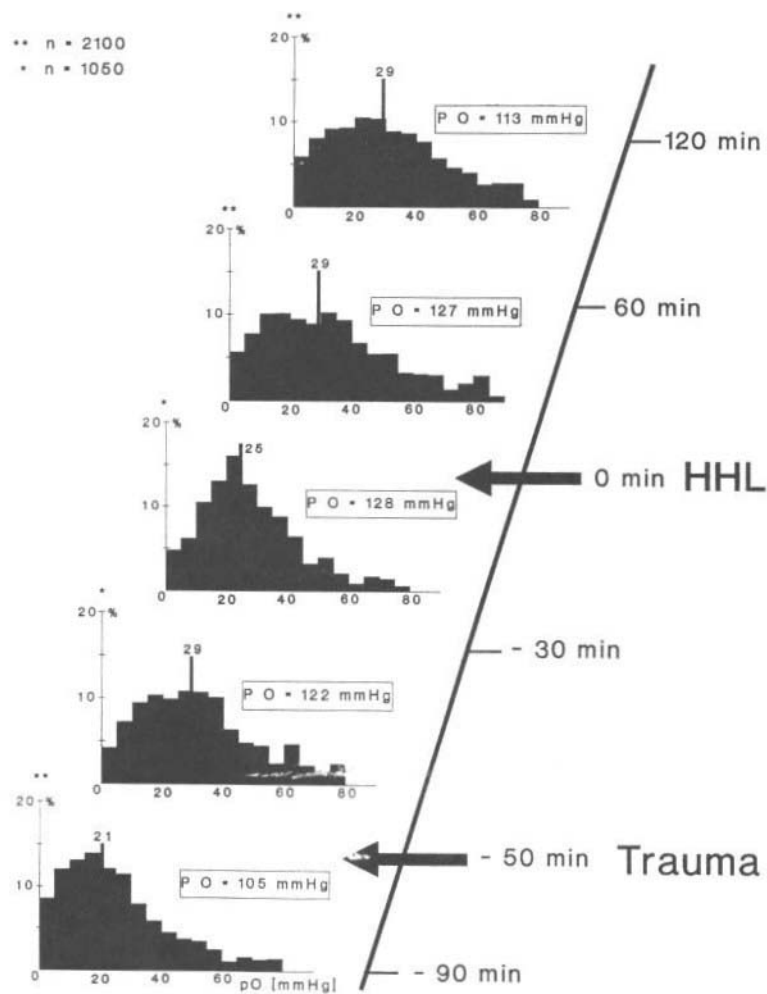


Abb. 10: Sauerstoffpartialdruck-Summenhistogramme der Versuchsgruppe IV (Trauma & HDX).

Gruppe V (Trauma & Schock & HDX): Auch in dieser Gruppe wurde nach dem Trauma des Gehirns ein Anstieg des Medians auf 25 mmHg gemessen. Wie in Gruppe III kam es in der Schockphase zu einer extremen Zunahme von pO₂-Werten im hypoxischen Bereich, z. B. von 10 auf 16 %, sowie zu einem Absinken des pO₂-Medians auf 20 mmHg, also auch geringfügig unter den Ausgangswert. Die Infusion von HDX führte in der ersten Stunde zu einer Abnahme der hypoxischen Werte auf 12 %, der Median stieg später auf 25 mmHg an (s. Abb. 11).

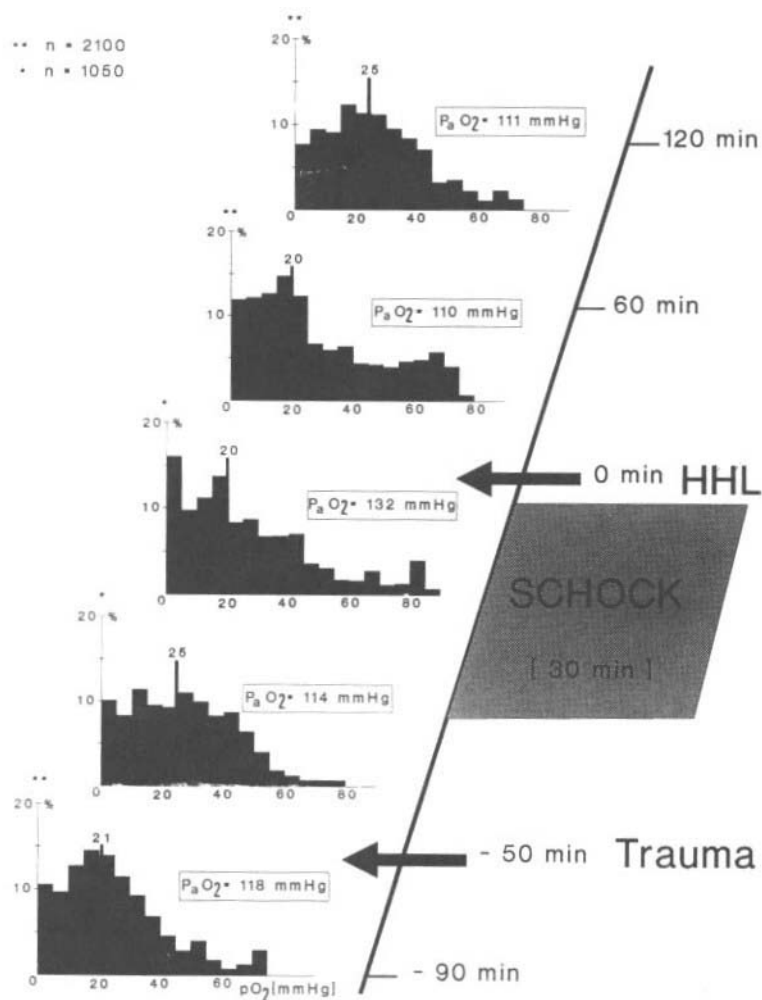


Abb. 11: Sauerstoff-Summenhistogramme der Versuchsgruppe V (Trauma & Schock & HDX, i.e. HHL).

4.2.4. Veränderungen des Durchmessers von pialen Arteriolen

Die Reaktion der Gefäße der Hirnoberfläche werden im Folgenden als prozentuale Veränderungen des Durchmessers angegeben. Es wurden nur Gefäße einbezogen, die zu Versuchsbeginn einen Durchmesser von 60 bis 80 μm aufwiesen.

Unter Kontrollbedingungen kam es weder zu Änderungen der arteriellen noch der venösen Durchmesser. Nach HDX hingegen wurden regelmässig kurzfristige arterielle Gefäßerweiterungen um 20-30 % gefunden. Auch das Trauma ging mit einer arteriellen Gefäßdilataion einher, einer Durchmesserzunahme um 15-25 %. In der Schockphase kam es bei den Tieren ohne Trauma (Gruppe III) zu einer arteriellen Dilatation um 35 %, während bei den Tieren der Versuchsgruppe mit Trauma und Schock (Gruppe V) eine Dilatation von nur 25 % gefunden wurde.

Bei den venösen Gefäßabschnitten war lediglich in Gruppe V nach Trauma eine kurzfristige, signifikante Zunahme des Gefäßdurchmessers um 15 % zu registrieren. Der Schock und die Infusion von HDX hatten in den entsprechenden Gruppen nur einen schwachen, nicht signifikanten Einfluß auf die Vasomotorik (Ergebnisse nicht gezeigt).

	Kontrolle	nur HDX	Schock & HDX	Trauma & HDX	Trauma & Schock & HDX
Arterielle Gefäßdurchmesser (% vom Ausgangswert)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
A	100 \pm 10	100 \pm 7	100 \pm 12	100 \pm 7	100 \pm 8
B -5	102 \pm 12	101 \pm 12	103 \pm 14	125 \pm 30 s	115 \pm 12 ss
C -25	108 \pm 10	104 \pm 11	138 \pm 30 S	95 \pm 18	128 \pm 23 ss
D 1	112 \pm 12	130 \pm 20 S	156 \pm 20 S	115 \pm 18	170 \pm 25 S
D 60	110 \pm 14	105 \pm 12	107 \pm 15	98 \pm 21	112 \pm 36
E	107 \pm 13	101 \pm 8	118 \pm 25	101 \pm 23	113 \pm 25

Tab.14: Arterielle Gefäßdurchmesser (% Ausgangswert, A= 100% ± Standardabweichung).
 Versuchsphase A entsprach der Kontrollphase von allen Gruppen. In der Versuchsphase B wurde in Gruppe IV und V eine Kälteläsion induziert (B-5, 5 Minuten nach Trauma). In Versuchsphase C folgte in Gruppe III und V der Schock (C-25; 25 Minuten nach Schockbeginn). Phase D1 entspricht der Zeit eine Minute nach HDX-Infusion in Gruppe II - V. s = p < 0,05 (vs. "A"); ss = p < 0,01; S = p < 0.001;

4.2.5. Spezifisches Gewicht des Hirngewebes

Das spezifische Gewicht von Hirngewebeproben wurde in verschiedenen Abständen zur Läsion in der grauen und der weißen Substanz mit dem Percoll Dichtegradienten bestimmt. Das spezifische Gewicht steht in einem reziproken Verhältnis zum Wassergehalt des Gewebes. Eine Abnahme des spezifischen Gewichtes entspricht somit einer Zunahme des Wassergehalts des Gehirns als Indiz für die Entstehung eines Hirnödems.

Die Mittelwerte der in der Hirnhemisphären der Versuchstiere gefundenen Ergebnisse (± SEM) sind nach grauer und weißer Substanz getrennt in Tab. 15 dargestellt. Pro Hirnhemisphäre wurden 150 bis 200 Gewebeproben in der grauen und 50 bis 75 in der weißen Substanz analysiert.

<i>Graue Substanz</i>	Links/exponiert		Rechts	
	MW	SEM	MW	SEM
Gruppe I	1.03904	0.001	1.03921	0.0011
Gruppe II	1.03996	0.0019	1.04176	0.00332
Gruppe III	1.04162	0.00172	1.041	0.00132
Gruppe IV	1.03818	0.00237	1.03962	0.00177
Gruppe V	1.03993	0.0022	1.0413	0.00101

<i>Weißer Substanz</i>	Links/exponiert		Rechts	
	MW	SEM	MW	SEM
Gruppe I	1.03448	0.00158	1.03553	0.00158
Gruppe II	1.03635	0.00164	1.03711	0.00176
Gruppe III	1.03684	0.00111	1.03708	0.00098
Gruppe IV	1.03552	0.00161	1.03647	0.00101
Gruppe V	1.03633	0.00146	1.03844	0.00146

Tab.15: Spezifisches Gewicht (g/cm³) der grauen und weissen Substanz der linken, traumatisierten, und der rechten Hirnhemisphäre.

In Abb. 12 und Abb. 13 sind jeweils die rechte und linke Hemisphäre einer Versuchsgruppe einander gegenübergestellt. Signifikanzen sind in dieser Abbildung direkt ablesbar.

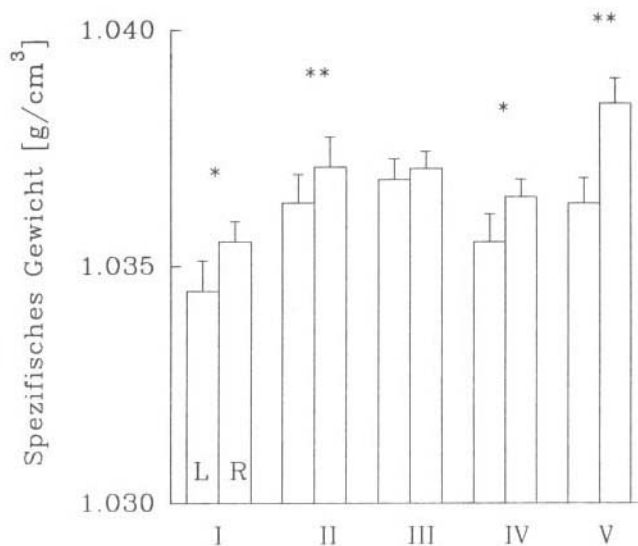
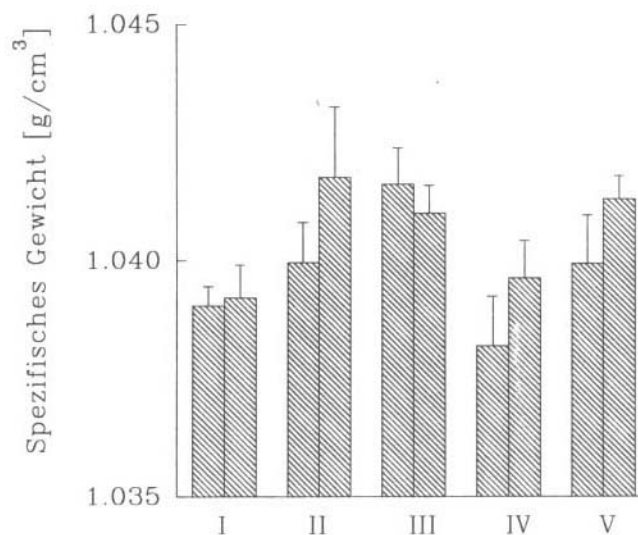


Abb. 12 und 13: Direkter Vergleich des spezifischen Gewichts der linken (L) und rechten (R) Hirnhemisphären jeweils einer Versuchsgruppe. Schraffierte Balken = graue Substanz, offene Balken = weisse Substanz. Die Kälteläsion wurde in der linken Hirnhemisphäre induziert. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$;

In den graphischen Darstellungen werden die Ergebnisse als Balkendiagramme dargestellt. In Abb. 14 und Abb. 15 wurden die entsprechenden Hemisphären der verschiedenen Versuchsgruppen miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede sind in der Tab. 16 zusammengefaßt.

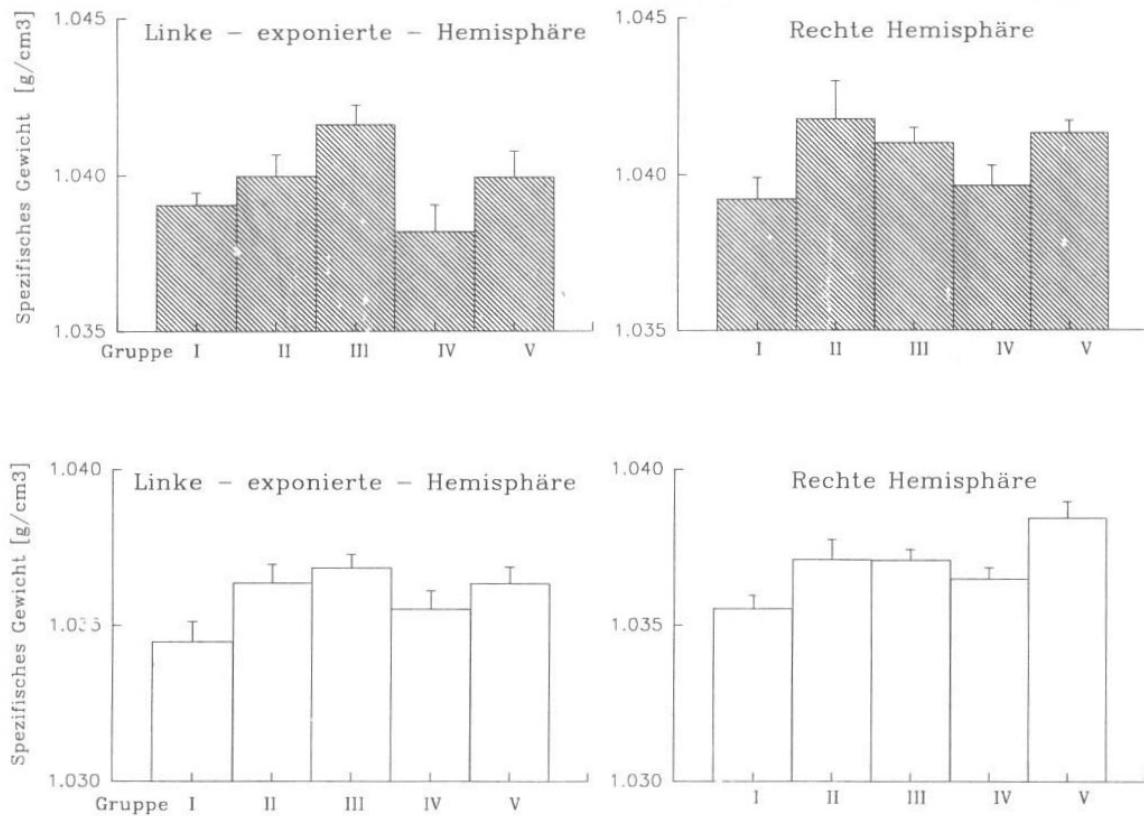


Abb. 14 und 15: Vergleich des spezifischen Gewichts aller linken und rechten Hirnhemisphären. Graue Substanz = schraffierte Balken, weiße Substanz = offene Balken.

	Kontrolle		nur HDX		Schock & HDX		Trauma & HDX		Trauma & Schock & HDX	
	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV		Gruppe V	
	G	W	G	W	G	W	G	W	G	W
Gruppe I			s	s	s	s			s	S
Gruppe II		s								
Gruppe III	ss	ss								
Gruppe IV					ss				s	s
Gruppe V		s								

Tab.16: Signifikante Unterschiede zwischen den gleichen Hemisphären verschiedener Versuchsgruppen. Linke Hemisphäre= schraffierte Hälfte der Tabelle, rechte Hemisphäre= nicht-schraffierte Hälfte der Tabelle. s = p < 0,05; ss = p < 0,01; S = p < 0,001.

Abb. 17 vermittelt einen Eindruck der räumlichen Ausbreitung des Ödems in der grauen Substanz des Gehirns.

Graue Substanz: Das mittlere spezifische Gewicht der grauen Substanz (in Gruppe IV und V) der linken exponierten Hemisphäre betrug in der Kontrollgruppe $1,03904 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$; es unterschied sich nicht signifikant von der Gegenseite, als Hinweis darauf, dass die hier vorgenommene Trepanation den Wassergehalt der darunter liegenden Hirnrinde nicht verändert hatte. Im Gegensatz zur weißen Substanz wurden innerhalb einer Versuchsgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hirnhemisphären beobachtet. Der Vergleich der linken (traumatisierten) Hemisphären ergab nur in Gruppe III (Schock & HDX) einen signifikanten Unterschied gegenüber der kontralateralen Hemisphäre (Abb. 14). Interessant ist, dass in Gruppe II (nur HDX) die Infusion der hypertonen Testlösung in der exponierten Hemisphäre zu keiner nennenswerten Abnahme des Wassergehalts führte, während in der kontralateralen Hemisphäre ein dehydrierender Effekt festzustellen war, ebenso eine Abnahme des Wassergehalts nach HDX in den Tieren der beiden Schockgruppen (III und V, Tab. 15).

Weißer Substanz: Obwohl der Wassergehalt deutlich niedriger ist, unter normalen Bedingungen, als der der grauen Hirnsubstanz, war das spezifische Gewicht der weißen Substanz deutlich niedriger als das der grauen Substanz. Dies beruht auf dem hohen Lipidanteil der weißen Substanz. Der Mittelwert in der Kontrollgruppe der linken Hemisphäre war mit $1,03448 \pm 0,00158 \text{ g/cm}^3$ signifikant niedriger als der der Gegenseite. Dies galt auch für alle übrigen Versuchsgruppen, Gruppe III (Schock & HDX) ausgenommen (Tab. 16 und Abb. 13). Im Vergleich der linken und rechten Hemisphären zeigt sich, dass die HDX-Infusion allein (Gruppe II) bzw. nach Schock & Trauma & Schock (III und V) zu einer signifikanten Abnahme des Wassergehalts in beiden Hemisphären gegenüber der Kontrollgruppe geführt hatte (Tab. 15).

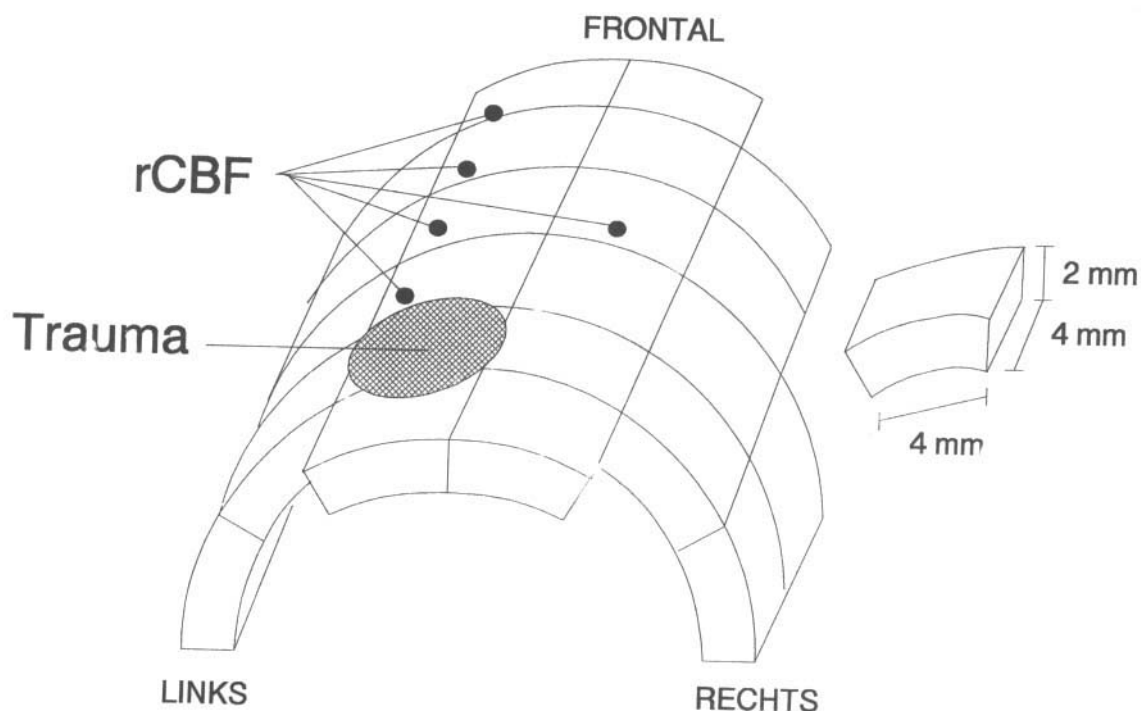


Abb.16: Schematische Darstellung der Block-artigen Gewebsareale, die den farbigen Rechtecken in Abb. 17 entsprechen. Jedem dieser Gewebsareale wurden die Mittelwerte des spezifischen Gewichts von 5-8 Gewebeproben der grauen bzw. weissen Substanz zugeordnet.

Farbkodierung: Die falschfarbencodierte Darstellung des spezifischen Gewichtes soll dabei helfen, das regional unterschiedliche spezifische Gewicht mit hoher räumlicher Auflösung beurteilen zu können. Die Meßwerte des äußeren frontalen und okzipitalen Koronarschnitts wurden nicht berücksichtigt. Die Werte der übrigen sechs (bzw. für die weiße Substanz fünf) Koronarschnitte wurden den in Abb. 16 dargestellten quaderförmigen Gewebsarealen zugeordnet. Jeder Block hatte eine Länge und eine Breite von etwa 4 mm sowie eine Dicke von 2 mm. In der grauen Substanz wurden von den Versuchstieren einer Versuchsgruppe insgesamt etwa acht Gewebeproben aus je einem Areal entnommen, in der weißen Substanz etwa fünf. Aus diesen Werten wurden die Mittelwerte berechnet und anschliessend farbkodiert. Zum Vergleich sind Ergebnisse von Tieren dargestellt, bei denen nur ein Trauma induziert wurde, ohne Schock und ohne anschliessende HDX-Infusion. Präparation und n-Zahl entsprechen den anderen Versuchsgruppen.

Graue Substanz: Im Kortex zeigt sich unter Kontrollbedingungen eine relativ homogene Farbkodierung der Hirnareale als Zeichen dafür, dass die Trepanation per se keinen Einfluß auf den Wassergehalt der grauen Substanz hatte. Nach Infusion von HDX wurde insbesondere in den frontalen Abschnitten eine Dehydrierung des Gewebes sichtbar. Eine eindeutige Verminderung des Wassergehalts zeigt die Farbkodierung der Ergebnisse in Gruppe „Schock & HDX“. Auch hier war diese Veränderung in den frontalen Gewebsarealen am stärksten ausgeprägt. Die fokale Läsion ging mit einer starken fokalen und perifokalen Wasseranreicherung einher. Durch die HDX-Therapie nach Trauma kam es nach Läsion zu einer geringeren Ödementwicklung im kortikalen Gewebe, am deutlichsten war dies sichtbar im Bereich der Kälteläsion. Das spezifische Gewicht betrug hier $1,03385 \text{ g/cm}^3$. Interessant ist, dass es in der kontralateralen Hemisphäre auch zu einer Anreicherung von Ödemflüssigkeit kam. Eine heterogene Farbkodierung ist bei Tieren mit Kombination von Trauma, Schock und HDX-Infusion erkennbar. Während das spezifische Gewicht im Gewebe

um die Läsion auf bis zu $1,0353 \text{ g/cm}^3$ gesunken war, kam es in entfernten Arealen, insbesondere frontal und kontralateral, zur Dehydrierung des Kortex mit Werten von $1,042 \text{ g/cm}^3$ (s. Abb 17).

Weisse Substanz: Das spezifische Gewicht der weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre war unter Kontrollbedingungen $1,03517$ bis $1,03651 \text{ g/cm}^3$. Im Bereich der Trepanation wurden die niedrigsten Werte gefunden, nämlich bis zu $1,03053 \text{ g/cm}^3$. Die HDX-Infusion bei den Tieren von Gruppe II führte zu einer deutlichen Reduzierung des Wassergehalts in allen Gewebearealen, ausgeprägt besonders okzipital. Die Dehydrierung durch HDX erschien in Gruppe III hingegen weniger deutlich. Hier wurde eine eher homogene Farbkodierung, auch im Trepanationsbereich beobachtet. Die Ödembildung nach Kälteläsion in Gruppe IV (Trauma & HDX) war nur links okzipital an einer diskreten Abnahme des spezifischen Gewichts zu erkennen. Der niedrigste Wert, der hier gefunden wurde, betrug $1,03455 \text{ g/cm}^3$. Deutlicher war das Hirnödem nach Trauma bei den Tieren von Gruppe V (Trauma & Schock & HDX) zu erkennen, das spezifische Gewicht war im Bereich der Kälteläsion auf $1,03345 \text{ g/cm}^3$ abgesunken. Wie in der grauen Substanz war die Entwässerung des Gewebes der weissen Substanz durch HDX frontal und kontralateral besonders ausgeprägt.

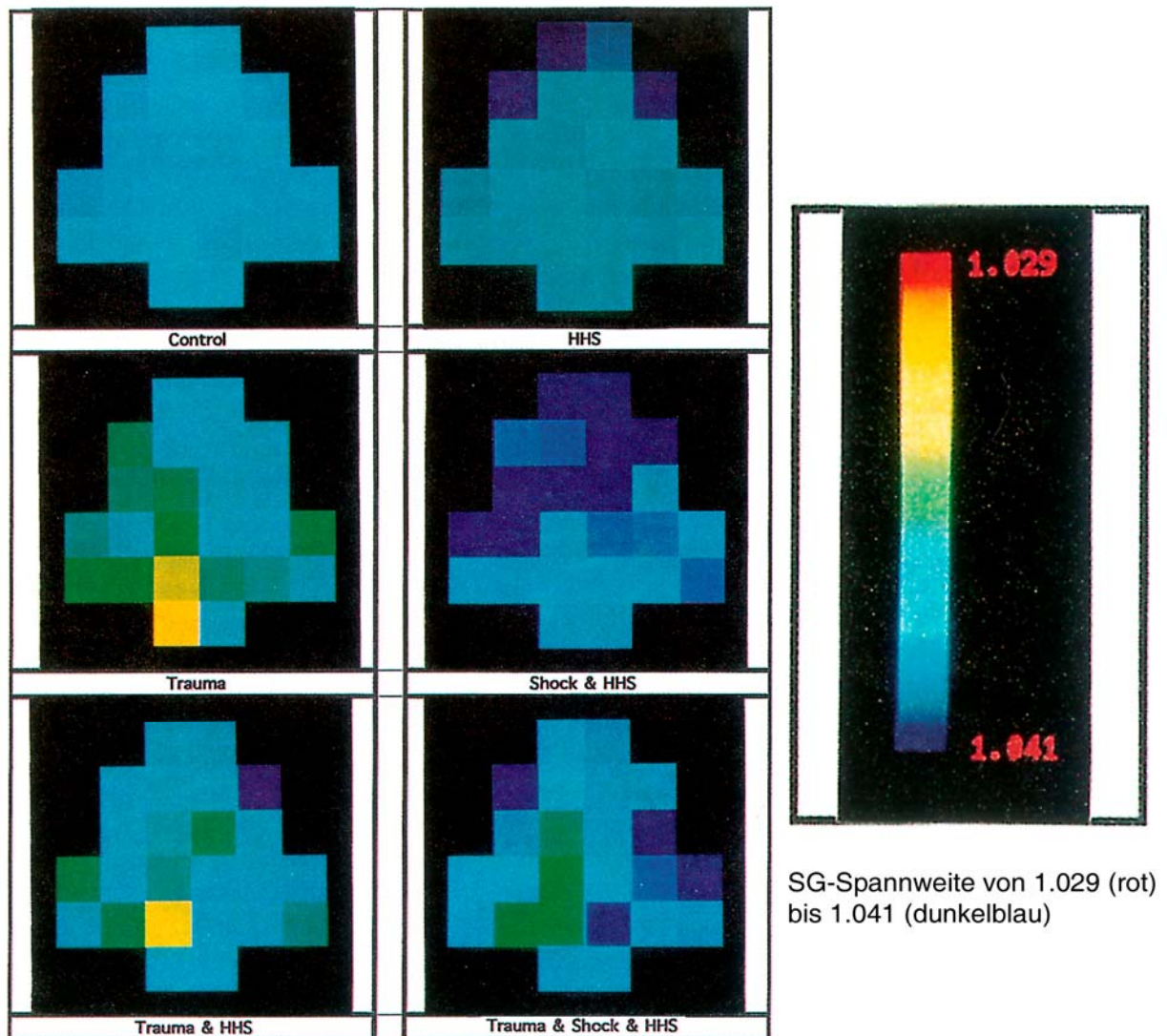


Abb. 17: Falschfarbenkodierte Darstellung des spezifischen Gewichts (SG) von standardisierten Gewebeblöcken der Hirnrinde in vom jeweiligen H₂O-Gehalt abhängigen Farbtönen (s. Farbskala). Jedes Rechteck symbolisiert das SG eines Hirnareals von etwa 4 x 4 x 2 mm (s. Abb. 16).

Modifiziert nach Quelle: Hartl R, Schurer L, Goetz C, Berger S, Rohrich F, Baethmann A. The effect of hypertonic fluid resuscitation on brain edema in rabbits subjected to brain injury and hemorrhagic shock. Shock. 1995 Apr;3(4):274-9.

4.3. Versuchsreihe zur Untersuchung des intrakraniellen Drucks

Zur Untersuchung der Auswirkungen von HDX auf den intrakraniellen und zerebralen Perfusionsdruck in Gegenwart einer Hirnläsion mit intrakranieller Raumforderung, wurde das Versuchsprotokoll abgeändert, weil ein offenes Schädelfenster die Messung des intrakraniellen Drucks nicht erlaubt. Nach Induktion der Kälteläsion wurde bei diesen Tieren die Trepanationsöffnung mit dem Knochendeckel wieder dicht verschlossen. Der epidural eingebrachte Ballon wurde danach mit Flüssigkeit gefüllt, bis der intrakranielle Druck auf 16 mmHg angestiegen war. Nach einer Stabilisationsphase des ICP bei 15 mmHg durch Nachfüllen, bzw. durch Entnahme von Flüssigkeit aus dem Ballon, erfolgte die erste Infusion eines HDX-Bolus. 90 min später wurde ein zweiter HDX-Bolus infundiert.

Die aktuelle Hämoglobinkonzentration, der Hämatokrit, der Kolloidosmotische Druck, die Plasma-Natriumkonzentration, der pH-Wert und der arterielle CO₂-Gehalt im Versuchsverlauf, sind in Tab. 17 dargestellt.

		Hb [g/dl]	Hkt [%]	KOD [mmHg]	Na+ [mmol/l]	CO ₂ [mmHg]	pH
Kontrolle		14 ± 0	40 ± 1	17 ± 0	166 ± 3	36 ± 1	7
1 h nach Trauma		14 ± 1	41 ± 1	18 ± 2	165 ± 5	40 ± 2	7
Ballon		14 ± 1	40 ± 1	15 ± 1	167 ± 4	36 ± 1	7
min	5'	12 ± 1 S	30 ± 1 S	15 ± 1	181 ± 2 S	42 ± 1	7,33 s
nach	30'	12 ± 0 S	34 ± 1 S	16 ± 0	176 ± 4 S	41 ± 3	7,35 s
HDX 1	60'	13 ± 1 S	35 ± 1 S	16 ± 1	176 ± 3 S	38 ± 2	7
	90'	13 ± 1 S	35 ± 1 S	16 ± 1	174 ± 4 S	37 ± 2	7
min	5'	11 ± 1 S	26 ± 1 S	16 ± 1	187 ± 2 S	38 ± 1	7,35 s
nach	30'	11 ± 1 S	29 ± 1 S	15 ± 1	185 ± 2 S	36 ± 1	7
HDX 2	60'	11 ± 0 S	28 ± 0 S	16 ± 1	179 ± 2 S	33 ± 1	7

Tab.17: Arterieller Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Kolloidosmotischer Druck, Plasma-Natrium, arterieller CO₂-Partialdruck und pH in sechs Versuchstieren mit Kälteläsion, intrakranieller Raumforderung und nach zweimaliger Infusion von HDX. s = p < 0,05 (vs. "Kontrolle"); ss = p < 0,01; S = p < 0,001;

		ICP [mmHg]	MAP [mmHg]
Kontrolle		3 ± 1	89 ± 2
1 h nach Trauma		8 ± 1	89 ± 2
Ballon		16 ± 0	88 ± 3
min	5'	9 ± 0 *	86 ± 2
nach	30'	4 ± 1 *	85 ± 3 s
HDX 1	60'	12 ± 2	82 ± 3 S
	90'	15 ± 1	88 ± 5
min	5'	10 ± 1 +	85 ± 3 s
nach	30'	9 ± 2 +	87 ± 3
HDX 2	60'	14 ± 1	83 ± 4 ss
	90'	16 ± 1	88 ± 3

Tab.18: Verlauf des intrakraniellen Drucks (ICP [mmHg]) des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP [mmHg]) von sechs Versuchstieren mit Kälteläsion, intrakranieller Raumforderung und nach zweimaliger Infusion von HDX.

- s = p < 0,05 (vs. "Kontrolle")
- ss = p < 0,01
- S = p < 0,001
- * = p < 0,001 (vs. "Ballon")
- + = p < 0,01 (vs. Ballon)

ICP und CPP: Unter Kontrollbedingungen betrug der intrakranielle Druck 3±1 mmHg. Die Kälteläsion führte innerhalb von 60 Minuten zu einem mäßigen Anstieg auf 8±1 mmHg. Durch Füllen des Ballons wurde der ICP weiter auf 16 mmHg erhöht. Der erste HDX-Bolus bewirkte eine rasche Erniedrigung des erhöhten intrakraniellen Drucks; ein ICP-Minimum von ca. 3 mmHg wurde etwa nach 20 Minuten erreicht. Ohne Veränderung der Füllung des intrakraniellen Ballons stieg der ICP in den nachfolgenden 90 Minuten spontan wieder auf 15 mmHg an (s. Tab. 18). Zu diesem Zeitpunkt 90 Minuten nach Gabe des ersten HDX-Bolus erfolgte die zweite HDX-Infusion. Auch diesmal wurde das ICP-Minimum 20 Minuten nach Infusion erreicht, das allerdings auf 9 mmHg angestiegen war. Nach 60 Minuten hatte der ICP den Plateauwert von 15 mmHg erreicht.

Der zerebrale Perfusionsdruck ($CPP = MAP - ICP$) lag zu Beginn bei 85 mmHg; er sank in der Versuchsphasen mit erhöhtem ICP auf einen Wert von 70 bis 73 mmHg ab. Nach Infusion von HDX normalisierte sich der CCP nahezu vollständig. (s. Tab. 18)

5. Diskussion

5.1. Small-Volume Resuscitation mit hyperton/hyperonkotischen Lösungen

5.1.1. Begriffserklärungen

Zum allgemeinen Verständnis sollen zunächst einige Begriffserklärungen erfolgen. Volumenersatzlösungen unterscheiden sich u. a. durch folgende Eigenschaften:

Osmolarität: Dieser Begriff gibt die molare Konzentration der in einer Lösung vorhandenen osmotisch aktiven Teilchen pro Liter an.

Osmolalität: Osmolalität bezieht sich auf ein Kilogramm einer Lösung. Rechnerisch kann diese Größe folgendermaßen bestimmt werden:

$$\text{Osmolalität (mOsm/kg)} = ([\text{Na}] \times 2) + (\text{Glukose} / 18) + (\text{BUN} / 2,3)$$

(Na⁺ angegeben in mmol/l, Glukose und BUN angegeben in mg/dl)

Plasma hat eine Osmolalität von etwa 280 mOsm/kg [Guyton, 1981].

Osmotischer Druck: Theoretisch kann Osmose durch einen Druck, der künstlich an der semipermeablen Membran erzeugt wird und der Richtung der Osmose entgegenwirkt, völlig gestoppt werden. Als osmotischer Druck wird die Höhe des hierfür benötigten Druckes bezeichnet, wenn sich auf der einen Seite der Membran reines Wasser befindet und auf der anderen die Testflüssigkeit. Der osmotische Druck kann anhand folgender Gleichung annäherungsweise bestimmt werden:

Osmotischer Druck (mmHg) = 19,3 x Osmolarität (mOsm/kg)

Im normalen Plasma beträgt er rund 5430 mmHg (Guyton; 1981).

Hyperosmolarität: Der Zustand der Hyperosmolarität entsteht, wenn die Konzentration osmotisch aktiver Teilchen, z.B. Natrium, Harnstoff und andere, höher als im normalen Plasma ist.

Hypertonizität: Dieser Begriff beschreibt die Fähigkeit einer Flüssigkeit zur osmotischen Umverteilung von Wasser aus dem Intra- in den Extrazellulärraum. Er stellt kein Synonym zur Hyperosmolarität dar, was dadurch deutlich wird, dass der Anstieg von Harnstoff zu einer erhöhten Osmolarität führt, jedoch nicht zur Hypertonizität, da Harnstoff membrangängig ist und sich schnell über das gesamte Körperwasser verteilt.

Onkotischer Druck: Dies ist der osmotische Druck, der durch Plasmaproteine erzeugt wird.

5.1.2. Charakteristik und Wirkmechanismen von hyperton/hyperonkotischen Lösungen

Unfälle, die mit einem traumatischen Schock einhergehen, sind noch immer die Hauptursache für Morbidität und Mortalität von Teenagern und jungen Erwachsenen in Zentraleuropa und den USA [Baker, 1987; Bundesamt; 1992]. Es herrscht Übereinstimmung, dass die schnelle Infusion kristalloider oder kolloider Lösungen die Therapie der Wahl für diese Patienten ist. Es ist jedoch oft nicht möglich, innerhalb kurzer Zeit das erforderliche Flüssigkeitsvolumen intravenös zu applizieren, um die schwerwiegende Konsequenz des Volumenmangelschocks, das Multiorganversagen, zu verhindern [Kaweski, 1990]. Im Übrigen haben große Mengen isotoner Flüssigkeit das Risiko einer Ödembildung im Darm und Lunge mit Verschlechterung

der Mikrozirkulation in diesen Organen [Messmer and Kreimeier, 1989]. Darüberhinaus wurde über eine Zunahme des zerebralen Wassergehalts, als Entwicklung eines Hirnödems mit Anstieg des intrakraniellen Drucks nach massiver Infusion von Kolloiden (6 % HES, niedermolekulares Dextran, 5 % Albumin) und isotonen Kristalloiden, in Untersuchungen bei Versuchstieren mit Hirnläsion und Volumenmangelschock berichtet [Albright, 1984; Poole, 1987; Wisner, 1989].

	Na+ [mmol/l]	Cl- [mmol/l]	Osmolarität* [mOsmol/l]	KOD° [mmHg]	Laktat [mmol/l]
0,9 % NaCl	154	154	292	0	0
Ringer Laktat	130	112	256	0	27
3 % NaCl	513	513	1027	0	0
HDX	1232	1232	2464	86	0

Tab. 19: Zusammensetzung von Volumenersatzlösungen

- * Echte Osmolarität
- ° Exakter Wert ist abhängig von der Meßmethode: Knauer/Weil Onkometer (10.000 Dalton Cut-Off Punkt)

In Hinsicht auf die o.g. Beobachtungen bietet die Methode „Small-Volume-Resuscitation“, mit hypertonen hyperonkotischen Lösungen, eine Reihe von Vorteilen, weil sie auf makro-, mikrohämodynamischer sowie zellulärer Ebene die pathophysiologischen Schockmechanismen beeinflusst. Dies zeigen auch neuere experimentelle Studien über den hämorrhagischen Schock unter Berücksichtigung der Mikrozirkulation [Cabrales, 2004; Christ, 1997].

Der Mechanismus ist die schnelle Expansion der intravasalen Flüssigkeit durch raschen Wassereinstrom aus dem extravaskulären Kompartiment (interstitiell und intrazellulär) entlang dem durch die Infusion induzierten osmotischen Gradienten [Kreimeier and Messmer, 1991; Mazzoni, 1988], wodurch das Herzminutenvolumen prompt normalisiert wird. Die hierbei rekrutierte Flüssigkeit stammt vorwiegend aus Erythrozyten, Endothelzellen,

Interstitium und den Zellen des Parenchyms [Mazzoni, 1990]. Vassar und Holcroft [Vassar, 1992] schätzen, dass die Infusion von 250 ml 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70-Lösung bei einem 70 kg schwerem Patienten mit 2l Blutverlust eine Volumenexpansion von mindestens 700 ml gewährleistet. Um ein vergleichbares Ergebnis mit Ringer-Laktat-Lösung zu erzielen, müssten etwa 2,8l Volumen infundiert werden.

Verschiedene Studien sprechen dafür, dass die Kombination eines Kolloids mit hyperosmotischer Kochsalzlösung, der Infusion von hypertoner NaCl-Lösung alleine überlegen ist [Moon, 1991; Wade, 1989]. Dies liegt daran, dass durch die Kolloidkomponente das in den Intravasalraum eingetretene Wasser länger bindet. Darüberhinaus hat die Kolloidkomponente, wie z. B. Dextran, neben der wasserbindenden Eigenschaft eigene Volumenwirkungen und trägt damit bei zur Erhöhung des HMV [Walsh and Kramer, 1991]. Die optimale Konzentration bzw. Dosis von Dextran ist bisher nicht sicher bekannt. Die Bolusinfusion von 7,5 % NaCl allein gewährleistet im hämorrhagischen Schock eine Volumenexpansion von etwa 8-12 ml/kg [Smith, 1985], während 6 % Dextran 60 nur etwa 5ml/kg bindet. Diese Aussage gilt unter Zurückstellung der dieser Größen beeinflussenden Fakten von Zeit und jeweils infundiertem Volumen. Theoretische Überlegungen haben dazu geführt 7,2 % Kochsalz mit hyperonkotischem 10 % Dextran 60 zu kombinieren [Kreimeier, 1993].

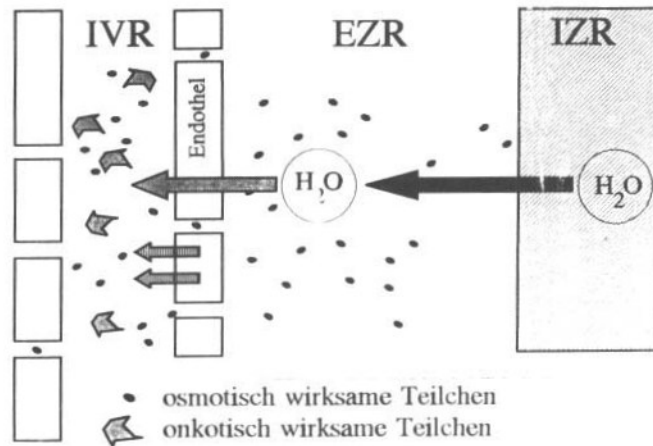


Abb.20: Wirkung von hyperton/hyperonkotischen Lösungen. Osmotisch wirksame Solute wie Natrium- und Chloridionen bewirken im Intravasalraum einen raschen Flüssigkeitsübertritt aus Endothelzellen und Parenchym. Aufgrund ihres geringen Molekulargewichts kommt es jedoch zum schnellen Austritt aus dem Gefäßbett mit Äquilibriumierung zwischen dem Intravasal- und Extravasalraum. Osmotisch wirksame Solute wie Dextran werden durch ihr hohes Molekulargewicht an der raschen Extravasation gehindert und tragen deshalb zur Verstärkung und Verlängerung des Volumeneffektes bei.

5.1.3. Potentielle Nebenwirkungen von HHL

Die Sicherheit und die Praktikabilität von hyperton/hyperonkotischen Lösungen zur Primärtherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks konnten in verschiedenen klinischen Studien bei etwa 700 Patienten gezeigt werden. [Vassar, 1993; Vassar, 1993].

Auch wenn die Injektion starker hypertoner NaCl-Lösungen (> 10 %) mit Hämolyse und Phlebitis an der Injektionsstelle verbunden ist, konnten solche Phänomene nach Applikation von 7-7,5 % NaCl mit oder ohne Dextran nicht beobachtet werden [Rocha e Silva, 1990].

Eine Anaphylaxie, die manchmal nach Infusion von Dextran auftritt, ist ebenfalls nicht beobachtet worden.

Obwohl das infundierte Volumen gering ist, kommt es gelegentlich vor, dass bei Patienten die Serumsmolarität über 350 mOsmol/l ansteigt, insbesondere wenn sie alkoholisiert sind [Vassar, 1990]. In diesen Untersuchungen traten jedoch niemals klinische Zeichen einer Hyperosmolarität auf; binnen 4-8 h war die Serumsmolarität wieder auf den Ausgangswert

abgesunken. Diese Ergebnisse werden auch durch unsere Studie bestätigt. Von Versuchsgruppe II abgesehen, war die Natriumkonzentration im Serum nach zwei Stunden nicht mehr signifikant erhöht. Im Übrigen wird ein akuter Anstieg der Natriumkonzentration bis auf 160 mOsmol/l von Patienten toleriert [Shackford, 1987, Vassar, 1992].

Die gefürchtete zentrale pontine Myelinolyse, die nach einer raschen Korrektur einer schweren Hyponatriämie auftritt [Laureno; 1983], scheint an das Vorbestehen einer chronischen Hyponatriämie gebunden zu sein. Nach Anwendung der SVR-Methode konnte ein Auftreten dieser schweren Komplikation bisher nicht nachgewiesen werden [Vassar, 1993; Vassar, 1993).

5.2. Methodik

5.2.1. Das Kältetrauma als Modell einer fokalen Läsion des Gehirns

Ähnlich wie andere Organe reagiert das Gehirn auf Verletzungen mit Störungen des Metabolismus und der Durchblutung; es kann zur Hyperämie, jedoch auch zur Mangel durchblutung kommen, zusammen mit komplexen Störungen des Hirnstoffwechsels. Klatzo et al. [Klatzo, 1967] unterteilt das Hirnödem nach seinen pathogenetischen Mechanismen in:

- den vasogenen Typ, wobei es zu einer massiven Störung der BHS-Funktion mit Austritt von Plasma in den Extrazellulärraum kommt,
- und
- die zytotoxische Form, die durch eine Zellschwellung mit Schrumpfung des Extrazellulärraums gekennzeichnet ist.

Das vasogene Hirnödem entsteht im Grenzbereich einer Läsion des Hirngewebes, wo Hirngefäße eine abnorm erhöhte Permeabilität haben. Experimentell können diese Bedingungen durch eine Kryoläsion mit Aufsetzen eines mit Trockeneis/Azeton gekühlten Metallstempels auf die Hirnoberfläche erzeugt werden. Diese Methode wurde 1958 durch Klatzo beschrieben [Klatzo, 1958]. Sie ist sehr gut charakterisiert und standardisiert und als Modell geeignet, eine fokale Hirnläsion mit vasogenem Hirnödem zu induzieren. Wie Klatzo zeigen konnte, s.a. [Reulen and Tsuyumi, 1982], beschränkt sich der Ort der Schrankenöffnung auf den Randbereich um die Läsion, die Ödemflüssigkeit wandert von dort durch das Interstitium in weiter entfernte Areale des Gehirns. Die Extravasation und Ausbreitung der plasma-ähnlichen Ödemflüssigkeit ist abhängig vom Blutdruck, sie beeinflusst den lokalen Gewebsdruck [Reulen, 1977]. Houthoff diskutiert folgende Mechanismen für den transendothelialen Flüssigkeitsaustritt beim vasogenen Hirnödem [Houthoff, 1987]:

- Öffnung von interendothelialen Kontakten,
- vesikulärer Flüssigkeitstransport,
- Öffnung transendothelialer Kanäle,
- Schädigung der endothelialen Zellmembranen mit Bildung von "Membranlecks".

Von der Ödemausbreitung ist vorwiegend die weiße Substanz betroffen, wegen der dort parallel angeordneten Struktur der myelinisierten Axone gegenüber dem „dichten“ Filz der zellulären Verbände von Glia und Neuronen im Kortex. Die stärkste Ödemausbildung wird 24-48 h nach Kälteläsion beobachtet [Klatzo, 1958; Pappius and Gulati, 1963]. Eine Zunahme des Hemisphärgewichts durch das Hirnödem wird ab 3 h nach Trauma meßbar [Pappius and McCann, 1969]. Herrmann und Neuenfeldt haben den Wassergehalt und das Ausmaß der BHSS-Störung nach Kälteläsion bestimmt. Dabei erreichte die Zunahme des Wassergehalts

nach 3 h etwa 20 % des Maximums das 24 h nach Läsion gefunden wurde [Herrmann and Neuenfeldt, 1972].

Kritiker der Kälteläsion als Neurotraumamodell führen an, dass diese Methode die klinische Situation eines traumatischen Hirnödems nicht zuverlässig abbilden würde, beispielsweise im Vergleich mit dem „Fluid percussion“ Modell [Hariri, 1993]. Demgegenüber ist die Kälteläsion jedoch durch eine wesentlich bessere Reproduzierbarkeit ausgezeichnet. Histologisch sind die Veränderungen des Parenchyms, die durch eine Kälteläsion verursacht werden, nicht von denen zu unterscheiden, wie sie bei einer Hirnkontusion auftreten. [Go, et 1972].

5.2.2. Kontrollierter Blutentzug als Modell für den hypovolämischen Schock

Schock ist definiert als Syndrom einer akuten Minderdurchblutung vitaler Organe mit einem Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf, wodurch im Zellmetabolismus anfallende Abbauprodukte, z. B. Laktat, nur unzureichend abtransportiert werden. Folgen der hämodynamischen Störung sind irreversible strukturelle Veränderungen der betroffenen Organe [Messmer, 1987].

In den meisten Fällen ist die ungenügende Sauerstoffversorgung Folge der reduzierten Gewebsdurchblutung aufgrund des erniedrigten Herzminutenvolumens.

In der vorliegenden Arbeit interessierte der hypovolämische Schock durch massiven Blutverlust, wie er beim Polytrauma etwa bei 34 % aller Patienten mit Schädelhirntrauma anzutreffen ist [Piek, et al.; 1992]. Der hypovolämische Schock ist die häufigste Schockform bei Verletzten durch Verkehrsunfall und im Krieg.

Der Vorteil des von uns verwendeten "Fixed-Pressure"- oder "Wiggers"-Schockmodells ist die gute Reproduzierbarkeit, sowie die einfache Orientierung an physiologischen Endpunkten wie MAP oder HMV [Bellamy, 1986].

Die Pathogenese des hypovolämischen Schocks lässt sich folgendermaßen schematisieren [Messmer, 1987]:

Volumenverlust --> Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen -->

Abfall des HMV --> sympathikoadrenerge Reaktion -> Vasokonstriktion

Durch die hiermit erreichte Erhöhung des peripheren Widerstands kann der durch den Abfall des HMV zu erwartende Blutdruckabfall zunächst kompensiert werden. Beim Gesunden führt deshalb erst ein akuter Verlust von 25 % des Blutvolumens zu einem Blutdruckabfall [Messmer, 1987]. Überschreitet der Blutverlust jedoch eine kritische Grenze, löst ein Rückkopplungsmechanismus einen Circulus vitiosus aus:

Volumenmangel --> vermindertes HMV --> herabgesetzte Durchblutung lebenswichtiger Organe --> zunehmende Hypoxie --> erhöhte Kapillarpermeabilität und dadurch Extravasation von Plasma, was den Volumenverlust zusätzlich verstärkt

Die erhöhte Katecholaminausschüttung intensiviert durch Vasokonstriktion die Mangeldurchblutung der schockempfindlichen Organe wie Nieren und Gastrointestinaltrakt, führt dort zu schockspezifischen Mikrozirkulationsstörungen mit Sistieren der arteriolären, spontanen Vasomotion. In betroffenen Organen kommt es zu partieller oder kompletter Ischämie, schließlich kann daraus ein Multiorganversagen entstehen [Messmer, 1987].

Falls die Autoregulation intakt ist, sinkt im Gehirn die Durchblutung weniger stark als aufgrund des Abfalls des HMV zu erwarten wäre. Somit werden Einbußen der Hirnfunktion eher am Ende, als letzter Schritt der pathophysiologischen Eskalation bei einem Kreislaufschock, auftreten [Baethmann and Kempfski, 1991]. Der Grund hierfür ist die Fähigkeit des intakten Gehirns zur Autoregulation. Minderungen der Hirndurchblutung werden erst beobachtet, wenn der systemische Blutdruck unter den kritischen Schwellenwert für die zerebrovaskuläre Autoregulation abfällt. Dieser Wert liegt beim Menschen etwa bei 60-70 mmHg [Lassen, 1959]. Allerdings ist nur im intakten Gehirn eine störungsfreie Aktivierung der Autoregulation zu erwarten [Hoffmann, 1984]. In geschädigten Hirnarealen, z. B. nach Trauma, ist die Hirndurchblutung dagegen vom systemischen Blutdruck abhängig [Klatzo, 1967; Reulen and Tsuyumi, 1982]. Unter diesen Bedingungen kann ein hoher Blutdruck zur Hyperperfusion mit Ödembildung führen, während ein niedriger Blutdruck durch Abnahme der Hirndurchblutung eine Ischämie verursacht [Baethmann and Kempfski, 1991].

Bei dem von uns gewählten Schockmodell mit Reduzierung des mittleren arteriellen Blutdrucks auf 40 mmHg für einen Zeitraum von 30 Minuten, kam es bei den Versuchstieren zu keiner kritischen Abnahme der Hirndurchblutung. Durch Verschärfung der Schockbedingungen wäre eine derartige Reaktion allerdings möglich gewesen; sie war jedoch keine Zielgröße der den Untersuchungen zugrundeliegenden Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es vielmehr, eine klinische Situation von Patienten mit mittlerem bis schwerem Blutverlust zu imitieren und zu prüfen, welchen Einfluß die Infusion eines HDX Bolus als initiale Schocktherapie auf das Gehirn in Gegenwart einer Parenchymverletzung hat. Unter diesen Bedingungen ist anzunehmen, dass eine anhaltende starke Stimulation des sympathikoadrenergen Systems den Blutdruck möglichst lange aufrechterhält. Durch die Zentralisierung kann die Durchblutung lebenswichtiger Organe, wie Herz und Gehirn,

gewährleistet werden, weil es dort nicht zur Vasokonstriktion kommt. Dieses Verhalten entspricht der klinischen Situation eher als ein abruptes kardiovaskuläres Versagen mit Zusammenbruch der Perfusion lebenswichtiger Organe. Gleichwohl, an der Schwere des von uns gewählten Schockmodells ist nicht zu zweifeln, wie einzelne Experimente zeigten, in denen, eine Verlängerung der Schockphase um wenige Minuten zum irreversiblen Kreislaufversagen geführt hat (Ergebnisse nicht gezeigt).

5.2.3. Messung des pO_2 der Hirnoberfläche mit Mehrdrahtelektroden

Die Mehrdraht-Dortmund-Oberflächenelektrode (MDO), zur polarographischen Messung des Sauerstoffpartialdrucks von Gewebsoberflächen, wurde 1966 durch Kessler und Lübbers eingeführt [Kessler and Lübbers, 1966]. Bei dieser Meßmethode kommt der Frage zentrale Bedeutung zu, ob der an der Hirnoberfläche gemessene pO_2 für das Hirnparenchym repräsentativ ist. Bei einem Vergleich von pO_2 -Messungen des Gehirns mit Stich- und Oberflächenelektroden fanden Heinrich [Heinrich, 1985] gleiche pO_2 -Histogrammformen und ähnliche pO_2 -Mittelwerte. Smith [Smith, 1977] haben Untersuchungen am Kortex von Kaninchen durchgeführt, wobei pO_2 -Stichelektroden schrittweise von der Hirnoberfläche bis zu 1 mm Tiefe in die graue Substanz vorgeschoben wurden. Dabei wurden keine Veränderungen des pO_2 in den tieferen Schichten gefunden. Der Median der errechneten pO_2 -Histogramme war 21 mmHg, der Anteil hypoxischer Werte war 10,4 %, was den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchungen unter Kontrollbedingungen entspricht.

Aus verschiedenen Gründen scheinen pO_2 -Oberflächenelektroden geeigneter zu sein, die Sauerstoffversorgung des Gehirns wiederzugeben als stationäre Stichelektroden. Untersuchungen von Baumgärtl und Lübbers [Baumgärtl and Lübbers, 1983] zeigen

immerhin, dass der lokale Gewebe- pO_2 einer fixen Kortexposition trotz Veränderungen von CBF und Blutzusammensetzung erstaunlich konstant ist. Bicher [Bicher, 1974] hingegen haben beobachtet, dass der pO_2 der Hirnoberfläche bei konstanten Kreislaufbedingungen im Abstand von wenigen Mikrometern bis zu 30-40 mmHg schwanken kann. Der Grund hierfür ist eine inhomogene Verteilung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe durch eine unterschiedlich hohe Sauerstoffausschöpfung mit hoher arterio-venöser pO_2 -Differenz. Aufgrund ihrer Beweglichkeit und der Möglichkeit innerhalb kurzer Zeit eine große Anzahl von Meßwerten aufzunehmen, liefert die MDO eine repräsentative Information über den mittleren pO_2 der Hirnoberfläche eines bestimmten Areals.

Kessler fordert mindestens 100 pO_2 -Meßwerte, die von 13 verschiedenen Lokalisationen registriert werden müssen, um ein aussagekräftiges Sauerstoffhistogramm zu erstellen. [Kessler, 1986]. Statistische Vergleiche solcher Histogramme sind erst ab 1.100 Meßwerten sinnvoll. Histogramme aus mehr als 100 Meßwerten können dagegen durch visuellen Vergleich beurteilt werden. Der mediane pO_2 erlaubt eine Aussage über die mittlere pO_2 -Versorgung eines Areals. Schiefe und pO_2 -Verteilung des Histogramms können ebenfalls beurteilt werden, wenn die Anzahl der Messwerte, wie in den vorliegenden Untersuchungen, groß genug ist. Die kritische Sauerstoffspannung von nur 0,1 Torr, bei der Mitochondrien die Atmung einstellen [Lübbers, 1981], kann allerdings mit der polarographischen Methode nicht erfasst werden. Man beschränkt sich darauf, die Linksverschiebung des pO_2 im Histogramm mit Zunahme von pO_2 -Meßwerten zwischen 0-5 mmHg als Anzeichen einer Hypoxie zu interpretieren [Lübbers, 1988].

5.2.4. Messung des rCBF mit der H_2 -Clearance Technik

Neben der H₂-Clearance Technik zur quantitativen Bestimmung der regionalen zerebralen Durchblutung stehen noch die Messung der Clearance von ¹³³Xenon zur Verfügung, die Anwendung von radioaktiven Mikrosphären und die Autoradiographie mit ¹⁴C-Antipyrin. Keine dieser Methoden ermöglicht eine kontinuierliche Messung der Durchblutung, wengleich die hier erwähnten Auswaschmethoden immerhin eine beliebige Anzahl von Messungen erlauben.

Vielversprechende Ansätze zur einfachen CBF-Messung bietet die Laser-Doppler-Fluxmetrie [Nilsson, 1980; Stern, 1975] und für Patienten die Stable-Xenon-Technik im CT [Gur, 1982]. Mit der Wasserstoff-Clearance-Methode sind experimentell nachfolgende Durchblutungswerte publiziert worden [Young, 1980]:

graue Substanz: 40-100 ml/100g/Minute
weiße Substanz: 15-20 ml/100g/Minute

Die H₂-Clearance-Methode bietet eine Reihe von Vorteilen: Es ist damit möglich, die Durchblutung von sehr kleinen Gewebevolumen präzise zu messen, die Kosten sind relativ gering und die Auswertung der Clearance ist vergleichsweise einfach [Farrar, 1987]. Eine Gewebstraumatisierung durch die Elektroden führt nicht zu falschen Messungen, es dauert nur länger bis der Elektrodenstrom der H₂-Konzentration im Gewebe entspricht [Aukland, 1965]. Um eine Gewebstraumatisierung durch die Messung zu verringern, haben wir sehr dünne Elektroden verwendet. Wasserstoff ist metabolisch inert, verteilt sich aufgrund seines hohen Diffusionskoeffizienten rasch im Gewebe [Krogh, 1918/19] und ist sehr lipidlöslich [Grollmann, 1929]. H₂ ist ein idealer Tracer für die Auswaschmethode. Der Wasser/Gasphase-Verteilungskoeffizient ist mit 0,018 sehr gering. Dadurch ist die Rezirkulation von H₂-Gas sehr niedrig [Kety, 1951]. Die mittlere Hirndurchblutung [Doyle,

1975] kann einfach durch den sogenannten "Initial Slope Index" (ISI) CBF erfasst werden, wobei nur die ersten Minuten der Wasserstoff-Clearance-Kurve ausgewertet werden. Bei Verwendung des ISI hängt das Ergebnis jedoch erheblich von der Aufsättigungszeit und vom Sättigungsgrad des Gewebes ab. Die optimale Aufsättigungszeit beträgt 5 Minuten; demnach sind Messungen in 20 Minuten-Intervallen möglich [Farrar, 1987].

5.2.5. Messung des spezifischen Gewichts des Hirngewebes

Neben der klassischen Wassergehaltsbestimmung durch Feucht-/Trockengewichtsmessung werden in der Hirnödemporschung Dichtegradienten zur Messung des spezifischen Gewichts des Hirngewebes eingesetzt. Weite Verbreitung hat der Brombenzol-Kerosingradient gefunden [Marmarou, 1982; Shigeno, 1982]. Ein 1978 von Pertoft et al. [Pertoft, 1978] zuerst beschriebener Percoll-Dichtegradient hat sich als Alternative des Brombenzol-Kerosin-Gradienten bewährt. Percoll-Gradienten haben bei gleicher Messgenauigkeit [Akerstrom, 1979; Schürer, 1988] den Vorteil, ungiftig zu sein. Der Vorteil der Verwendung von Dichtegradienten anstelle der Trocknungsmethode ist neben dem geringeren Zeitaufwand die Möglichkeit, den Wassergehalt von sehr kleinen Gewebeproben bestimmen zu können.

Die auch von uns beobachtete biphasische Sinkgeschwindigkeit der Gewebeproben im Gradienten wurde erstmals von Ferszt et al. [Ferszt, 1980] für Hirngewebe von 30 mg Gewicht beschrieben. Eine langsamere Sink-Geschwindigkeit ("flotation point") der Gewebeprobe ist 35-40 Sekunden nach ihrem Absetzen an der Oberfläche des Gradienten zu beobachten. Die Ablesung des spezifischen Gewichts nach einer Minute erfolgt daher zu Beginn der langsamen Sinkphase.

Der zerebrale Blutgehalt und der aktuelle Hämatokrit in den Hirngefäßen zum Zeitpunkt der Hirnentnahme können das Ergebnis der Wassergehaltsbestimmung beeinflussen, weil Blut ein anderes spezifisches Gewicht hat als Hirngewebe (Spezifisches Gewicht Blut = $1,0306 + (0,0006 * Hkt)$; Wassergehalt Blut = 85 %, [Picozzi, 1985]. Diese Tatsache wurde bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt. In den Gruppen III und V lag der Hämatokrit am Versuchsende bei 21-22 %. Das tatsächliche spezifische Gewicht des Hirngewebes könnte deshalb höher sein als die Messergebnisse vermuten lassen.

5.3. Ergebnisse

5.3.1. Systemische Parameter

Schock: In der ersten Phase des Schocks kommt es zu einer präkapillären Vasokonstriktion durch massive Aktivierung des sympathoadrenergen Systems. Der Filtrationsdruck in den Kapillaren sinkt, und es kann vermehrt Flüssigkeit aus dem Parenchym in das Gefäß einströmen ("Transcapillary Refill") [Mellander and Johansson, 1968]. Gleichzeitig kommt es jedoch auch zu einer osmotischen Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellulärraum [Gann, 1983], u. a. durch den Abfall des Hämatokrits zusammen mit einer Reduktion des kolloidosmotischen Drucks im Intravasalraum.

Der deutliche Abfall des pCO_2 in diesen Versuchen im Schock um jeweils 10 mmHg kann nicht durch Hyperventilation erklärt werden, die Tiere wurden künstlich beatmet. Als Erklärung könnte eine Änderung des Ventilations-/Perfusionsquotienten der Lunge in Betracht gezogen werden, auch wenn es dafür keine Indizien gibt.

HDX: Die eindrucksvolle Eigenschaft kleiner Volumina von hyperton/hyperonkotischer NaCl/Dextran-Lösung, das HMV und den arteriellen Blutdrucks zu normalisieren, ist in verschiedenen Studien gezeigt worden und wird auch durch unsere Ergebnisse bestätigt [Kramer, 1986; Kramer, 1989; Kreimeier, 1988; Kreimeier, 1990; Smith, 1985]. Dabei ist zu beachten, dass in den beiden Schockgruppen nur rund 20 % des entnommenen Blutvolumens durch HDX-Infusion ersetzt worden ist. Wir haben auf eine zusätzliche Volumentherapie unter den eigenen experimentellen Bedingungen nach HDX-Gabe verzichtet, um eine klare Aussage über die Wirksamkeit der SVR-Methode treffen zu können. Der sekundäre Abfall von MAP und von HMV kann hierdurch erklärt werden. Unter klinischen Bedingungen wäre die Volumentherapie selbstverständlich fortgesetzt worden. Der bei normovolämischen Tieren beobachtete Anstieg des HMV über den Ausgangswert hinaus ist ebenfalls typisch für die SVR-Methode [Bitterman, 1987]. Die Persistenz dieser Reaktion kann auf die Wirkung von Dextran zurückgeführt werden. Hinweise hierfür lieferte auch der Hämatokrit, der zwei Stunden nach der HDX-Infusion bei den Gruppen II und IV immer noch um 4 % unter dem Ausgangswert lag. Der KOD hingegen zeigte nur einen kurzfristigen Anstieg nach HDX, der jedoch durch die Vermehrung des intravasalen Blutvolumens wieder rasch verloren geht.

Die vorübergehende Erniedrigung des systemischen pH nach der HDX-Infusion bei den Tieren mit Kälteläsion und intrakranieller Raumforderung kann mit einer durch HDX hervorgerufenen hyperchlorämischen Azidose erklärt werden [Wisner, 1992]. Werden Chloridionen durch Azetat ersetzt, unterbleibt dieser pH Abfall [Moon, 1991].

Die Na⁺-Belastung durch die HDX-Infusion ist ein potentiell nachteiliger Effekt der SVR-Methode. Außer in Versuchsgruppe II fand sich jedoch am Versuchsende keine signifikant erhöhte Na⁺-Konzentration im Plasma der Versuchstiere.

Auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Osmolarität 4-8 h nach hypertoner Kochsalzinfusion wieder normalisiert hat. Mattox [Mattox, 1991] berichteten von einer klinischen Multicenterstudie über hypovolämische Patienten, die mit hypertonem

NaCl/Dextran behandelt wurden, und bei der Aufnahme eine nur um 9 mmol/l höhere Serum-Na⁺-Konzentration hatten als Probanden der Kontrollgruppe. In einer anderen klinischen Studie fanden Vassar et al. [Vassar, 1990] kurz nach Infusion von 250 ml 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 nur bei 2 von 55 Patienten eine Na⁺-Konzentration von über 160 mmol/l. Diese Patienten hatten jedoch keine klinischen Symptome einer Hypernatriämie und bei keinem der verstorbenen Patienten fanden sich Zeichen einer pontinen Myelinolyse. Insgesamt lässt sich daraus folgern, dass es weder experimentelle noch klinische Argumente gegen eine einmalige Bolusinfusion von HDX im Rahmen der SVR gibt.

5.3.2. Zerebrale Parameter

5.3.2.1. Regionale zerebrale Durchblutung und Gefäßdurchmesser

Einfluß der Narkose: Insbesondere frontal und kontralateral zur Läsion kam es kurz nach Versuchsbeginn bei den Tieren aller Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Durchblutung. Es ist unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine spezifische Wirkung von Chloralose gehandelt hat. Chloralose ist ein in der experimentellen Neurophysiologie gebräuchliches Anästhetikum, das seine Wirkung durch generelle Depression der Hirnfunktion, meßbar am Glukoseverbrauch des Mittelhirns und Hirnstamms, entfaltet. Wegen seiner geringen Wirkungen auf den Systemkreislauf wird es für experimentelle kardiovaskuläre Untersuchungen eingesetzt [Covert, 1988]. Chloralose gewährleistet auch bei längerer Narkose Stabilität des kardiorespiratorischen Systems [Rubal and Buchanan, 1986]. Darüberhinaus ist bekannt, dass Chloralose eine nur geringe Wirkung auf die Autoregulation des Gehirns hat [Fitch, 1969]. Der obengenannte Durchblutungsanstieg des Gehirns war auch kontralateral zu beobachten, deshalb konnten eine Irritation des Kortex durch die

Sauerstoffoberflächenelektrode oder den Trepanationsdefekt als Ursache ausgeschlossen werden.

Trauma: Für die von uns bei den Tieren der Gruppe IV (Trauma & HDX) teilweise bei den Tieren der Gruppe V (Trauma & Schock & HDX) und in den Experimenten mit der Laser-Doppler-Methode durchgehend beobachtete, akut einsetzende Hyperämie im Bereich der Läsion gibt es mehrere Erklärungen. Die Ergebnisse der Intravitalmikroskopie sprechen dafür, dass diesem Phänomen wahrscheinlich eine Dilatation arterieller als auch venöser Gefäße zugrundeliegt. Eine allgemeine Dilatation pialer Gefäße in der ersten Stunde nach Trauma wurde auch von Zimmermann [Zimmerman, 1987] nach Kälteläsion beschrieben. Bei Katzen mit "Fluid-percussion injury" haben DeWitt et al. [De Witt, 1986] ebenfalls eine Dilatation pialer Arteriolen mit Hyperämie eine Minute nach Trauma gefunden. Barie et al. [Barie, 1993] haben bei Untersuchungen des zerebralen Blutvolumens mit Photoplethysmographie nach "Fluid-Percussion injury" bei Schweinen beobachtet, dass die akut einsetzende intrakranielle Hypertension auf die Zunahme des arteriellen, etwas später auch des venösen Blutvolumens zurückzuführen ist. Auch in unseren Versuchen war eine signifikante Dilatation venöser Gefäße zu sehen. Barie et al. sowie andere Autoren [Overgaard and Tweed, 1974] haben eine Störung der zerebralen Autoregulation im perifokalen Hirngewebe für die Gefäßdilatation und Zunahme des zentralen Blutvolumens verantwortlich gemacht. Es sind jedoch auch andere Mechanismen denkbar: Neurogene Mechanismen oder die Freisetzung von vasodilatorischen Mediatorsubstanzen können ebenfalls dazu geführt haben. Für eine neurogen vermittelte Reaktion spricht das in den eigenen Versuchen häufig sofort nach Trauma beobachtete Auftreten von Cortical Spreading Depression (Ergebnisse nicht gezeigt), deren Progression aus den Aufzeichnungen der vier in zunehmendem Abstand zur Läsion implantierten CBF-Elektroden verfolgt werden konnte [Lauritzen, 1987].

Schock: Die Aufrechterhaltung der zerebralen Autoregulation in der Schockphase konnte eindrucksvoll durch die Intravitalvideomikroskopie illustriert werden. Es kam im Schock zu einer signifikanten Zunahme der arteriellen Gefäßdurchmesser, wodurch die Durchblutung offenbar konstant blieb.

In beiden Schockgruppen (Gruppe III und V) fand sich nach Infusion von HDX in allen Meßbereichen eine verzögerte Zunahme der Hirndurchblutung. Diesen Ergebnissen entsprechen auch die Veränderungen der arteriellen Gefäßdurchmesser:

In beiden Versuchsgruppen wurde gegen Versuchsende eine arterielle Dilatation um 20 % bzw. 15 % gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, während in den Versuchsgruppen ohne Schock wenige Minuten nach Infusion von HDX bereits wieder normale Gefäßdurchmesser gefunden wurden. Die Gefäßerweiterung bei den Tieren der Schockgruppen könnte u. U. durch den sekundären Abfall des arteriellen Blutdrucks mit darauffolgender Überkompensation der zerebro-vaskulären Autoregulation erklärt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von anderen Gruppen überein [Kreimeier, 1990]. Auch bei Beagle Hunden im hämorrhagischen Schock kam es zu einem mäßigen Anstieg der Hirndurchblutung durch die Infusion von hyperton/hyperonkotischer Lösung. English et al. haben nach der Infusion von Kochsalz-Lösung gegenüber 7,2 % NaCl/Dextran-Lösung bei Schafen zwei Stunden nach Therapie eine mäßige Zunahme der Hirndurchblutung bei den Tieren mit Kombinationstherapie gefunden. [English, 1992]. Maningas et al. [Maningas, 1987] hatten bei Schweinen mit hämorrhagischem Schock durch Infusion von 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 eine Normalisierung der Hirndurchblutung erreicht, nachdem es bei diesen Tieren in der Schockphase zur deutlichen Abnahme gekommen war. Eine Verbesserung der Hirndurchblutung durch Infusion von 7,2 % NaCl wurde auch von Prough et al. [Prough, 1991] bei Hunden im hämorrhagischen Schock in Gegenwart einer intrakraniellen Raumforderung berichtet.

HDX: Bei den normovolämischen Tieren blieb die zerebrale Durchblutung nach Infusion von HDX trotz des Anstiegs des HMV in den drei okzipitalen Meßbereichen konstant. Dies könnte u.a. als Indiz dafür gelten, dass HDX keine nachteiligen Wirkungen auf die zerebrale Autoregulation im nicht geschädigten Gehirn hat. Ein im Frontalhirn gefundener Anstieg der Durchblutung war von der HDX Infusion unabhängig bereits vor der Infusion aufgetreten.

Theoretisch wäre denkbar, dass eine starke Erhöhung des HMV durch HDX mit Anstieg des Perfusionsdrucks im Bereichen mit gestörter zerebraler Autoregulation zur Erhöhung des hydrostatischen Druckgradienten und somit zur Bildung eines Hirnödems beitragen könnte. Diese Befürchtungen sind allerdings durch die vorliegende Ergebnisse, insbesondere über den zerebralen Wassergehalt nach Trauma und HDX entkräftet worden. In beiden Versuchsgruppen mit fokalem Hirntrauma kam es nach Applikation von HDX nur zu einem mäßigen Anstieg der Hirndurchblutung. Schnelle, sofort nach HDX Infusion auftretende Veränderungen der zerebralen Durchblutung können mit der H₂-Clearance Methode jedoch nicht erfaßt werden. Hier haben einzelne Messungen mit der Laser-Doppler-Fluxmetrie aufschlußreiche Einblicke ergeben. Ein peakartiger Anstieg der Hirndurchblutung nach HDX (Abb. 6) war nicht auf die vorhergegangene Traumatisierung des Gehirns mit Verlust der Autoregulation zurückzuführen. Diese Reaktion konnte in Einzelversuchen auch bei Tieren ohne Läsion beobachtet werden (Ergebnisse nicht gezeigt). Diese Durchblutungsmaxima gingen mit einer kurzdauernden Dilatation von Pia-Arteriolen um etwa 30 % einher (Tab. 14). Eine Dilatation von arteriellen Widerstandsgefäßen nach Infusion von hypertonen Lösungen ist schon länger bekannt [Huseby and Gumprecht, 1981]. Diese meist kurzfristige Reaktion hat jedoch weder Bedeutung für eine verstärkte Ödementwicklung im Gehirn noch für einen Anstieg des intrakraniellen Drucks als Hinweis für die erhaltene Compliance des Gehirns. Als ein für die eindrucksvolle Senkung des ICP verantwortlicher Mechanismus nach Infusion von

HDX läßt sich hingegen eine Reduktion des intrakraniellen Blutvolumens mit zerebraler Vasokonstriktion ausschließen.

Zusammen mit den anderen Ergebnissen sprechen die Resultate der Durchblutungsmessung des Gehirns dafür, dass die Infusion von HDX unter normovolämischen Bedingungen, als auch im hämorrhagischen Schock, mit und ohne Läsion des Gehirns keine nachteiligen Wirkung auf dieses wichtige Organ hat.

5.3.2.2. Sauerstoffspannung des Gehirns

Die Kombination von Durchblutungsmessung mit der Bestimmung des regionalen pO_2 der Hirnoberfläche erlaubt zuverlässige Aussagen über die Qualität der Hirndurchblutung und O_2 -Versorgung des Gewebes. Bereits frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die hohe Auflösung der regionalen pO_2 -Messung es möglich macht, auch subtile Veränderungen der O_2 -Versorgung des Gehirns, beispielsweise durch Hypoxie, zuverlässig auf dem Niveau der zerebralen Mikrozirkulation zu erfassen [Maekawa, 1979].

Kontrolle: Die in diesen Studien erhaltenen pO_2 -Histogramme der Tiere der Kontrollgruppe und aus der Versuchsphasen A haben eine linksschiefe Kontur mit einer Häufigkeit von niedrigen pO_2 -Werten (0-5 mmHg) von ca. 5 %. ergeben. Die Form und Verteilung der pO_2 -Histogramme des Gehirns entsprechen den in der Literatur angegebenen Beobachtungen unter Kontrollbedingungen [Maekawa, 1979M Smith, 1977].

Trauma: Die bei den Tieren beider Traumagruppen beobachtete Abnahme von hypoxischen pO_2 -Werten und der deutliche Anstieg des pO_2 -Medians nach Kälteläsion des Gehirns zeigt eindrucksvoll den dadurch hervorgerufenen Anstieg der Hirndurchblutung.

Schock: Bei den Tieren der beiden Schockgruppen erhöhte sich der Anteil hypoxischer pO_2 -Werte des Gehirns aufgrund des, durch Blutentzug induzierten Defizits der Sauerstofftransportkapazität, auch ohne Erfassung des kompensatorischen Anstiegs der Hirndurchblutung. Die therapeutische Wirksamkeit von HDX kann an den Veränderungen der pO_2 -Histogramme der Hirnrinde erkannt werden. Die Infusion von HDX hatte eine Normalisierung des Anteils hypoxischer pO_2 -Werte in beiden Schockgruppen gewährleistet.

HDX: In keiner Versuchsgruppe wurde die O_2 -Versorgung des Gehirns durch die Infusion von HDX beeinträchtigt.

Die erhöhten pO_2 Werte des Gehirns gegen Versuchsende bei den Tieren der Kontrollgruppe und der Gruppen II (nur HDX) und IV (Trauma & HDX) können u.a. durch den Anstieg der Hirndurchblutung erklärt werden. Die Ursache des Durchblutungsanstiegs ist unklar, sie kann nicht nur durch die Infusion von HDX hervorgerufen worden sein. Die durch HDX bedingte Dehydrierung des frontalen Hirngewebes insbesondere in Gruppe II und III könnte die Mikrozirkulation durch Abnahme des Gewebedrucks verbessert haben. Befunde von Shackford [Shackford, 1992] haben gezeigt, dass die Infusion von hypertoner Kochsalzlösung nach Kälteläsion bzw. im Schock und in Gegenwart eines subduralen Ballons, die zerebrale Durchblutung normalisiert und die Sauerstoffversorgung des Gehirns verbessert. Hierbei könnte die Schrumpfung von Endothelzellen mit Lichtung des Kapillarlumens sowie eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch Schrumpfung von Erythrozyten eine entscheidende Rolle spielen.

Auch andere Studien zeigen, dass der Hirnstoffwechsel sowie funktionelle neurophysiologische Parameter durch die Schocktherapie mit HDX nicht nachteilig beeinflusst werden. Wisner [Wisner, 1992] und Matteucci [Matteucci, 1993] haben berichtet, dass das mit NMR gemessene Verhältnis von energiereichen Phosphatverbindungen zu anorganischem Phosphat, sowie elektrophysiologische Parameter wie evozierte Potentiale, nach Infusion von HDX normalisiert werden.

5.3.2.3. Intrakranieller Druck

Das Outcome von Patienten mit einem Schädel-Hirntrauma wird wesentlich durch die Dauer und das Ausmaß der intrakraniellen Hypertension bestimmt [Miller, 1977]. Der erhöhte intrakranielle Druck verringert den zerebralen Perfusionsdruck und damit die zerebrale Durchblutung. Dieser Vorgang kann zur zerebralen Ischämie als wichtigen Mechanismus des zerebralen Sekundärschadens führen [Baethmann, 1988]. Bei ca. 50 % der Patienten, die am Schädel-Hirn-Trauma versterben, kommt es präfinal zu einem mit konservativen Maßnahmen nicht beherrschbaren Druckanstieg [Miller, 1977]. Autoptische Zeichen eines ischämischen Sekundärschadens des Gehirns wurden von Graham bei rund 90 % [Graham, 1978] der untersuchte Fälle gefunden. Hieraus wird klar, dass der behandelnde Arzt, der die Hirndurchblutung von Patienten im Schock und SHT sicherzustellen versucht, therapeutische Eingriffe vermeidet, die zum Anstieg des intrakraniellen Drucks führen können. Deshalb war es notwendig, Klarheit über mögliche Nebenwirkungen von HDX auf den ICP in Gegenwart einer Hirnläsion zu erlangen.

Diese Frage war dringlich, weil der durch die Laser-Doppler-Messungen registrierte erhebliche Fluxanstieg nach HDX, zusammen mit der Dilatation von Pia-Arteriolen, vermuten ließ, dass es zum intrakraniellen Druckanstieg gekommen war. Die gleichzeitig

vorgenommenen ICP-Messungen haben gezeigt, dass die Infusion von HDX auch in Gegenwart einer Hirnläsion mit geschädigter Blut-Hirn-Schranke und intrakranieller Raumforderung zu einer prompten andauernden Senkung des erhöhten ICP führt. Eine begrenzte Dauer der Drucksenkung und ihre geringe Ausprägung nach der zweiten Bolusgabe könnte nachfolgende Erklärung finden. Zum einen blieb die intrakranielle Raumforderung über den Versuchsverlauf hinweg bestehen, zum anderen könnte wegen der Erhöhung der Osmolarität des Blutes auch zu einem entsprechenden Anstieg der Osmokonzentration im Hirngewebe kommen [Cserr, 1987]. Hierdurch würde der osmotische Gradient zwischen Intravasalraum und Gewebe [Cserr, 1987] und damit die Wirkung von HDX verringert.

5.3.2.4. Spezifisches Gewicht des Hirngewebes

Kritiker der Small-Volume-Resuscitation-Methode führen an, dass die Verwendung hypertoner Lösungen bei Patienten mit Schädel-Hirntrauma zur Ödemverstärkung in Hirnarealen mit gestörter Schrankenfunktion führen könnte. Gunnar hat bei Hunden nach einer 60-minütigen Schockphase in Gegenwart eines epiduralen Ballons entweder 0,9 % NaCl, 3 % NaCl oder 10 % Dextran 40 infundiert. Die Extravasation von Evans Blue war nach Infusion von hyperosmotischer Kochsalzlösung am stärksten ausgeprägt [Gunnar, 1986]. Als Erklärung dieser starken Anreicherung von Evans Blue im geschädigten Hirnparenchym kommt im Betracht, dass die Dehydration von perifokalem Hirngewebe durch Senkung des Gewebedruck die Ödemausbreitung erleichtert hat [Shackford, 1992]. Der intrakranielle Druck blieb nach Infusion von hypertoner Kochsalzlösung unverändert, während er nach Infusion von isotonem Kochsalz oder Dextran anstieg. Die Autoren machen dafür die durch die Extravasation von Dextran bedingte Flüssigkeitsretention im Hirnparenchym verantwortlich. Ähnliche Vermutungen sind auch über andere onkotisch wirksame Solute, z. B. Albumin, geäußert worden [Gröger and Marmarou, 1990; Kuroiwa, 1985]. Gaab et al.

haben einen ausgeprägten ventrikulären Druckanstieg nach Infusion von 10 % Dextran 40 bei Katzen mit Kälteläsion beobachtet [Gaab, 1978]. Die vorliegenden Experimente über die Kombination von hypertoner Kochsalz- mit hyperonkotischer Dextranlösung waren deshalb von entscheidender Bedeutung um zu klären, welche Wirkung diese neuartige Therapieform auf den zerebralen Wassergehalt und intrakraniellen Druck hat.

Trauma: Herrmann und Neuenfeld haben den Verlauf der Ödementwicklung nach Kälteläsion des Kortex bei Kaninchen untersucht [Herrmann and Neuenfeldt, 1972]. Sie fanden 24 h nach Trauma den höchsten Wassergehalt im Hirngewebe. Drei Stunden nach Läsion, dem Entnahmezeitpunkt des Gehirns in der vorliegenden Studie, hatte das Hirnödem erst 25 % des Maximalwertes erreicht. Auch bei den Tieren der Gruppe V mit fokaler Hirnläsion war der Wassergehalt des Gehirns nach HDX-Infusion gegenüber dem Hirnwassergehalt der Tiere der Kontrollgruppe signifikant reduziert.

Die falschfarbenkodierte Aufnahmen erlauben eine Beurteilung der Ödemausbreitung mit Ausgang von der fokalen Läsion. Hieraus wird ersichtlich, dass auch in unmittelbarer Nähe zur Läsion, d. h. bei starker Schädigung der Blut-Hirnschranke, Hirngewebe dehydriert worden ist. Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch zu den Resultaten anderer Untersuchungen zu stehen, wonach die Infusion von hypertoner Kochsalzlösung ohne Dextran nur zur Entwässerung in Arealen mit intakter Schranke führt [Battistella and Wisner, 1991; Shackford, 1992; Wisner, 1990; Zornow, 1989]. Wie unten ausgeführt könnte der Dextran-Anteil für diese unterschiedliche Wirkung verantwortlich sein. In einer weiteren Studie, in der die Hirnödementwicklung nach Kälteläsion und Infusion von hypertone/hyperonkotischer Lösung zur Therapie eines hämorrhagischen Schocks untersucht worden ist [Walsh, 1991], wurde 24 h nach Trauma kein Unterschied des Hirnwassergehalts zwischen den Tieren beobachtet, die entweder 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 erhalten hatten

oder Ringer-Laktat Lösung (Kontrolltiere). Solche Unterschiede könnten allerdings zu einem früheren Zeitpunkt bestanden haben, weil 24 h nach Infusion nur noch 30 % von Dextran 70 im Organismus vorhanden sind [Guyton, 1981].

Aufgrund der Faseranatomie ist die weiße Substanz des Gehirns der bevorzugte Ausbreitungsort für das vasogene Hirnödem [Klatzo, 1967]. In unseren Versuchen zeigte sich, dass die mögliche Irritation des Gewebes durch die Trepanation des Schädels offenbar ausreichend war, den Wassergehalt der darunterliegenden weißen Substanz zu erhöhen. Dies war in allen Versuchsgruppen außer in Gruppe III am Unterschied des spezifischen Gewichts zwischen der linken und rechten Hirnhemisphäre erkennbar (Abb. 12 und Abb. 13). Interessanterweise kam es im direkt exponierten Kortex nicht zur Ödementwicklung, möglicherweise als Indiz für die Sorgfalt der Präparation.

Die Vermutung, dass bei geschädigter Blut-Hirnschranke die Infusion von HDX zur Extravasation von Dextran in das Hirngewebe führt [Gunnar, 1986], konnte in den vorliegenden Experimenten nicht bestätigt werden. Falls es in der Tat dazu kommen würde, hätte dies, zumindest in den ersten Stunden nach Infusion, keine nachteiligen Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck und die Entwicklung des Hirnödems.

Nachfolgend geht es um die Frage, wie die Wirkung von HDX auf den zerebralen Wassergehalt erklärt werden kann. Hierzu ist es hilfreich, sich an wichtige histologisch-anatomische Eigenschaft des Gehirns zu erinnern.

Im Kapillarbett von peripheren Organen wird das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Gewebe und Intravasalraum durch das Zusammenspiel hydrostatischer Kräfte und die kolloidosmotisch wirksamen Plasmaproteine, also durch den onkotischen Druck, bestimmt. Zwischen dem Plasmakompartiment und dem Gewebe besteht ein osmotisches Äquilibrium wegen der ungehinderten Permeabilität und Verteilung der kleinen H₂O Moleküle, während die osmotisch wirksamen Solute grundsätzlich kompartimentiert sind.

In den zerebralen Gefäßen (Kapillaren, Venolen) sind Endothelzellen die Elemente der Blut-Hirnschranke (BBB) für Proteine wie auch für Natriumionen undurchlässig [Fenstermacher, 1966]. Der Filtrationskoeffizient für Natrium-Ionen ist extrem niedrig, er liegt bei etwa 1/30 des Filtrationskoeffizienten für Natrium-Ionen in Muskelkapillaren. Hirngefäße der Mikrozirkulation haben keine Fenestrierung und praktisch keinen vesikulären Transport im normalen Zustand durch das Endothel. Andererseits gibt es für Wassermoleküle so gut wie keine Barriere zwischen Intravasalraum und Hirnparenchym. Ihre Verteilung folgt hydrostatischen, osmotischen bzw. kolloid-osmotischen Druckgradienten zwischen Intravasalraum und Parenchym. Unter diesen Bedingungen sollte die Bedeutung des osmotischen Drucks weit über der des onkotischen Druckes liegen. Tatsächlich zeigen experimentelle Untersuchungen, dass selbst geringfügige Veränderungen der Serum-Natriumkonzentration zu größeren Veränderungen des zerebralen Wassergehalts und des ICP führen können, als Veränderungen der Serumproteinkonzentration [Zornow, 1987]. In diesem Zusammenhang ist der Hinweis von Bedeutung, dass die Zunahme des zerebralen Wassergehalts nach Infusion von Ringer-Laktat-Lösung nicht auf eine verdünnungsbedingte Senkung des onkotischen Drucks zurückzuführen ist, sondern auf die geringfügige Hypotonizität der Ringer-Laktat-Lösung [Shapira, et al.; 1992].

Ein Trauma des Gehirns führt im Bereich der Läsion zur Zerstörung der Blut-Hirnschranke. Die durch die Parenchymläsion hervorgerufene Schädigung der BHS-Elemente (Endothel) ist z. B. bei der fokalen Kälteläsion in der Randzone der Nekrose, dem Übergang zum unversehrt gebliebenen Hirnparenchym wirksam für die Extravasion des Ödems. Der resultierende Schrankenschaden ist auf diesen Bereich begrenzt, ungeachtet der Ausbreitung des vasogenen Hirnödems in die Peripherie der weißen Substanz. Im Bereich der Läsion selbst sind nun die Gefäße für Proteine und Ionen durchlässig, im perifokalen Bereich sollen die Hirngefäße nur für Ionen wie Na^+ und Cl^- selektiv permeabel sein [Korosue, 1990]. Hier könnte, analog zu den Verhältnissen in peripheren Organen, der onkotische Druck für das

Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen extra- und intravasalem Raum entscheidend sein. Für diesen Gewebereich könnte HDX gegenüber der nur osmotisch wirksamen hypertonen Kochsalzlösung ohne Kolloid von Vorteil sein. Hypertone NaCl-Lösung kann, wenn sie alleine infundiert wird, nur Hirngewebe mit intakter BHS entwässern [Battistella and Wisner; 1991; Shackford, 1992; Wisner, 1990; Zornow, 1989). Mit der Infusion von HDX wird hingegen wegen der Dextran-Komponente in Hirnarealen mit selektiv permeabler Blut-Hirn-Schranke ein onkotischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum aufgebaut, der den Wassergehalt im perifokalen Gewebe reduziert.

Bei vollständigen Versagen der BHS-Funktion erfolgt die Ödemextravasion unabhängig von osmotischen oder onkotischen Gradienten, sondern in Abhängigkeit vom hydrostatischen Druck in den betroffenen Gefäßen [Klatzo, 1967].

Aus den eigenen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die eindrucksvolle Senkung des intrakraniellen Drucks durch HDX hauptsächlich auf die rasche Entwässerung des Hirngewebes zurückzuführen ist. Diese Vermutung wird durch Beobachtung von Battistella [Battistella and Wisner, 1992] unterstützt. In ihren Untersuchungen wurde Ratten nach Kälteläsion des Gehirns im Volumenmangelschock entweder eine Ringer-Laktat-Lösung oder 7,5 % NaCl infundiert. Der Wassergehalt der unverletzten Hirnhemisphäre war bei den Tieren, deren Gehirn sofort nach Infusion mit hypertonem Kochsalz entnommen wurde, gegenüber den Tieren der Ringer-Laktat-Gruppe signifikant erniedrigt.

Die Eigenschaft von hypertoner Kochsalzlösung, den intrakraniellen Druck senken zu können, wurde erstmals 1919 von Weed und McKibben beschrieben [Weed and McKibben, 1919]. Seitdem wurde die Senkung des zerebralen Wassergehalts für diese Wirkung verantwortlich gemacht [Hemmer, 1993]. Dieser Mechanismus muss jedoch nicht immer für die therapeutische Wirksamkeit von hypertonen Lösungen verantwortlich sein. Als Standardtherapie zur Reduktion des erhöhten intrakraniellen Drucks eingesetztes hypertones

Mannitol führt nach 10-15 Minuten bei Katzen zur Konstriktion von pialen Arteriolen [Muizelaar, 1983]. Muizelaar et al. haben deshalb postuliert, dass die durch Vasokonstriktion hervorgerufene Abnahme des zerebralen Blutvolumens der primäre Mechanismus der ICP-Senkung durch hypertone Lösung ist, während die osmotische Dehydratation des Gehirngewebes weniger wichtig sei. Die von uns beobachtete starke Dilatation von Pia-Arteriolen nach Infusion von HDX macht hingegen eine Reduktion des zerebralen Blutvolumens als Mechanismus der ICP-Senkung unwahrscheinlich.

Allerdings könnten solche unterschiedliche Mechanismen von HDX und Mannitol erklären, warum hyperton/hyperonkotische Lösungen unter klinischen Bedingungen bei der intrakraniellen Hypertension zur Senkung des intrakraniellen Drucks führen, während Mannitol oder andere Maßnahmen wirkungslos bleiben, wie nachfolgende Beispiele zeigen:

- Worthley hat zwei bei 2 Patienten mit therapieresistenter intrakranieller Hypertension 20 ml bzw. 50 ml einer 5 mmol/ml NaCl-Lösung innerhalb von 10 Minuten infundiert und konnte damit den ICP über längere Zeit senken [Worthley, 1988].
- Ähnliche Ergebnisse hat Meier-Hellmann berichtet, nach Infusion von 2-5 ml/kg 7,5 % NaCl / 6 % HAES. Innerhalb von 15 Minuten sank der ICP bei 4 Patienten mit konstant erhöhtem ICP [Meier-Hellmann, 1990].
- Durch Infusion von 4 ml/kg 7,5 % NaCl / HAES-Lösung haben Weinstabl und Hammerle bei polytraumatisierten Patienten mit therapieresistenter intrakranieller Hypertension bereits nach 5 Minuten eine signifikante Senkung des ICP erreicht. Gleichzeitig wurde der Perfusionsdruck angehoben [Weinstabl and Hammerle; 1993].

- Fisher hat Bolus-Infusionen von 3 % NaCl mit 0,9 % NaCl bei 18 Kindern mit intrakranieller Hypertension verglichen. Die Infusion von hypertoner Kochsalzlösung resultierte in einer Reduktion des ICP, während die isotone NaCl-Lösung ohne Wirkung blieb [Fisher, 1992].

Auch neuere experimentelle Untersuchungen bestätigen, dass hypertone Kochsalzlösungen (5 oder 7,5 %) den zerebralen Wassergehalt signifikant vermindern, im Vgl. zu isotoner Kochsalzlösung [Toung, 2007]. Auch bei Versuchstieren mit Ischämie-induziertem Hirnödem (Verschluß der Art. cerebri media für 2 h), war die hypertone Kochsalzlösung therapeutisch wirksam.

Darüberhinaus wird durch Applikation von hypertoner Kochsalzlösung eine Verringerung der Liquorproduktion und dadurch des ICP diskutiert [Foxworthy and Artru, 1990]. Dieser Mechanismus dürfte jedoch erst nach längerer Therapiedauer eine Rolle spielen.

Schließlich zeigen die Ergebnisse dieser Experimente, dass die Infusion von HDX das spezifische Gewicht von Hirngewebe unverändert läßt oder zur Verminderung des Wassergehalts führt. Hingegen konnte weder für die exponierte Hirnhemisphäre (Tab. 16), noch in den Gewebeproben von Kortex und weißer Substanz eine Verstärkung des Hirnödems nach Läsion durch Infusion von HDX beobachtet werden (Abb. 17).

6. **Schlußfolgerung und Ausblick**

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Im nicht geschädigten Gehirn und unter normalen Kreislaufbedingungen hat die Infusion kleiner Volumina einer 7,2 % NaCl / 10% Dextran 60 - Lösung keine nachteilige Auswirkung auf die regionale Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns. Der zerebrale Wassergehalt wird insbesondere in der weißen Substanz durch die Infusion reduziert.
- Die Therapie des Volumenmangelschocks mit HDX hat auch in Gegenwart einer Hirnläsion keine nachteiligen Folgen für die zerebrale Durchblutung, die Sauerstoffversorgung, Ödementwicklung und den intrakraniellen Druck. Im Gegenteil, die rasche Normalisierung der Kreislauffunktion ist angesichts der Schockgefährdung von polytraumatisierten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ein großer Vorteil. Die durch den Volumenmangelschock beeinträchtigte Sauerstoffversorgung des Gehirns wird durch die Infusion von HDX schrittweise normalisiert. Durch die HDX Infusion kommt es zur Dehydrierung des Hirnparenchyms nicht nur bei intakter sondern auch mit geschädigter Blut-Hirnschranke. Dieser Mechanismus scheint auch der eindrucksvollen Senkung des erhöhten intrakraniellen Drucks zugrunde zu liegen.

Unsere Ergebnisse werden durch neuere klinische Studien bestätigt. Vassar et al. haben in einer prospektiv randomisierten Studie bei polytraumatisierten Patienten im Schock 250 ml 7,5 % NaCl, 7,5 % NaCl / 6% Dextran 70, 7,5ml NaCl / 12 % Dextran 70 oder die gleiche Menge Ringer-Laktat-Lösung als Primärbehandlung eingesetzt. Bei Entlassung aus dem

Krankenhaus bestand zwar kein signifikanter Unterschied bzgl. Anzahl von überlebenden Patienten zwischen beiden Gruppen [Vassar, 1993; Vassar, 1993]. Bei der Betrachtung von Patienten mit schwerem SHT (GCS < 9) ergaben sich jedoch interessante Aspekte: In der Gruppe von Patienten, die mit hypertonem Kochsalz bzw. mit hypertoner Kochsalz/Dextran-Lösung behandelt worden waren, haben 34 % der Patienten überlebt, in der Gruppe mit Ringer-Laktat-Behandlung dagegen nur 12 %. Die Autoren führten dieses Ergebnis im wesentlichen auf die Reduktion des posttraumatischen Hirnödems durch die hypertone Lösung zurück. Die Auswertung verschiedener klinischer Studien bei insgesamt mehr als 600 Patienten mit schwerem SHT, bestätigt weitgehend diese Schlußfolgerung.

Die Eignung hypertoner/hyperonkotischer Lösungen für das Infusionsmanagement in der perioperativen Phase ist auch bei Patienten ohne zerebrale Insulte gezeigt worden, z. B. bei der Resektion von abdominalen Aneurysmen [Christ, 1997].

Für die Zukunft ergeben sich eine Reihe interessanter Fragestellungen. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass eine traumatische Hirnläsion die Erholungsfähigkeit des Organismus einschließlich der Herzfunktion nach einem hämorrhagischen Schock beeinträchtigt [Yuan and Wade, 1992]. In Verbindung mit den oben erwähnten klinischen Befunden, die darauf hindeuten, dass insbesondere Patienten mit SHT von der Therapie mit HDX profitierten, sollten diese Ergebnisse dazu veranlassen, die eventuell vorteilhafte Wirkung von hypertonen Lösungen auf das zentralnervöse Kreislaufzentrum genau zu untersuchen.

Dessenungeachtet sind diejenigen Eigenschaften von HDX von besonderer Bedeutung, die den erhöhten intrakraniellen Druck senken. Dies macht weitere klinische wie tierexperimentelle Untersuchungen vielversprechend, diese Lösungen mit der bewährten Standardtherapie wie Mannitol zu vergleichen. Es ist zu vermuten, dass beiden

Therapieprinzipien unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrundeliegen, deren Kenntnis klinisch relevant ist.

7. Literatur

1. Akerstrom G, Pertoft H, Grimelius L and Johansson H (1979); Density determinations of human parathyroid glands by density gradients. *Acta Pathol Microbiol Scand [a]* 2: 91-96
2. Albright AL, Latchaw RE and Robinson AG (1984); Intracranial and systemic effects of hetastarch in experimental cerebral edema. *Crit Care Med* 12: 496-500
3. Arvidsson S, Haggendal E and Wins o I (1981); Effects on cerebral blood flow of infusion of hyperosmolar saline during cerebral vasodilation in the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 25: 153-157
4. Aukland K (1965); Hydrogen polarography in measurement of local blood flow; theoretical and empirical basis. *Acta Neurol Scand Suppl* 14: 42-45
5. Baethmann A and Kempinski O (1991); The brain in shock. Secondary disturbances of cerebral function. *Chest* 100: 205S-208S
6. Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempinski O, Unterberg A, Wahl M and Schurer L (1988); Mediators of brain edema and secondary brain damage. *Crit Care Med* 16: 972-978
7. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR and Trunkey DD (1980); Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 140: 144-50
8. Baker SP (1987); Injuries: the neglected epidemic: Stone lecture, 1985 America Trauma Society Meeting. *J Trauma* 27: 343-348
9. Barie PS, Ghajar JB, Firlik AD, Chang VA and Hariri RJ (1993); Contribution of increased cerebral blood volume to posttraumatic intracranial hypertension. *J Trauma* 35: 88-95
10. Battistella F and Wisner D (1992); Cerebral dehydration following hypertonic saline resuscitation. *Circ Shock* 37: 16
11. Battistella FD and Wisner DH (1991); Combined hemorrhagic shock and head injury: effects of hypertonic saline (7.5%) resuscitation. *J Trauma* 31: 182-188
12. Baumgärtl H and Lübbers D (1983); Microaxial needle sensor for polarographic measurement of local O₂ pressure in the cellular range of living tissue. Its construction and properties. Gnaiger, E. and Forstner, H.; *Polarographic oxygen sensors* Springer Verlag Heidelberg; 37-65
13. Bellamy R, Maningas P and Wenger B (1986); Current shock models and clinical correlations. *Ann Emerg Med* 15: 1392-1395
14. Bicher HI (1974); Brain oxygen autoregulation: a protective reflex to hypoxia? *Microvasc Res* 8: 291-313

15. Bitterman H, Triolo J and Lefer AM (1987); Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circ Shock* 21: 271-83
16. Statistisches Bundesamt (1992); Todesursachen 1990. Metzler-Poeschel
17. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M (2004). Hyperosmotic-hyperoncotic versus hyperosmotic-hyperviscous: small volume resuscitation in hemorrhagic shock. *Shock* 22(5):431-7.
18. Christ F, Niklas M, Kreimeier U, Lauterjung L, Peter K, Messmer K (1997). Hyperosmotic-hyperoncotic solutions during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 41(1 Pt 1):62-70.
19. Clark L (1953); US Patent 2.913.386.
20. Covert R, Drummond W and Gimotty P (1988); Chloralose alters circulatory response to α -receptor stimulation and blockade. *Am J Physiol* 255: H 419-425
21. Cserr HF, De Pasquale M and Patlak CS (1987); Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolality in rats. *Am J Physiol* 253: F522-529
22. De Witt DS, Jenkins LW, Wei EP, Lutz H, Becker DP and Kontos HA (1986); Effects of fluid-percussion brain injury on regional cerebral blood flow and pial arteriolar diameter. *J Neurosurg* 64: 787-94
23. De Felipe J Jr., Timoner J, Velasco IT, Lopes OU and Rocha-e-Silva M Jr. (1980); Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 2: 1002-1004
24. Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M and Pulsinelli W (1989); Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 589-596
25. Doyle TF, Martins AN and Kobrine AI (1975); Estimating total cerebral blood flow from the initial slope of hydrogen washout curves. *Stroke* 6: 149-152
26. English T, Kramer G and Holcroft J (1992); Small volume hypertonic versus large volume isotonic resuscitation: comparison of regional blood flow. *Circ Shock* 37: 6
27. Eyre JA, Essex TJ, Flecknell PA, Bartholomew PH and Sinclair JI (1988); A comparison of measurements of cerebral blood flow in the rabbit using laser Doppler spectroscopy and radionuclide labelled microspheres. *Clin Phys Physiol Meas* 9: 65-74
28. Farrar J (1987); Hydrogen clearance techniques. Wood, J.; *Cerebral Blood Flow*; Mc Graw Hill, New York
29. Fenstermacher J (1966); Filtration and reflection coefficients of rabbit blood-brain-barrier. *Am J Physiol* 211: 341-346
30. Ferszt R, Hahm H and Cervos-Navarro J (1980); Measurement of the specific gravity of the brain as a tool in brain edema research. *Adv Neurol* 28: 15-26

31. Fisher B, Thomas D and Peterson B (1992); Hypertonic Saline lowers raised ICP in children after head trauma. *J Neurosurg Anesth* 4: 4-10
32. Fitch W, Barker J, Jennet W and McDowall D (1969); The influence of neuranalgesic drugs on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 41: 800
33. Foxworthy J and Artru A (1990); Cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue composition following intravenous infusion of hypertonic saline in anesthetized rabbits. *J Neurosurg Anesth* 2: 256-265
34. Gaab M, Knoblich OE, Schupp J, Dietrich K, Fuhrmeister U and Gruss P (1978); [The effect of different types of osmotic or oncotic therapy on intracranial pressure and electrical activity of the brain in experimental brain edema]. *Acta Neurochir* 40: 203-221
35. Gann DS, Carlson DE, Byrnes GJ, Pirkle J Jr. and Allen-Rowlands CF (1983); Role of solute in the early restitution of blood volume after hemorrhage. *Surgery* 94: 439-446
36. Gennarelli TA, Champion HR, Sacco WJ, Copes WS and Alves WM (1989); Mortality of patients with head injury and extracranial injury treated in trauma centers. *J Trauma* 29: 1193-201
37. Go KG, Woudenberg Fv, De Lange WE and Sluiter WJ (1972); The influence of saline-loading on cold-induced cerebral oedema in the rat. *J Neurol Sci* 16: 209-214
38. Graham DI, Adams JH and Doyle D (1978); Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 39: 213-234
39. Groger U and Marmarou A (1990); Importance of protein content in the edema fluid for the resolution of brain edema. *Adv Neurol* 52: 215-218
40. Grollmann A (1929); The solubility of gases in blood and blood fluids. *J Biol Chem* 82: 317-325
41. Gruber UF and Messmer K (1977); Colloids for blood volume support. *Prog Surg* 15: 49-76
42. Grunewald W (1971); [Adjustment time of the Pt electrode in measurements of non-stationary O₂ partial pressure]. *Pflügers Arch* 322: 109-130
43. Gunnar WP, Merlotti GJ, Barrett J and Jonasson O (1986); Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Ann Surg* 204: 686-692
44. Gur D, Good WF, Wolfson S Jr., Yonas H and Shabason L (1982); In vivo mapping of local cerebral blood flow by xenon-enhanced computed tomography. *Science* 215: 1267-1268
45. Guyton A (1981); Textbook of medical physiology. WB Saunders;

46. Hariri RJ, Firlick AD, Shepard SR, Cohen DS, Barie PS, Emery J3 and Ghajar JB (1993); Traumatic brain injury, hemorrhagic shock, and fluid resuscitation: effects on intracranial pressure and brain compliance. *J Neurosurg* 79: 421-427
47. Heinrich U, Hoffman J, Baumgartl H, Yu B and Lübbers DW (1985); Oxygen supply of the blood-free perfused guinea pig brain at three different temperatures. *Adv Exp Med Biol* 191: 77-84
48. Hemmer (1993); Fluid administration after severe head injury. *Yearbook of intensive care & emergency medicine* Springer Verlag Heidelberg; 579-587
49. Herrmann HD and Neuenfeldt D (1972); Development and regression of a disturbance of the blood-brain barrier and of edema in tissue surrounding a circumscribed cold lesion. *Exp Neurol* 34: 115-120
50. Hoffmann K (1984); Pathophysiologie der Hirndurchblutung in: Paal, G.; *Therapie der Hirndurchblutungsstörungen* Edition Medizin; 37-84
51. Holcroft JW, Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL and Kramer GC (1989); Use of a 7.5% NaCl/6% Dextran 70 solution in the resuscitation of injured patients in the emergency room. *Prog Clin Biol Res* 299: 331-338
52. Holcroft JW, Vassar MJ, Turner JE, Derlet RW and Kramer GC (1987); 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 206: 279-288
53. Houthoff H (1987); Pathobiology of blood brain barrier and brain edema. Cohadon, F.; *Traumatic Brain Edema* Liviana Press; 1-14
54. Huseby JS and Gumprecht DG (1981); Hemodynamic effects of rapid bolus hypertonic sodium bicarbonate. *Chest* 79: 552-554
55. Kaweski SM, Sise MJ and Virgilio RW (1990); The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients [see comments]. *J Trauma* 30: 1215-1218
56. Kessler M, Harrison D and Höper J (1986); Tissue oxygen measurement techniques. *Microcirc Tech* 391-424
57. Kessler M, Höper J and Krumme BA (1976); Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 45: 184-197
58. Kessler M und Lübbers D (1964); Bestimmung des kritischen Sauerstoffdrucks an isolierten Lebermitochondrien. *Pflügers Archiv* 281: 50
59. Kessler M und Lübbers D (1966); Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener pO₂ Elektroden. *Pflügers Archiv* 291: R82
60. Kety S (1951); The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3: 1-41

61. Kety S and Schmidt C (1945); The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration. *Am J Physiol* 143: 53
62. Kety S and Schmidt C (1948); The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27: 476-483
63. Klatzo I (1967); Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 24: 1
64. Klatzo I (1967); Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 1-14
65. Klatzo I, Pireaux A and Laskowski E (1958); The relationship between edema, blood brain barrier and tissue elements in a local brain injury. *J Neuropathol Exper Neurol* 17: 548-564
66. Korosue K, Heros RC, Ogilvy CS, Hyodo A, Tu YK and Graichen R (1990); Comparison of crystalloids and colloids for hemodilution in a model of focal cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgery* 73: 576-584
67. Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA and Holcroft JW (1986); Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 100: 239-247
68. Kramer GC, Walsh JC, Perron PR, Gunther RA and Holcroft JW (1989); Comparison of hypertonic saline/dextran versus hypertonic saline/hetastarch for resuscitation of hypovolemia. *Braz J Med Biol Res* 22: 279-282
69. Kreimeier U, Brueckner UB and Messmer K (1988); Improvement of nutritional blood flow using hypertonic-hyperoncotic solutions for primary treatment of hemorrhagic hypotension. *Eur Surg Res* 20: 277-279
70. Kreimeier U, Brueckner UB, Niemczyk S and Messmer K (1990); Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock* 32: 83-99
71. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J and Messmer K (1990); Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 49: 493-503
72. Kreimeier U, Frey L and Messmer K (1993); Small-Volume-Resuscitation. *Curr Op Anaesth* 6: 400-408
73. Kreimeier U and Messmer K (1991); [Use of hypertonic saline solutions in intensive care and emergency medicine--developments and perspectives]. *Klin Wochenschr* 26: 134-142
74. Krogh A (1918/19); The rate of diffusion of gases through animal tissue, with some remarks on the coefficient of invasion. *J Physiol* 52: 391-409

75. Kuroiwa T, Cahn R, Juhler M, Goping G, Campbell G and Klatzo I (1985); Role of extracellular proteins in the dynamics of vasogenic brain edema. *Acta Neuropathol* 66: 3-11
76. Lassen N (1959); Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39: 183-238
77. Laureno R (1983); Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 13: 232-242
78. Lauritzen M (1987); Regional cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain: increased reactive hyperperfusion in low-flow states. *Acta Neurol Scand* 75: 1-8
79. Lübbers D (1981); Tissue oxygen supply and critical oxygen pressure. *Adv Physiol Sci* 25: 3-11
80. Lübbers D (1988); Oxygen delivery and microcirculation in the brain in: Manabe B.W, Zweifach and Messmer, K.; *Microcirculation in circulatory disorders* Springer Verlag Tokyo; 33-50
81. Maekawa T, McDowall DG and Okuda Y (1979); Brain-surface oxygen tension and cerebral cortical blood flow during hemorrhagic and drug-induced hypotension in the cat. *Anesthesiology* 51: 313-320
82. Maningas PA (1987); Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med* 15: 1121-1126
83. Marmarou A, Tanaka K and Shulman K (1982); An improved gravimetric measure of cerebral edema. *Journal of Neurosurgery* 56: 246-253
84. Mattar JA, Weil MH and Shubin H (1973); A study of the hyperosmolar state in critically ill patients. *Crit Care Med* 1: 293-301
85. Matteucci MJ, Wisner DH, Gunther RA and Woolley DE (1993); Effects of hypertonic and isotonic fluid infusion on the flash evoked potential in rats: hemorrhage, resuscitation, and hypernatremia. *J Trauma* 34: 1-7
86. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM and Pepe PE (1991); Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg* 213: 482-491
87. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE and Intaglietta M (1988); Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255: H629-H637
88. Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M and Arfors KE (1990); Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 31: 407-18

89. Meier-Hellmann A, Hannemann L, Kuss B, Reinhart K and Brock M (1990); Treatment of therapy resistant ICP by application of hypertonic saline. *Eur Surg Res* 22: 303-304
90. Mellander S and Johansson B (1968); Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 20: 117-96
91. Messmer K and Kreimeier U (1989); Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 18: S51-S61
92. Messmer K, Veragut UP and Gruber UF (1987); Schock. Siegenthaler, W.; *Klinische Pathophysiologie* 6. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart; 698-715
93. Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE and Rosner MJ (1977); Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *Journal of Neurosurgery* 47: 503-516
94. Moon PF, Snyder JR, Haskins SC, Perron PR and Kramer GC (1991); Effects of a highly concentrated hypertonic saline-dextran volume expander on cardiopulmonary function in anesthetized normovolemic horses. *Am J Vet Res* 52: 1611-1618
95. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA and Becker DP (1983); Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 59: 822-828
96. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW and Kramer GC (1984); Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 13: 149-159
97. Nelson SR, Mantz ML and Maxwell JA (1971); Use of specific gravity in the measurement of cerebral edema. *J Appl Physiol* 30: 268-271
98. Nilsson GE, Tenland T and Oberg PA (1980); Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 27: 597-604
99. Overgaard J and Tweed WA (1974); Cerebral circulation after head injury. 1. Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 41: 531-541
100. Paes-da-Silva F, Gonzalez AP, Tibirica E (2003). Effects of fluid resuscitation on mesenteric microvascular blood flow and lymphatic activity after severe hemorrhagic shock in rats. *Shock* 19(1):55-60.
101. Pappius HM and Gulati DR (1963); Water and electrolyte content of cerebral tissues in experimentally induced edema. *Acta Neuropathol* 2: 451-460
102. Pappius HM and McCann WP (1969); Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch Neurol* 20: 207-216

103. Pertoft H, Laurent TC, Laas T and Kagedal L (1978); Density gradients prepared from colloidal silica particles coated by polyvinylpyrrolidone (Percoll). *Anal Biochem* 88: 271-282
104. Picozzi P, Todd N and Crockard A (1985); The role of cerebral blood volume changes in brain specific gravity measurements. *J Neurosurg* 62: 704-710
105. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A and Foulkes MA (1992); Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurgery* 77: 901-907
106. Poole G Jr., Prough DS, Johnson JC, Stullken EH, Stump DA and Howard G (1987); Effects of resuscitation from hemorrhagic shock on cerebral hemodynamics in the presence of an intracranial mass. *J Trauma* 27: 18-23
107. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD and De Witt DS (1991); Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass [see comments]. *Anesthesiology* 75: 319-327
108. Reulen H and Tsuyumi M (1982); Pathophysiology of formation and natural resolution of vasogenic brain edema. In: Vlieger, D.; *Brain edema* J Wiley and Sons; 31-48
109. Reulen HJ, Graham R, Spatz M and Klatzo I (1977); Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. *Journal of Neurosurgery* 46: 24-35
110. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA and Oliveira MA (1987); Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 253: H751-H762
111. Rocha e Silva M, Velasco IT and Porfirio MF (1990); Hypertonic saline resuscitation: saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs [see comments]. *Crit Care Med* 18: 203-7
112. Rubal B and Buchanan C (1986); Supplemental Chloralose anesthesia in morphine premedicated dogs. *Lab Anim Sci* 36: 59-64
113. Schurer L, Groggaard B, Arfors KE and Gerdin B (1988); Is postischaemic water accumulation related to delayed postischaemic hypoperfusion in rat brain? *Acta Neurochir* 94: 150-154
114. Sefrin P (1991); Präklinische Notfalltherapie bei Polytrauma. *START* 2: 28-32
115. Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM, Hollingsworth-Fridlund P and Sise MJ (1987); Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 164: 127-136
116. Shackford SR, Mackersie RC, Davis JW, Wolf PL and Hoyt DB (1989); Epidemiology and pathology of traumatic deaths occurring at a Level I Trauma Center in a regionalized system: the importance of secondary brain injury. *J Trauma* 29: 1392-1397

117. Shackford SR, Mackersie RC, Holbrook TL, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB and Wolf PL (1993); The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. *Arch Surg* 128: 571-5
118. Shackford SR, Zhuang J and Schmoker J (1992); Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 76: 91-98
119. Shapira Y, Artru AA and Lam AM (1992); Changes in the rate of formation and resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid during deliberate hypotension induced with adenosine or hemorrhage. *Anesthesiology* 76: 432-439
120. Shigeno T, Brock M, Shigeno S, Fritschka E and Cervos-Navarro J (1982); The determination of brain water content: microgravimetry versus drying-weighing method. *J Neurosurg* 57: 99-107
121. Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA and Holcroft JW (1985); A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 39: 517-528
122. Smith RH, Guilbeau EJ and Reneau DD (1977); The oxygen tension field within a discrete volume of cerebral cortex. *Microvasc Res* 13: 233-240
123. Spiegel H, Hauss J, Schönleben K and Bünte H (1985); Methods and clinical application of local tissue pO₂ measurements using the multiwire surface electrode. In: Ehrly, A., Hauss, J. and Huch, R.; *Clinical oxygen pressure measurement* Springer Verlag Heidelberg; 43-57
124. Stern MD (1975); In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 254: 56-58
125. Tengvar C, Forssen M, Hultstrom D, Olsson Y, Pertoft H and Pettersson A (1982); Measurement of edema in the nervous system. Use of Percoll density gradients for determination of specific gravity in cerebral cortex and white matter under normal conditions and in experimental cytotoxic brain edema. *Acta Neuropathol* 57: 143-150
126. Tengvar C, Hultstrom D and Olsson Y (1983); An improved Percoll density gradient for measurements of experimental brain edema. Addition of sucrose to an isotonic gradient in an attempt to balance osmotic conditions during density determinations. *Acta Neuropathol* 61: 201-206
127. Theodorsson-Norheim E (1986); Kruskal-Wallis test: BASIC computer program to perform nonparametric one-way analysis of variance and multiple comparisons on ranks of several independent samples. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 57-62
128. Toung TJ, Chen CH, Lin C, Bhardwaj A (2007). Osmotherapy with hypertonic saline attenuates water content in brain and extracerebral organs. *Crit Care Med.* 35(2):526-31.
129. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB and Holcroft JW (1993); A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium

chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg* 128: 1003-1011

130. Vassar MJ, Perry CA and Holcroft JW (1990); Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock [published erratum appears in *Arch Surg* 1991 Jan; 126(1):43]. *Arch Surg* 125: 1309-1315

131. Vassar MJ, Perry CA and Holcroft JW (1993); Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma* 34: 622-632

132. Vassar MJ, Wilkerson CL, Duran PJ, Perry CA and Holcroft JW (1992); Comparison of APACHE II, TRISS, and a proposed 24-hour ICU point system for prediction of outcome in ICU trauma patients. *J Trauma* 32: 490-499

133. Wade CE, Hannon JP, Bossone CA, Hunt MM, Loveday JA, Coppes R and Gildengorin VL (1989); Resuscitation of conscious pigs following hemorrhage: comparative efficacy of small-volume resuscitation. *Circ Shock* 29: 193-204

134. Walsh JC and Kramer GC (1991); Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/Dextran: the role of Dextran. *Circ Shock* 34: 336-343

135. Walsh JC, Zhuang J and Shackford SR (1991); A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res* 50: 284-292

136. Weed L and McKibben P (1919); Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 48: 512-530

137. Weinstabl and Hammerle (1993); persönliche Mitteilung.

138. Wisner D, Busche F, Sturm J, Gaab M and Meyer H (1989); Traumatic shock and head injury: effects of fluid resuscitation on the brain. *J Surg Res* 46: 49-59

139. Wisner DH, Battistella FD, Freshman SP, Weber CJ and Kauten RJ (1992); Nuclear magnetic resonance as a measure of cerebral metabolism: effects of hypertonic saline resuscitation. *J Trauma* 32: 351-357

140. Wisner DH, Schuster L and Quinn C (1990); Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma* 30: 75-78

141. Worthley LI, Cooper DJ and Jones N (1988); Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg* 68: 478-81

142. Young W (1980); H₂ clearance measurement of blood flow: a review of technique and polarographic principles. *Stroke* 11: 552-64

143. Yuan XQ and Wade CE (1992); Traumatic brain injury attenuates the effectiveness of lactated Ringer's solution resuscitation of hemorrhagic shock in rats. *Surg Gynecol Obstet* 174: 305-12

144. Zimmerman R, Muizelaar J, Wei E and Kontos H (1987); Acute cerebral arteriolar responses following cold injury. Cervos-Navarro and Ferszt, R.; Stroke and microcirculation Raven Press; 303-309
145. Zornow MH, Scheller MS and Shackford SR (1989); Effect of a hypertonic lactated Ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in a model of traumatic brain injury. J Trauma 29: 484-488
146. Zornow MH, Todd MM and Moore SS (1987); The acute cerebral effects of changes in plasma osmolality and oncotic pressure. Anesthesiology 67: 936-941

8. Lebenslauf

Geburtsdatum: 02.06.1965

Geburtsort: Wunsiedel, Germany

Universität: 1987-93
Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Positionen: Seit 8/2004
Assistant Professor of Neurological Surgery, Department of
Neurological Surgery, Weill Cornell Medical College, NYC, NY, USA

7/2003-6/2004
Spine Fellowship am Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, USA

7/99-6/2003
Facharztweiterbildung in Neurochirurgie, New York Presbyterian
Hospital, Cornell Weill Medical Center und Memorial Sloan Kettering
Cancer Center, NYC, NY, USA

7/99-6/2003
Facharztweiterbildung in Neurochirurgie, Allegheny General Hospital,
Pittsburgh, PA, USA

7/97-6/98
Internship in Chirurgie, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA,
USA

1/96-6/97
Fellowship in Intensivmedizin, Klinik für Neurochirurgie, Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin, Deutschland

1/94 -12/95
Postdoctoral Research Fellow im Department of Surgery /
Neurosurgery und bei der Brain Trauma Foundation, Cornell University
Medical College, NYC, NY, USA

9. Publikationen

1. Hartl R, Chamberlain RH, Fifield MS, Chou D, Sonntag VK, Crawford NR.: Biomechanical comparison of two new atlantoaxial fixation techniques with C1-2 transarticular screw-graft fixation. *J Neurosurg Spine*. 2006 Oct;5(4):336-42.
2. Laufer I, Edgar MA, Hartl R. Primary intraosseous paraganglioma of the sacrum: a case report. *The Spine Journal*. In Print.
3. Hartl R, Gerber LM, Iacono L, Ni Q, Lyons K, Ghajar J: Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6):1250-6
4. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S16-24
5. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S7-15;
6. Chou D, Hartl R, Sonntag VK. Conus medullaris syndrome without lower-extremity involvement in L-1 burst fractures: report of four cases. *J Neurosurg Spine*. 2006 Mar;4(3):265-9.
7. Chou D, Larios AE, Chamberlain RH, Fifield MS, Hartl R, Dickman CA, Sonntag VK, Crawford NR. A biomechanical comparison of three anterior thoracolumbar implants after corpectomy: are two screws better than one? *J Neurosurg Spine*. 2006 Mar;4(3):213-8.
8. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger J; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S25-46;
9. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger J; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of posterior fossa mass lesions. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S47-55;
10. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger J; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S56-60;

11. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE. Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury author group: acknowledgments. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S2
12. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: Role of Hypertonic saline (in preparation)
13. Hartl R, Joshi S, Levine S, Wang M, Sciacca RR: "Pial arterial response to topical verapamil in acute closed cranial windows in rabbits" *Anesth Analg*. 2005 Apr;100(4):1140-6
14. Justin Fraser and Roger Hartl: "Decompressive craniectomy as a therapeutic option in the treatment of hemispheric stroke" *Curr Atheroscler Rep* 2005 Jul;7(4):296-304
15. Hartl, R and Ougorets, I: "Critical care of neurotrauma" *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Nov;4(6):481-8
16. Berger, S and Hartl, R: "Traumatic brain injury and use of hypertonic solutions" in "Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine" 2004
17. Joshi S, Wang M, Hartl R: Retinal discoloration test. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Mar;24 (3):305-8.
18. Joshi S, Hartl R, Wang M, Feng L, Hoh D, Sciacca RR, Mangla S: The Acute Cerebrovascular Effects of Intracarotid Adenosine in Nonhuman Primates. *Anesth Analg* 2003;97:231-7
19. Joshi S, Hartl R, Sun L.S., Libow A.D., Wang M., Young W.L., Pile-Spellman J., Connolly S E, Hirshman C A: Despite In-Vitro Increase in cGMP Concentrations, Intracarotid Nitroprusside Fails to Augment Cerebral blood flow of healthy baboons. *Anesthesiology* 2003: 98: 412-9
20. Maroon JC, Lovell MR, Norvig ATC, Podell K, Powell JW, Hartl R: Cerebral Concussion in Athletes: Evaluation and neuropsychological Testing. *Neurosurgery* 47: 659-672, 2000.
21. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH and Lanksch WR: Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 71: 153-6, 1998.
22. Hartl R, Medary MB, Ruge M, Arfors KE and Ghajar J: Early white blood cell dynamics after traumatic brain injury: effects on the cerebral microcirculation. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 1210-20, 1997.
23. Hartl R, Medary MB, Ruge M, Arfors KE, Ghahremani F and Ghajar J: Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J Trauma* 42: S41-7, 1997.
24. Hartl R, Bardt TF, Kiening KL, Sarrafzadeh AS, Schneider GH and Unterberg AW: Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO₂ in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 70: 40-2, 1997.

25. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H and Mauritz W: Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head- injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 70: 126-9, 1997.
26. Nolte D, Steinhauser P, Pickelmann S, Berger S, Hartl R and Messmer K: Effects of diaspirin-cross-linked hemoglobin (DCLHb) on local tissue oxygen tension in striated skin muscle: an efficacy study in the hamster. *J Lab Clin Med* 130: 328-38, 1997.
27. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H and Mauritz W: Treatment of refractory intracranial hypertension in severe traumatic brain injury with repetitive hypertonic/hyperoncotic infusions. *Zentralbl Chir* 122: 181-5, 1997.
28. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T and Lanksch WR: Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: implications for therapy. *Neurol Res* 19: 233-40, 1997.
29. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Hartl R, Schneider GH and Unterberg AW: [Monitoring cerebral oxygenation: a methodological comparison]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: S224-30, 1997.
30. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS and Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 42: S32-7, 1997.
31. Hartl R, Medary M, Ruge M, Arfors KE and Ghajar J: Blood-brain barrier breakdown occurs early after traumatic brain injury and is not related to white blood cell adherence. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 70: 240-2, 1997.
32. Hartl R and Ko K: In utero skull fracture: case report. *J Trauma* 41: 549-52, 1996.
33. Hartl R, Schurer L, Schmid-Schonbein GW and del Zoppo GJ: Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1108-19, 1996.
34. Berger S, Schurer L, Hartl R, Messmer K and Baethmann A: Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 37: 98-107; discussion 107-8, 1995.
35. Hartl R, Schurer L, Goetz C, Berger S, Rohrich F and Baethmann A: The effect of hypertonic fluid resuscitation on brain edema in rabbits subjected to brain injury and hemorrhagic shock. *Shock* 3: 274-9, 1995.
36. Berger S, Schurer L, Hartl R, Deisbock T, Dautermann C, Murr R, Messmer K and Baethmann A: 7.2% NaCl/10% dextran 60 versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 60: 494-8, 1994.
37. Berger S, Schurer L, Dautermann C, Hartl R, Murr R, Rohrich F and Baethmann A: Hypertonic solutions in treatment of intracranial pressure]. *Zentralbl Chir* 118: 237-43; discussion 243-4, 1993.

38. Dautermann C, Schurer L, Hartl R, Rohrich F, Baethmann A and Messmer K: Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic saline/dextran: effects on brain surface oxygen tension in experimentally traumatized brain. *Adv Exp Med Biol* 317: 731-6, 1992.
39. Schurer L, Dautermann C, Hartl R, Murr R, Berger S, Rohrich F, Messmer K and Baethmann A: [Therapy of hemorrhagic shock using small volumes of hypertonic-hyperoncotic NaCl-dextran solution--effects on the brain]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 27: 209-17, 1992.
40. Schurer L, Dautermann C, Hartl R, Murr R, Berger S, Rohrich F, Messmer K and Baethmann A: Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic/hyperoncotic solutions: effects on regional cerebral blood flow and brain surface oxygen tension. *Eur Surg Res* 24: 1-12, 1992.