

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. W. R. Lanksch)

Die Bedeutung des zerebralen Perfusionsdruckes in der Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas

-

Eine tierexperimentelle Studie

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Neurochirurgie

an der

Charité, Campus Virchow-Klinikum
der Humboldt-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Dr. med. Stefan Nikolaus Kroppenstedt

Berlin 2003

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Eingereicht am: 15.01.2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Meixensberger
2. Prof. Dr. med. J. Piek

1. Einleitung

Eine der häufigsten Krankheitsursachen in den hochentwickelten Ländern ist das Schädel-Hirn-Trauma (SHT). In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die jährliche Anzahl der Schädel-Hirn-Traumen aller Schweregrade ungefähr 200000. Von besonderer sozioökonomischer Bedeutung ist das schwere SHT, bei dem die Patienten definitionsgemäß anhaltend bewusstlos sind. Etwa 40% aller Todesfälle nach Unfällen gehen auf das schwere SHT zurück. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt und Männer sind wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Der Verkehrsunfall stellt die bei weitem häufigste Unfallursache dar. Während früher die Motorradunfälle am häufigsten vertreten waren, sind es heute Unfälle mit PKW oder Fahrrädern [1].

Es wird geschätzt, dass in der Bundesrepublik Deutschland die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten mit schwerem SHT pro Jahr bei 10000 bis 15000 liegt. Gut die Hälfte dieser Patienten werden auf neurochirurgischen Intensivstationen behandelt, die anderen 50% liegen auf Intensivstationen, die von Anästhesisten und Intensivmedizinern geleitet werden und auf welchen der Neurochirurg konsiliarisch tätig ist. Aus diesen Zahlen geht hervor, dass das schwere SHT ein bedeutendes Krankheitsbild in der neurochirurgischen Intensivmedizin darstellt. In etwa 1/3 der Patienten mit schwerem SHT liegt eine raumfordernde und daher operationsbedürftige intrakranielle Blutung oder Impressionsfraktur vor. Die restlichen 2/3 dieser Patienten werden auf den Intensivstationen konservativ behandelt [1]. Aufgrund der pathophysiologischen Abläufe bei der Entstehung der traumatischen Hirnschädigung kommt der konservativen Therapie eine wesentliche Bedeutung zu.

Für das Verständnis der Therapie ist wichtig, dass sich bei dem Schädel-Hirn-Trauma primäre von sekundären Schädigungen des Gehirns differenzieren lassen (siehe **Kapitel 2.1.**). Bei der Entstehung des zeitlich verzögert auftretenden Sekundärschadens spielt die posttraumatisch auftretende zerebrale Ischämie eine ganz entscheidende Rolle [2]. Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP), definiert als mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) minus intrakranieller Druck (ICP), ist die physiologische Variable, welche über den Druckgradienten den zerebralen Blutfluss (CBF) und die metabolische Zufuhr steuert. Daher besteht zwischen CPP und Ischämie ein enger Zusammenhang (siehe **Kapitel 2.2.**). In einer Vielzahl von

klinischen und experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass der Aufrechterhaltung des CPP für die Entwicklung des Sekundärschadens bzw. das Outcome nach SHT eine wichtige Bedeutung zukommt [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Über die Höhe des notwendigen zerebralen Perfusionsdruckes gehen die Meinungen zurzeit jedoch erheblich auseinander. Bei der Diskussion über die Höhe des notwendigen CPP gibt es zwei unterschiedliche Therapie-Konzepte, welche auf folgenden Aspekten beruhen.

Das sogenannte „*Lund-Konzept*“ mit seiner ICP-gesteuerten Therapie basiert auf den Prinzipien der Hirnvolumen-Regulation und Verbesserung der zerebralen Mikrozirkulation. Es geht davon aus, dass nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma die Entwicklung eines vasogenen Hirnödems und die gestörte perikontusionelle Mikrozirkulation die wesentlichen Folgen sind [12]. Die Entwicklung des vasogenen Hirnödems und der gestörten perikontusionellen Mikrozirkulation haben eine wichtige prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf [12]. Die posttraumatische Hirnschwellung ist nach diesem Konzept hauptsächlich durch Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit erhöhter Permeabilität und Austritt von Flüssigkeit, dem sogenannten vasogenen oder interstitiellen Hirnödem, bedingt [12, 13, 14, 15]. Eine aktive Anhebung des arteriellen Blutdruckes würde durch die Zunahme des hydrostatischen kapillären Druckes und dadurch vermehrter transkapillärer Filtration zur Entstehung des vasogenen Hirnödems wesentlich beitragen bzw. eine Blutdrucksenkung die Ödementstehung vermindern. Das Ödem seinerseits führt zur Zunahme des intrakraniellen Druckes und somit zur Kompression der Gefäße, was eine Verminderung der Mikrozirkulation, vor allem im perikontusionellen Bereich, zur Folge hätte. Desweiteren steht man der aktiven Anhebung des Blutdruckes mit Katecholaminen aufgrund potentieller zerebraler Nebeneffekte kritisch gegenüber. Ebenso besteht aufgrund der potentiellen Katecholamin-induzierten zerebralen Vasokonstriktion das Risiko eines verminderten CBF trotz Anhebung des arteriellen Blutdruckes [12]. Hierdurch käme es u.a. zu einer weiteren Zunahme der Kontusion und Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund dieser Überlegungen sind die vornehmlichen Ziele des Lund-Konzeptes die Verminderung des Hirnödems, die Reduktion des intrazerebralen Blutvolumens sowie die Verbesserung der Mikrozirkulation um die Kontusionsherde [12]. Neben der Gabe von Prostazyklin zur Verbesserung der perikontusionellen Mikrozirkulation (Inhibierung der Thrombo- und Leukozyten-Aggregation und -Adhäsion sowie

Vasodilatation) und Gabe von Dihydroergotamin (konstringierender Effekt auf Venen) zur Verminderung des zerebralen Blutvolumens, kommt der antihypertensiven ICP-gesteuerten Therapie im Lund-Konzept die wesentliche Bedeutung zu [12, 16, 17, 18]. Zur Verminderung des vasogenen Ödems wird der arterielle Blutdruck moderat (durch β_1 -Blockade mit Metoprolol oder α_2 -Stimulation mit Clonidin) gesenkt. Wenn notwendig (bei ICP-Werten von deutlich über 20 mm Hg) wird ein CPP von 50 mm Hg akzeptiert.

Das hierzu konträre Konzept des „*CPP-Management*“ (nach Rosner) geht davon aus, dass Ischämie und Hypoxie die Hauptfaktoren für die posttraumatische Hirnschwellung sind [10, 19]. Im Gegensatz zum Lund-Konzept wird bei diesem Konzept davon ausgegangen, dass die Hirnschwellung hauptsächlich durch Zellschwellung bedingt ist, dem so genannten zytotoxischen Ödem. Desweiteren wird davon ausgegangen, dass die zerebrale Autoregulation nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma weitestgehend intakt ist (siehe **Kapitel 2.2.**). Eine Anhebung des arteriellen Blutdruckes führt daher über die Vasokonstriktion zur Reduktion des intrazerebralen Blutvolumens und somit zum Abfall des intrakraniellen Druckes. Der CPP und CBF werden über diese beiden Parameter günstig beeinflusst [10, 19]. Bei diesem Konzept der CPP-gesteuerten Therapie wird daher angestrebt, dass der ICP möglichst niedrig und der CPP möglichst hoch gehalten werden, wenn notwendig unter intravenöser Gabe von Katecholaminen. Im Einzelfall kann dies bedeuten, dass ein CPP von über 100 mm Hg empfohlen wird [10].

In der Therapie des schweren SHT konnte sowohl unter Anwendung des Lund-Konzeptes als auch des CPP-Konzeptes im Vergleich zu älteren Studien eine deutliche Verminderung der Mortalität nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma gezeigt werden. Unabhängig vom Therapie-Konzept liegt die Mortalitätsrate nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma heutzutage bei ungefähr 20%, 60% der Patienten haben eine „favourable recovery“ [10, 16, 17, 20, 21, 22, 23].

Bei den heute gültigen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma wird in den Richtlinien des European Brain Injury Konsortiums (EBIC) bzw. der American Association of Neurological Surgeons (AANS) ein CPP oberhalb von 70 mm Hg und ein ICP unterhalb von 20 mm Hg empfohlen [24, 25]. Nach diesen Empfehlungen kommt zur Sicherstellung des CPP von über 70 mm Hg eine Therapie mit Katecholaminen in Betracht, wenn der ICP > 20 mm Hg ist bzw.

andere konservative Maßnahmen zur Senkung des ICP versagen. Aufgrund der unklaren Datenlage wird jedoch auf die Notwendigkeit der Durchführung von weiteren Studien hingewiesen, in welchen nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma die CPP-gesteuerte Therapie mit der ICP-gesteuerten Therapie hinsichtlich des Outcomes verglichen werden sollte [24, 25]. Desweiteren sollte in Studien untersucht werden, in welchem Bereich der optimale CPP liegt, und für welche Art der Hirnverletzung dies gilt [24].

Zur Klärung der Bedeutung des zerebralen Perfusionsdruckes in der Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas wurden tierexperimentelle Untersuchungen an der Ratte durchgeführt. Das Schädel-Hirn-Trauma wurde mit dem Modell des Controlled Cortical Impact Injury (CCII) induziert, mit welchem der Kortex kontusioniert wird [26].

Folgende Fragen waren von besonderem Interesse:

1. Gibt es nach kortikaler Kontusion einen CPP-Bereich, innerhalb welchem der posttraumatische sekundäre Hirnschaden minimiert bzw. das neurologische Outcome verbessert wird?
2. Führt die posttraumatische Anhebung des CPP mittels intravenöser Infusion von Katecholaminen zur Verbesserung des zerebralen Blutflusses oder gibt es Anzeichen für eine Katecholamin-induzierte zerebrale Vasokonstriktion mit Perfusionsminderung?
3. Zeigt sich zwischen der Dopamin- und Noradrenalin-induzierten CPP Erhöhung ein unterschiedlicher Effekt auf den zerebralen Blutfluss und die Entwicklung des Sekundärschadens?
4. Hat die frühzeitige CPP Anhebung nach Trauma mittels Noradrenalin einen unterschiedlichen Effekt auf den zerebralen Blutfluss und die Entwicklung des Sekundärschadens als zu einem späteren Zeitpunkt?

2. Grundlagen

2.1. Pathophysiologisches Konzept des Schädel-Hirn-Traumas

Beim Schädel-Hirn-Trauma lassen sich primäre und sekundäre Schädigungen des Gehirns differenzieren (**Abb. 2.1**). Als Primärschaden sind der hämorrhagische Kontusionsherd, mechanische Schäden der Nervenfasern ("diffuse axonal injury") und Gefäßläsionen anzusehen. Sie entstehen im Augenblick des Traumas und sind daher einer Therapie nicht zugänglich. Der sekundäre Hirnschaden entwickelt sich über einen Zeitraum von Stunden bis Wochen nach Trauma. Er kann intra- und extrakranielle Ursachen haben. Extrakranielle Ursachen sind vornehmlich die Hypoxie aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz und die arterielle Hypotension, denn die Patienten sind oft polytraumatisiert und im Schock [27]. Beides kann im geschädigten Gehirn eine zerebrale Mangelperfusion nach sich ziehen. Sekundärschäden des Gehirns können sich ebenfalls von der primären Läsion ausgehend entwickeln. Von besonderer Bedeutung beim zerebralen Sekundärschaden intrakranieller Ursache sind das Hirnödem und die intrakraniellen Blutungen. Die traumatischen intrakraniellen Blutungen sind unmittelbare Folge einer Gefäßzerreiung und lassen sich in extradurale, welche als epidurale Blutung bezeichnet werden, und intradurale Blutungen, man unterscheidet das subdurale vom intrazerebralen Hämatom und der subarachnoidalen Blutung, einteilen. Die intrazerebralen Hämatome umfassen sowohl echte Hämatome als auch hämorrhagisch infarzierte Kontusionsherde. Durch die intrakranielle Raumforderung führen Hirnödem und die intrakraniellen Blutungen zum Anstieg des intrakraniellen Druckes mit der Folge der sekundären zerebralen Ischämie (**Kapitel 2.3.**).

Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen nicht genau bekannt sind, spielen auch Trauma-induzierte neurochemische Veränderungen und Veränderungen in der Neurotransmission (z.B. Veränderungen in der Freisetzung und Aufnahme von Neurotransmittern, Veränderungen in der prä- und postsynaptischen Rezeptorbindung) eine wichtige Rolle für die Entstehung des sekundären Hirnschadens [28, 29]. Diese neurochemischen Veränderungen im Gehirn führen u.a. zu einer Störung der Ionenhomostase mit Zellschwellung und Verminderung des CBF durch direkte Gefmodulation (**Kapitel 2.3.**).

Die Unterscheidung von zerebralem Primär- und Sekundärschaden hat insofern groe klinische Bedeutung, weil das übergeordnete therapeutische Konzept beim

Schädel-Hirn-Trauma darin besteht, das Gehirn vor sekundären Schädigungen zu bewahren.

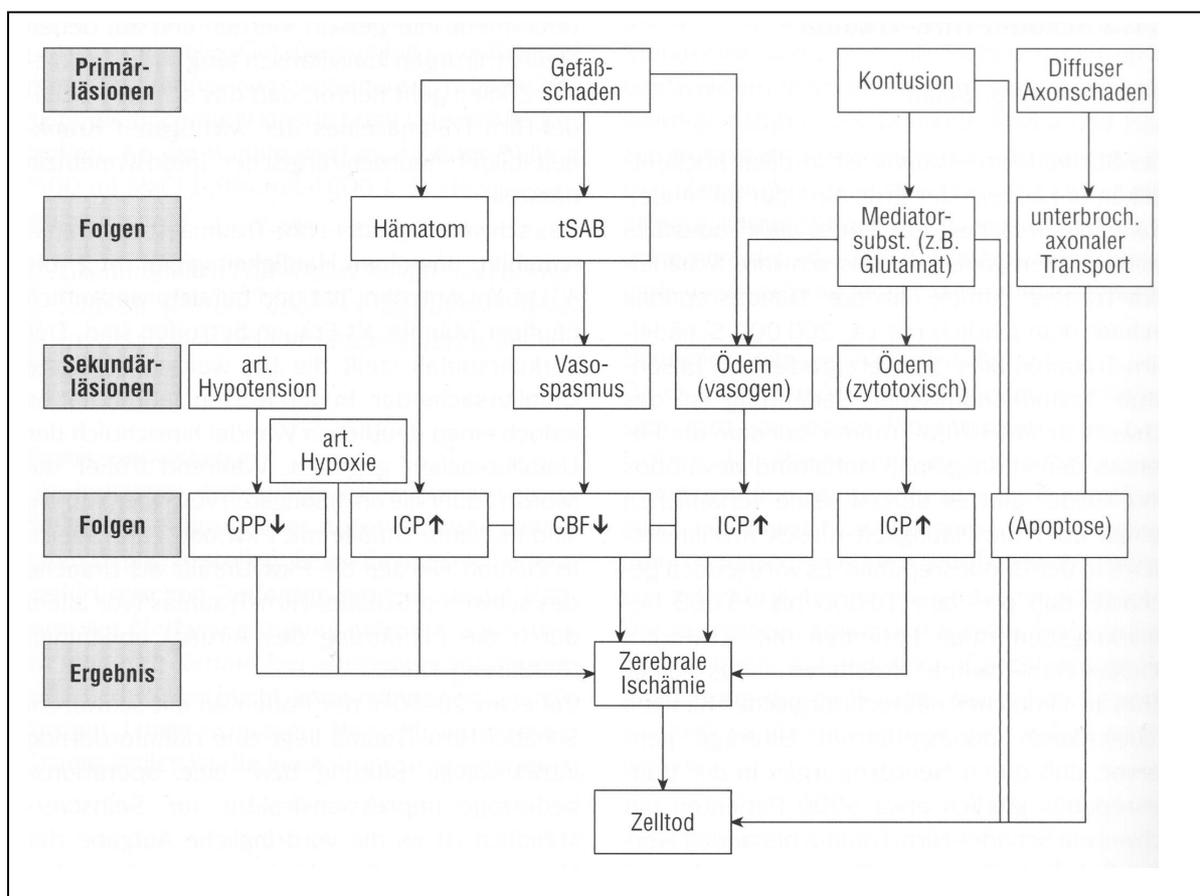


Abb. 2.1. Pathophysiologisches Konzept der Differenzierung von Primär- und Sekundärschaden bei Schädel-Hirn-Trauma. CBF: zerebraler Blutfluss, CPP: zerebraler Perfusionsdruck, ICP: intrakranieller Druck, tSAB: traumatische Subarachnoidalblutung (nach Unterberg, 1999).

2.2. Zerebraler Perfusionsdruck und Blutfluss

Die Hirndurchblutung bei Gesunden wird im Mittel mit einer Durchblutungsgröße von 58 ml / 100 g Hirngewebe / min angegeben. Obwohl das Gewicht des Gehirnes nur 2% des Körpergewichtes beträgt, erhält es 15-20% des normalen Herzzeitvolumens (700-900 ml/min) und verbraucht 20% des gesamten O₂-Bedarfs des Körpers. Die Energieversorgung erfolgt fast ausschließlich über den Metabolismus von Glukose, welche unter physiologischen Bedingungen zu 90% vollständig oxidativ metabolisiert wird. Der Vorrat (Glukose bzw. Glykogen) im Gehirn reicht nur zur Deckung des Energiebedarfes für etwa 1 Minute aus [30]. Eine komplette Unterbrechung des CBF für 4-5- Minuten führt zum Tod des Hirngewebes. Deshalb sind der zerebrale Metabolismus, CBF und die O₂-Extraktion eng miteinander gekoppelt [31]. Diese Beziehung wird in der Fickschen Gleichung ausgedrückt (CMRO₂: zerebraler Sauerstoffmetabolismus, CBF: zerebraler Blutfluss, AVDO₂: arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, als Maß für die O₂-Extraktion):

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

Der CBF ist vom zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und zerebrovaskulären Widerstand (CVR) abhängig und wird analog zum Ohmsche Gesetz ($I = P / R$; I: Stromstärke, U: Spannung, R: Widerstand) als Quotient aus zerebralem Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand berechnet:

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

Die Höhe des zerebralen Perfusionsdruckes errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und dem intrakraniellen Druck (ICP):

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

Der zerebrovaskuläre Widerstand wird durch das Hagen-Poiseuillesche-Gesetz beschrieben (l: Gefäßlänge, η : Blutviskosität, r: Gefäßdurchmesser):

$$\text{CVR} = l \times \eta \times 8 / r^4$$

Der entscheidende Faktor für den zerebrovaskulären Widerstand liegt im Gefäßdurchmesser: Vasokonstriktion führt zu einer Erhöhung des Widerstandes,

während Vasodilatation zu einer Erniedrigung des Widerstandes führt. Unter physiologischen Bedingungen wird der CBF hauptsächlich über Veränderungen des Widerstandes der Gefäße gesteuert. Im Gegensatz zum peripheren Gewebe, wo die kleinen Gefäße die dominierende Rolle spielen, haben zerebral auch die größeren Gefäße, wie z.B. die Arteria cerebri media, eine wichtige Bedeutung in der Regulation des Widerstandes der zerebralen Zirkulation [32].

Für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus hat jede der 3 unterschiedlichen zellulären Schichten der Gefäßwand (Tunica intima: Endothel, media: glatte Muskelzellen und adventitia: Glia und terminale Nervenfasern) eine wichtige Bedeutung [33, 34]. Über eine Reihe von Faktoren (endotheliale, lokal chemische, und neurogene) werden die Veränderungen im zerebrovaskulären Widerstand bzw. der Gefäßweite beeinflusst.

1. Endotheliale Mediatoren. Eine Reihe von konstringierenden (endothelium-derived contracting factors: EDCFs) und dilatierenden Faktoren (endothelium-derived relaxing factors: EDRFs) wird aus dem Gefäßendothel freigesetzt [33]. Diese Faktoren stehen unter physiologischen Bedingungen in einem empfindlichen Gleichgewicht. Die Freisetzung von endothelialen Mediatoren kann durch verschiedene Stimuli erfolgen wie Neurotransmitter (z.B. Acetylcholin oder Noradrenalin), Autakoide (z.B. Bradykinin) und Scherstress [35].

EDCFs können eingeteilt werden in a) vasokonstringierende Metabolite der Arachidonsäure (z.B. Isoprostane, Thromboxan A_2 , Prostaglandin $F2\alpha$ oder Leukotriene), b) Endothelin, einem der potentesten Vasokonstriktoren, und c) Freie Sauerstoffradikale, welche konzentrationsabhängig sowohl eine Vasokonstriktion als auch Dilatation bewirken können [36, 37].

EDRFs können eingeteilt werden in: a) Stickstoffmonoxyd (NO), b) vasodilatierende Metabolite der Arachidonsäure (z.B. Prostazyklin, Prostaglandin D2 und E2 oder Epoxyeicosatriensäure, c) endothelium-derived hyperpolarizing factor [38, 39] und d) Freie Radikale [36, 37].

2. Lokal chemische Mediatoren werden aus dem Hirnparenchym freigesetzt und agieren lokal an den glatten Muskelzellen der Gefäße, um eine Dilatation oder Konstriktion zu bewirken. Eine Vielzahl von chemischen Mediatoren sind bekannt, von denen einige besprochen werden sollen [40]:

Erhöhung der CO_2 -Konzentration bzw. eine Erniedrigung des pH-Wertes führen zu

einer Vasodilatation, gegensinnige Änderungen zur Konstriktion [40]. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Steigerung des $p\text{CO}_2$ um 1 mm Hg die Steigerung des Blutflusses ungefähr 3% beträgt. Kaliumkonzentrationen kleiner 3 mM und größer 20 mM bewirken eine Vasokonstriktion, während Konzentrationen zwischen 3-20 mM vasodilatieren. Unter der Einwirkung von Adenosin und ATP beobachtet man eine Vasodilatation. Erhöhung der perivaskulären Osmolarität führt zur Vasodilatation, Erniedrigung zur Konstriktion. Die Bedeutung des Calciums beruht im Wesentlichen auf der modulierenden Wirkung gegenüber anderen Mediatoren. Eine Erniedrigung der Ca^{2+} Konzentration verstärkt den vasodilatatorischen Effekt von H^+ und K^+ .

3. Verschiedene neurogene Systeme innervieren zerebrale Arterien. Über die Nervenenden werden unterschiedlichste neurogene Faktoren freigesetzt welche in die Tunica media diffundieren und dort an den Rezeptoren der glatten Muskelzellen binden. Daher können die neuronale Aktivität und der lokalen CBF eng miteinander gekoppelt sein, bekannt als Neurovaskuläre-Kopplung [41]. Stimulation des Sympathikus (Mediator: Noradrenalin und Neuropeptid Y) und des zentralen aminergen Systems (Mediator: Noradrenalin und Serotonin) führt zur Vasokonstriktion, während die Stimulation des Parasympathikus (Mediator: Acetylcholin und vasoaktives intestinales Polypeptid) und des Trigeminus (Mediator: Substanz P) zur Vasodilatation führt [34, 42].

Zerebrale Autoregulation:

Unter Autoregulation versteht man die Fähigkeit, den zerebralen Blutfluss trotz Änderungen im Perfusionsdruck konstant zu halten. Eine Erniedrigung des Perfusionsdruckes führt zur Vasodilatation und eine Erhöhung zur Vasokonstriktion (**Abb 2.2**). Der Bereich, in dem der CBF unter physiologischen Bedingungen konstant gehalten wird, liegt ungefähr zwischen einem unteren mittleren Blutdruckwert von 50 und einem oberen von 150 mm Hg. Außerhalb der genannten Grenzen folgt die Durchblutung passiv dem Perfusionsdruck. Kleinere Arteriolen ($< 60 \mu\text{m}$) dilatieren proportional häufiger als größere Arteriolen bei einem MAD unterhalb der physiologischen Autoregulationsgrenze, wo hingegen größere Arteriolen mehr bei normalen oder erhöhten Blutdruckwerten reagieren [43, 44]. Die Grenzen können durch verschiedene Faktoren verschoben werden. Zum Beispiel sind bei Erhöhung des $p\text{CO}_2$ oder bei chronischer Hypertonie die Grenzen nach oben verschoben [45, 46].

Über den Mechanismus der Autoregulation besteht immer noch Unklarheit. Unter den

vorgeschlagenen Mechanismen sind der lokal chemische (metabolische) und der myogene Mechanismus die wahrscheinlichsten.

- Nach dem lokal chemischen (metabolischen) Mechanismus bewirken chemische bzw. metabolische Faktoren (siehe oben) an den Gefäßen eine Dilatation oder Konstriktion in Abhängigkeit von Veränderungen im CPP. Eine Verminderung des CPP führt zu einem Abfall im CBF, dadurch kommt es zu einer O₂-Knappheit, was wiederum erlaubt, dass metabolische Abfallprodukte (vasoaktive Substanzen) gebildet werden. Diese Produkte bewirken über die glatten Muskelzellen eine Vasodilatation und somit Anstieg im CBF.

- Das Konzept des myogenen Mechanismus der Autoregulation basiert auf der intrinsischen Eigenschaft der glatten Gefäßmuskeln, sich in Abhängigkeit von der Dehnung zu kontrahieren. Die myogene Antwort ist definiert als Kontraktion der Gefäße bei ansteigendem Druck (erhöhte Dehnung) bzw. Relaxation bei abfallendem Druck (verminderte Dehnung) [47, 48]. Die mechanische Dehnung der Muskelzelle resultiert in einer elektrischen Aktivität der Zellmembran, wodurch eine mechanisch-elektrische Kopplung aktiviert wird, welche über spannungsabhängige Ca²⁺ – Kanäle vermittelt wird [49].

2.3. Zerebraler Perfusionsdruck und Blutfluss nach Schädel-Hirn-Trauma

In vielen klinischen [50, 51, 52, 53, 54, 55] und experimentellen [56, 57, 58, 59] Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass es nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma zu signifikanten Veränderungen im CBF kommt. Die Ursachen für posttraumatische Veränderungen im CBF sind komplex und die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen teilweise unklar. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Hirnschädigung, der gemessenen Hirnregion und dem Zeitpunkt der CBF-Messung nach dem Trauma können erniedrigte, normale oder erhöhte CBF-Werte gemessen werden [52, 55, 60, 61].

Nach experimenteller diffuser Hirnschädigung fand sich keine signifikante Reduktion im CBF, und in der Zeit 2 bis 4 Stunden nach dem Trauma wurde eine hyperämische Phase beschrieben [62]. Ähnliche chronologische Veränderungen im CBF wurden auch bei Patienten mit diffuser (im CT keine oder nur kleine Blutungen nachweisbar) Hirnschädigung beschrieben. Die mittels SPECT gemessenen CBF-Werte waren unmittelbar nach schwerem SHT nicht erniedrigt, stiegen dann innerhalb der ersten 3 Tage nach Trauma signifikant an und fielen im weiteren Verlauf wieder in den Normbereich, wobei wesentliche Unterschiede in den verschiedenen Hirnregionen nicht beobachtet wurden [61]. Im Gegensatz dazu zeigten mit dem Xenon-CT durchgeführte CBF-Messungen, dass der CBF in Patienten mit fokaler Schädigung des Hirngewebes innerhalb der Kontusion und im unmittelbaren Randbereich in den ersten Tagen nach Trauma signifikant reduziert ist [60, 63]. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde anhand autoradiographischer [56, 57], magnetresonanztomographischer [64], Laser Doppler [65, 66, 67] und intravitalmikroskopischer Untersuchungen [68] gezeigt, dass es innerhalb der ersten 30 Minuten nach fokaler Hirnschädigung zu einer bis zu 24 Stunden nach Trauma andauernden Abnahme der zerebralen Perfusion kommt, welcher eine Phase mit normalem bis erhöhtem CBF zwischen 24 und 72 Stunden nach Trauma folgt [58, 69].

Eine Minderung der zerebralen Perfusion nach Schädel-Hirn-Trauma trägt zu einer weiteren strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung bei und bestimmt den neurologischen Verlauf Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten maßgeblich [54, 70].

Die Mechanismen für einen erniedrigten zerebralen Blutfluss nach SHT sind nicht vollständig geklärt. Ursächlich für die Erniedrigung des CBF sind systemische und lokale Faktoren. Da sowohl die Höhe des MAD und ICP den CPP bestimmen, können Veränderungen dieser beiden Faktoren zu Veränderungen im CBF führen (**Kapitel 2.2.**). Das schwere Schädel-Hirn-Trauma ist häufig mit einem Anstieg im ICP und Episoden systemischer Hypotension assoziiert. Es wird geschätzt, dass 70% der Patienten einen erhöhten ICP haben und bei 15-20% der Patienten Hypotensionen auftreten [71, 72]. Inwieweit systemische Blutdruckabfälle oder ICP-Anstiege auf den CBF einwirken, hängt unter anderem davon ab, ob die dadurch bedingte Veränderung im CPP jenseits der unteren Grenzen der Autoregulation liegt und ob die Autoregulation intakt ist (**Kapitel 2.2.**). Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma kann die Autoregulation teilweise oder komplett aufgehoben sein [73, 74, 75, 76] (**Abb. 2.2**). In experimentellen Untersuchungen gibt es Hinweise, dass die untere Grenze der Autoregulation nach SHT nach oben verschoben ist [77]. Wenn dies der Fall ist, würde dies bedeuten, dass ein höherer CPP nach SHT notwendig ist, um den CBF normal zu halten. Die der Störung der Autoregulation zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig verstanden. Endotheliale Dysfunktion, Vasospasmus und Freisetzung freier Radikale werden als ursächlich angesehen [78, 79].

Eine Minderung der lokalen zerebralen Perfusion konnte auch bei unverändertem systemischem Blutdruck und ICP gezeigt werden [80]. Dies bedeutet, dass der CBF-Abfall auch auf eine Veränderung von lokalen Faktoren zurückzuführen ist (**Kapitel 2.2.**), die sich sowohl parallel als auch sequentiell entwickeln und einander bedingen [28, 33, 39, 78].

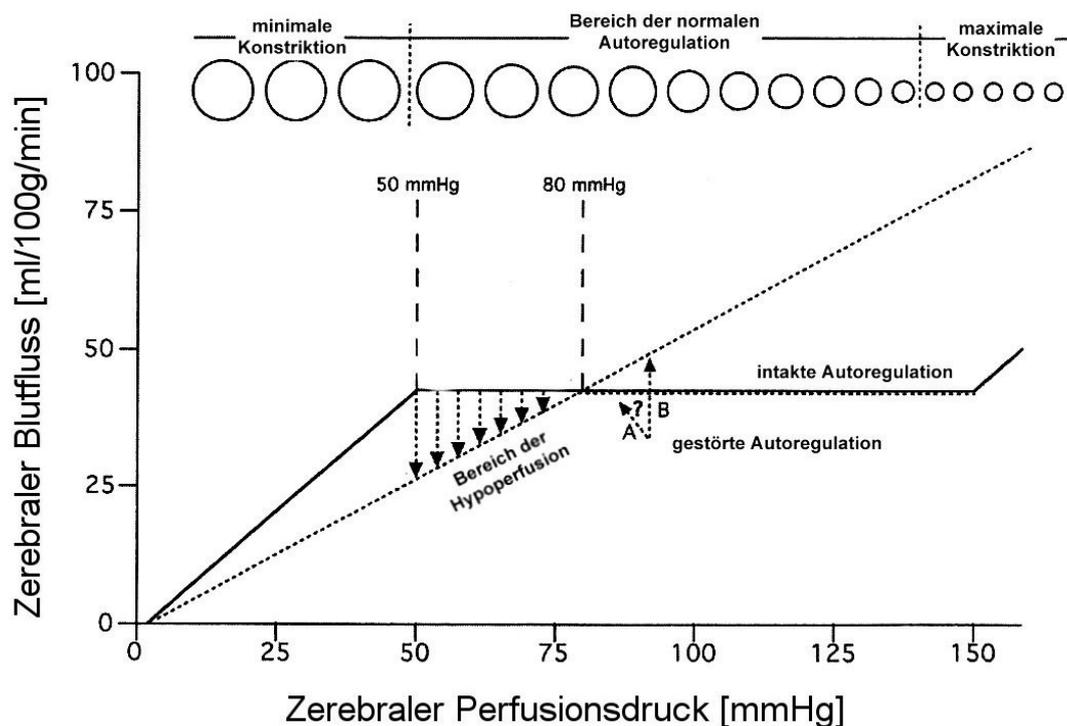


Abb. 2.2. Mögliche Effekte vom Schädel-Hirn-Trauma auf die zerebrale Autoregulation [82]. Die *intakte* Autoregulation wird durch die durchgezogene Linie repräsentiert mit Schwellenwerten bei 50 und 150 mm Hg. Die *vollständig aufgehobene* Autoregulation (Druckpassives System) wird durch die gepunktete gerade Linie dargestellt. Der CBF ändert sich linear mit dem CPP (Linie B). Eine *teilweise aufgehobene* Autoregulationskurve wird repräsentiert durch Linie A. Die Autoregulation ist zwischen 80 und 150 mm Hg erhalten, zwischen 50 und 80 mm Hg erfolgt die Hirndurchblutung druckpassiv. In diesem Bereich kommt es zu einem verminderten zerebralen Blutfluss trotz eines CPP, der unter physiologischen Bedingungen adäquat wäre. Die Kreise repräsentieren den mittleren Gefäßdurchmesser unter physiologischen Bedingungen. Unterhalb des Schwellenwertes von 50 mm Hg sind die Gefäße maximal erweitert. In dem Bereich der Autoregulation (50 bis 150 mm Hg) kommt es zur Vasokonstriktion, wenn der CPP ansteigt bzw. Dilatation bei CPP-Abfall. Hierdurch wird der zerebrovaskuläre Widerstand geändert und der CBF konstant gehalten. Bei teilweise aufgehobener Autoregulation (Linie A) ist eine Vasokonstriktion bzw. Dilatation nur innerhalb des Bereiches von 80 bis 150 mm Hg möglich.

Neben einer endothelialen Schädigung mit nachfolgender Thrombozyten- und Leukozytenaggregation [81] führt die vermehrte Freisetzung von vasokonstringierenden und verminderte Freisetzung von vasodilatierenden Faktoren zu einem Ungleichgewicht mit Vasokonstriktion und Minderung des CBF als Folge (**Kapitel 2.2.**). Eine vermehrte Freisetzung von Isoprotanen [83], Thromboxan A₂, Prostaglandin F_{2α} [84], Leukotrienen, Serotonin [84, 85, 86] sowie Endothelin-1 [84, 85, 86, 87, 88] und freier Radikale [89] nach SHT konnte gezeigt werden. Auf der anderen Seite konnte eine Inaktivierung bzw. verminderte Bildung von vasodilatierenden Mediatoren, wie NO [90, 91, 92, 93] oder endothelium-derived hyperpolarizing factor [38], nach Trauma gezeigt werden.

Veränderungen in der synaptischen Aktivität des Nervensystems begleiten die traumatische Hirnschädigung sowohl in der akuten als auch chronischen Phase [94]. Bei Patienten mit SHT konnten signifikante Erhöhungen von neurogenen Peptiden wie Serotonin [95], Noradrenalin und Dopamin [96, 97] im Blut nachgewiesen werden. Nach experimentellen SHT zeigten sich je nach Region unterschiedliche akute und chronische Veränderungen in den Konzentrationen von Katecholaminen im Hirnparenchym [85, 98]. In klinischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Konzentrationen von endogenen Katecholaminen mit der Stärke der Hirnschädigung und dem neurologischen Outcome nach SHT korrelieren [99, 100]. Im Gegensatz zu physiologischen Bedingungen ist jedoch nach zerebralem Trauma die Rolle von neurogenen Mediatoren auf zerebrovaskuläre Veränderungen unklar. Es wird vermutet, dass Katecholamine lokal den posttraumatischen CBF über eine Modulation der Autoregulation und des Gefäßwiderstandes beeinflussen können [101, 102]. In Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Konzentrationen von endogenen Katecholaminen mit der Stärke der Hirnschädigung und dem neurologischen Outcome nach SHT korrelieren [99, 100]. Im Gegensatz zu physiologischen Bedingungen ist jedoch nach zerebralem Trauma die Rolle von neurogenen Mediatoren auf zerebrovaskuläre Veränderungen unklar. Es wird vermutet, dass Katecholamine lokal den posttraumatischen CBF über eine Modulation der Autoregulation und des Gefäßwiderstandes beeinflussen können [101, 102].

Die klinische Bedeutung eines erhöhten posttraumatischen CBF ist unklar. Im Gegensatz zur CBF-Minderung konnte ein Zusammenhang zwischen posttraumatischer Hyperämie und dem klinischen Outcome nicht eindeutig nachgewiesen werden [52, 55].

Die ursprünglich postulierte Vermutung, dass Hyperämie eine wesentliche Ursache der posttraumatischen ICP-Erhöhung ist, konnte in späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden [52, 74].

Auch die pathophysiologischen Mechanismen, welche der posttraumatischen Hyperämie zu Grunde liegen, sind weitestgehend ungeklärt [55]. In transkraniellen Duplex-Sonographischen Untersuchungen an Patienten mit schwerem SHT konnte gezeigt werden, dass eine gestörte zerebrale Autoregulation bzw. Vasoparalyse signifikant mit der Entwicklung einer Hyperämie assoziiert war [103]. Als weitere mögliche Ursachen einer posttraumatischen Hyperämie werden eine erhöhte zerebrale Glykolyse [104], gesteigerte zerebrale kortikale Aktivität [105] oder die Anreicherung von vasodilatorischen Mediatoren (siehe Kapitel 2.2) im Hirnparenchym [52, 106] diskutiert.

3. Tierexperimentelle Studien zum zerebralen Perfusionsdruck

3.1. Effekt des zerebralen Perfusionsdruckes auf die Entwicklung der Kontusion nach Controlled Cortical Impact Injury

Einführung

Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen konnten zeigen, dass der MAD, ICP und der daraus resultierende CPP das neurologische Outcome nach schweren SHT wesentlich beeinflussen [2, 4, 5, 7, 8, 10]. Die optimale Höhe des notwendigen CPP wird jedoch kontrovers diskutiert (**Kapitel 1**). Beim sog. Lund-Konzept wird davon ausgegangen, dass die posttraumatische intrakranielle Hypertension hauptsächlich durch das vasogene Hirnödem bedingt ist. Daher wird eine moderate Senkung des Blutdruckes empfohlen, wenn notwendig bis 50 mm Hg [8, 14, 15]. Hierzu konträr, geht das Konzept des CPP-Management (nach Rosner) davon aus, dass die intrazelluläre Hirnschwellung, verursacht durch Ischämie und Hypoxie, der Hauptfaktor für die posttraumatische Schwellung ist. Im Einzelfall wird ein CPP über 100 mm Hg empfohlen [10].

In tierexperimentellen Studien wurde der optimale CPP-Bereich nach SHT noch nicht ausreichend bestimmt. Daher wurde der Effekt von Blutdrucksenkung und Anhebung auf die Entwicklung der Kontusion nach Controlled Cortical Impact Injury (CCII) untersucht.

Material und Methoden

Tierpräparation und Experimentelles Hirntrauma. 51 männliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht zwischen 300 – 400 g wurden für die Versuche verwendet. Die spontan atmenden Ratten wurden mit einem Gasgemisch aus 1% Isofluran und N₂O/ O₂ in Verhältnis 2:1 über eine Maske anästhesiert. Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Sonde überwacht und mit einem thermokontrollierten Heizkissen um die 37 °C gehalten. Der Kopf wurde in einen Stereotaxierahmen für Kleintiere (Stoelting, Wood Dale, IL) eingespannt. Nach Hautinzision erfolgte die Darstellung von Koronar, Sagittal- und Lambdanaht (**Abb. 3.1A**). Mit Hilfe eines Mikrobohrers und Operationsmikroskopes (Zeiss, Wetzlar, Germany) wurde eine Kraniotomie über der linken Hemisphäre zwischen Bregma u. Lambda bis hinunter zum Arcus zygomaticus durchgeführt (**Abb. 3.1B**). Der hierfür verwendete Mikrobohrer wurde

kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gekühlt und die Dura wurde intakt gelassen. Der Kortex der Tiere wurde anschließend links temporoparietal kontusioniert (**Abb. 3.1C**). Die Kontusion wurde mit einem computer-kontrollierten pneumatisch angetriebenen Bolzen mit einem Durchmesser von 5 mm und einer konvexen Oberfläche erzeugt. Die Geschwindigkeit beim Aufschlag des Bolzens auf die Dura betrug 7 m/ s und die Eindringtiefe 2 mm. Dieses von Dixon [26] entwickelte Modell der Controlled Cortical Impact Injury (CCII) ist ein gängiges und anerkanntes tierexperimentelles Traumamodell [107] (**Abb. 3.2**). Nach der Kontusion wurde die Hautwunde geschlossen, die Narkose beendet und das Tier zurück in seinen Käfig gebracht.

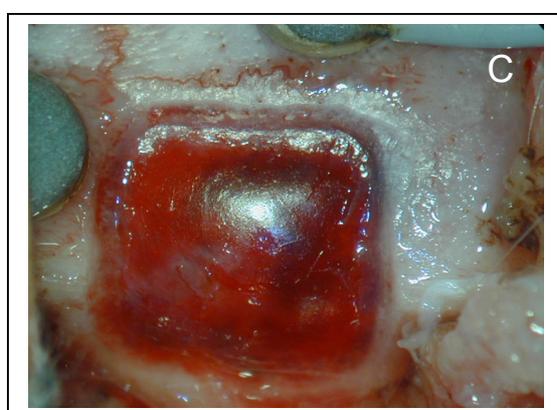
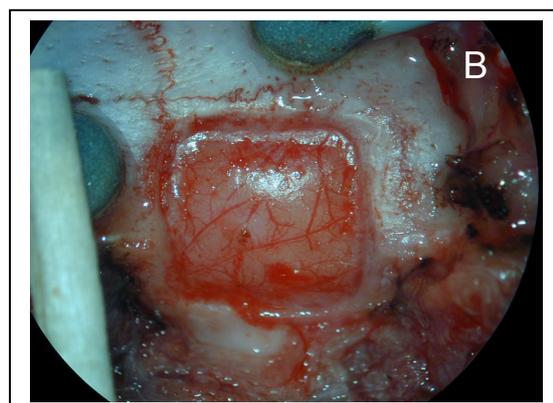


Abb. 3.1. Darstellung des Situs während der Operation und nach Trauma. Die Ratte befindet sich in Narkose und ist im Stereotaxie-Rahmen fixiert. **A:** Mediane Hautinzision und Entfernung des Temporalmuskels mit Darstellung von Bregma, Lambda und Arcus zygomaticus. **B:** Osteoklastische Trepanation mit Darstellung der intakten Dura **C:** Duraaufsicht nach Kontusion. Deutlich zu erkennen ist die subdurale Einblutung.

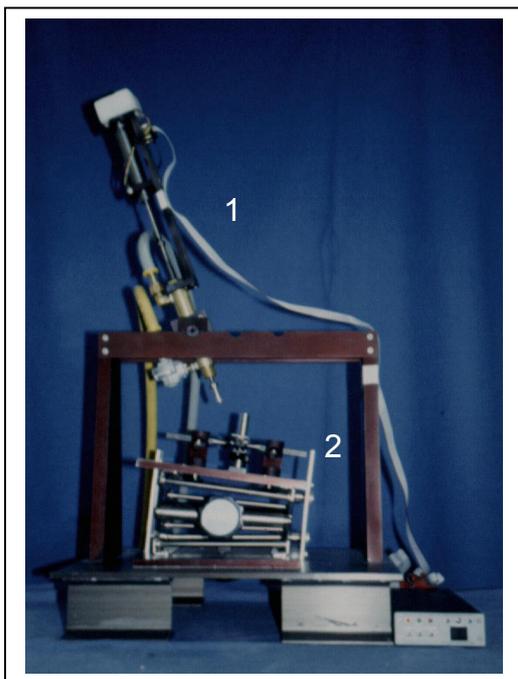


Abb. 3.2. Traumamodell der Controlled Cortical Impact Injury (CCII). Abgebildet ist die Kontusionseinheit bestehend aus dem am Stahlrahmen fixierten Kontusionsschlitten mit Bolzen (1) und dem höhenverstellbaren Tisch mit stereotaktischer Halterung, in welche die Versuchstiere fixiert werden (2).

Blutdrucksenkung und Blutdruckerhöhung. Vier Stunden nach Kontusion wurden die Tiere erneut anästhesiert und die linke Arteria femoralis präpariert. Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich über einen bis in die Aorta abdominalis vorgeschobenen arteriellen Katheter aufgezeichnet. Der Blutdruck wurde mit Hilfe des hypobaren Hypotensions-Modelles [108, 109, 110] gesenkt. Die Ratte wurde dazu mit ihrem Becken in eine luftdichte Stahlkammer gelegt, welche mit einer elektronisch kontrollierten Vakuumpumpe verbunden war. Durch die steuerbare Saugleistung war es möglich, einen beliebigen Unterdruck zu erzeugen. Durch das Vakuum wird der normalerweise auf den Körper und somit auf die Gefäße wirkende Atmosphärendruck vermindert. Hierdurch werden besonders die wandschwachen Venen erweitert, in welchen das Blut anschließend versackt (venöses Pooling). Da der Körper nur bis zu einem gewissen Grad gegenregulieren kann, kommt es aufgrund des verminderten effektiven arteriellen Blutvolumens zu einem Blutdruckabfall.

Zur Blutdruckerhöhung wurde Dopamin kontinuierlich über einen in der linken Vena femoralis liegenden Katheter infundiert. Die durchschnittliche notwendige Dosierung zur Anhebung des Blutdruckes auf 120 mm Hg betrug 50-70 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ und auf 140 mm Hg betrug 140-160 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$. Die arteriellen Blutgase wurden vor, und am Ende der Blutdruckmanipulation bestimmt. Anschließend wurde die Narkose beendet und die Tiere zurück in die Käfige gebracht.

Messung des intrakraniellen Druckes. In der Mitte zwischen Bregma und Lambda und 4 mm rechts parasagittal wurde ein 2 mm durchmessendes Loch gebohrt. Über

dieses Loch wurde eine an einem Mikromanipulator befestigte intraparenchymatöse ICP Sonde (Codman, Johnson & Johnson Medical Ltd., Berkshire, United Kindom) ungefähr 6 mm tief in die Hemisphäre eingebracht.

Experimentelle Gruppen. Blutdrucksenkung: 4 Stunden nach CCII wurde der Blutdruck mittels hypobarer Hypotension für 30 Minuten auf 80 (n=5), 70 (n=5), 60 (n=5), 50 (n=5) oder 40 mm Hg (n=5) gesenkt. In der Kontrollgruppe (n=5) wurde der Blutdruck nicht manipuliert. MAD und ICP wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

Blutdruckerhebung: 4 Stunden nach CCII wurde der Blutdruck mittels Dopamin für 3 Stunden auf 120 (n=7) und 140 mm Hg (n=7) angehoben. In der Kontrollgruppe (n=7) wurde im gleichen Volumen 0.9% NaCl infundiert. MAD und ICP wurden kontinuierlich während der Blutdruckerhebung aufgezeichnet.

Kontusionsvolumen. Die Tiere wurden 28 Stunden nach CCII getötet. Die Tiere wurden in Narkose mit 4% Paraformaldehydlösung fixiert. Danach wurden koronare Hirnschnitte mit einer Schnittdicke von 5 µm in einem Abstand von 400µm angefertigt. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin & Eosin (H&E) gefärbt, und das Areal mit deutlich verminderter Anfärbung wurde als Region der Kontusion definiert. Die coronaren Schnitte wurden mit einem Scanner (Sharp Europe, Hamburg, Germany) und dem SigmaScan Programm (Jandel Scientific, San Rafael, CA) digitalisiert. Die Region der Kontusion wurde computerunterstützt planimetrisch vermessen, und das Kontusionsvolumen wurde unter Berücksichtigung der Schnittintervalle berechnet.

Statistische Analyse. Alle Daten wurden auf Normalverteilung getestet und als Mittelwerte \pm Standardfehler der Mittelwerte (SEM) angegeben. Veränderungen der Blutgaswerte, Temperatur und des Kontusionsvolumen wurden auf statistische Signifikanz unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für multiple Vergleiche (One Way Analysis of Variance for multiple comparison according to Turkey) analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SIGMA-STAT (Jandel Scientific, Sausalito, CA, USA). Unterschiede wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% als signifikant betrachtet.

Ein Teil der Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kern und Frau Kopetzki (Histologie und Blutdruckmanipulation) sowie Herrn Dr. Thomale (ICP-Messung) durchgeführt (Mitarbeiter der Klinik der Neurochirurgie der Charité).

Ergebnisse

Physiologische Parameter. Die physiologischen Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied in der arteriellen Blutgasanalyse (pH, pCO₂, pO₂) oder Temperatur zwischen den verschiedenen Blutdruck-Gruppen und Zeitpunkten (**Tabelle 3.1**).

Tabelle 3.1. Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse entnommen 5 Minuten vor und am Ende der Blutdruckveränderung*

Blutdruck Gruppen	5 min vor MAD Veränderung			Am Ende der MAD Veränderung		
	pH	PCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]
<u>Senkung</u>						
Kontrolle	7.43±0.02	38.56±2.1	136.4±11	7.42±0.02	36.43±2.2	137.3±7
80 mm Hg	7.44±0.01	37.35±3.1	131.4±10	7.42±0.01	36.86±0.9	123.4±11
70 mm Hg	7.43±0.02	38.03±2.4	127.2±15	7.43±0.02	37.26±2.1	138.5±12
60 mm Hg	7.43±0.01	38.30±0.4	140.3±10	7.42±0.01	38.84±3.7	135.2±14
50 mm Hg	7.43±0.02	37.97±3.3	133.7±28	7.41±0.01	38.98±2.1	146.5±8
40 mm Hg	7.43±0.03	38.35±2.2	133.4±16	7.39±0.02	39.30±2.3	140.8±14
<u>Anhebung</u>						
Kontrolle	7.41±0.02	38.56±2.1	136.4±11	7.41±0.02	39.43±2.2	137.3±7
120 mm Hg	7.42±0.01	37.35±3.1	131.4±10	7.38±0.01	37.86±0.9	123.4±11
140 mm Hg	7.41±0.02	39.03±2.4	127.2±15	7.37±0.02	36.96±2.1	138.5±12

*Zwischen den verschiedenen Gruppen und Zeitpunkten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Kontusionsvolumen. Blutdrucksenkung: Senkung des MAD für 30 min auf 70 mm Hg und niedriger erhöhte signifikant das Kontusionsvolumen, wobei eine Senkung des MAD auf 80 mm Hg das Kontusionsvolumen nicht veränderte (**Abb. 3.3**). Das Kontusionsvolumen in den 40- und 50-mm Hg Gruppen war signifikant höher als in der 60- und 70-mm Hg Gruppe. Abbildung 3.4 zeigt anhand von histologischen Schnitten die Vergrößerung der Kontusion bei einem Tier mit Blutdrucksenkung auf 40 mm Hg im Vergleich zu einem Tier mit einem Blutdruck von 80 mm Hg. Blutdruckerhöhung: Erhöhung des MAD für 3 Stunden auf 120 mm Hg beeinflusste nicht das Kontusionsvolumen, während Anhebung auf 140 mm Hg zu einer signifikanten Größenzunahme der Kontusion führte (**Abb. 3.5**).

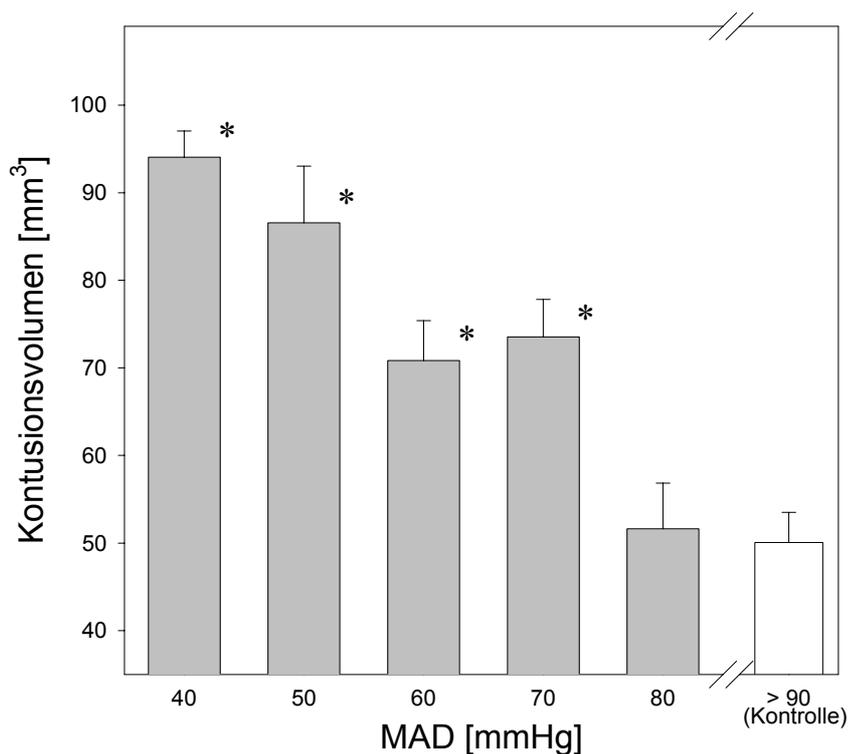


Abb. 3.3. Einfluss der Blutdrucksenkung auf das Kontusionsvolumen. Vier Stunden nach Impact Injury wurde der MAD mittels „Hypobarer Hypotension“ in der jeweiligen Gruppe für 30 Minuten auf den beabsichtigten Druck gesenkt. * $p < 0.05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

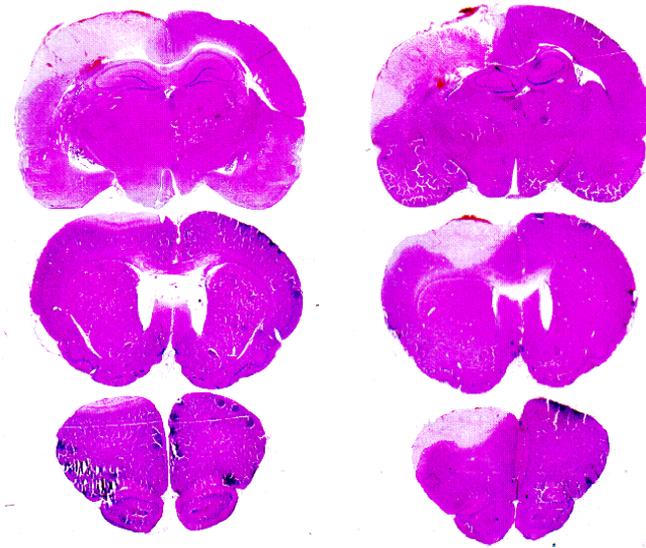


Abb. 3.4. Aufeinanderfolgende Hirschnitte (5 μm , H&E) der Kontusion von zwei Tieren, welche 28 Stunden nach Trauma getötet wurden. Vier Stunden nach CCII wurde der MAD für 30 Minuten auf 80 mm Hg (*links*) und 40 mm Hg (*rechts*) gesenkt. Auf allen coronaren Schnitten ist das Kontusionsareal nach Senkung des MAD auf 40 mm Hg im Vergleich zu 80 mm Hg deutlich größer.

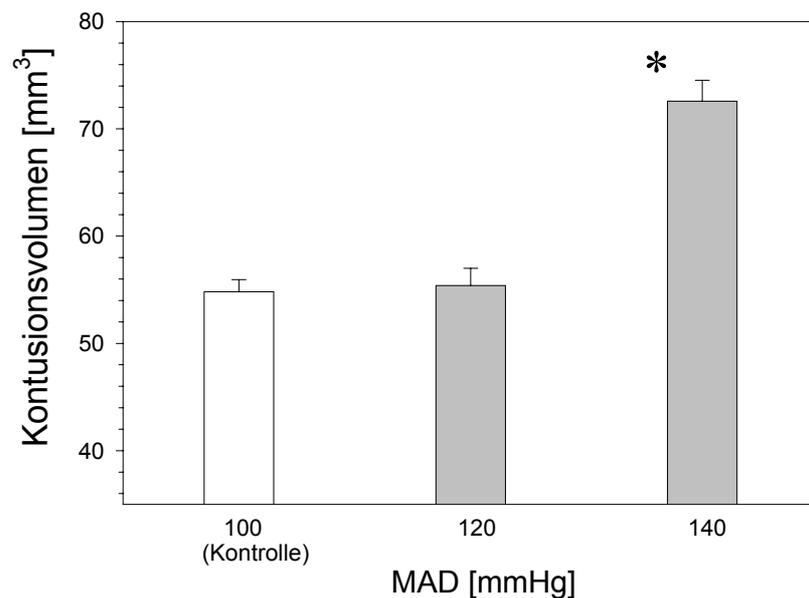


Abb. 3.5. Einfluss der Blutdruckerhöhung auf das Kontusionsvolumen. Vier Stunden nach Impact Injury wurde der MAD mittels intravenöser Infusion von Dopamin für 3 Stunden auf 120 und 140 mm Hg erhöht. * $p < 0.05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck. Die Senkung des Blutdruckes bewirkte eine Senkung des ICP und des CPP (**Abb. 3.6**). Die Anhebung des Blutdruckes führte zu einer Anhebung von ICP und CPP (**Abb. 3.7**).

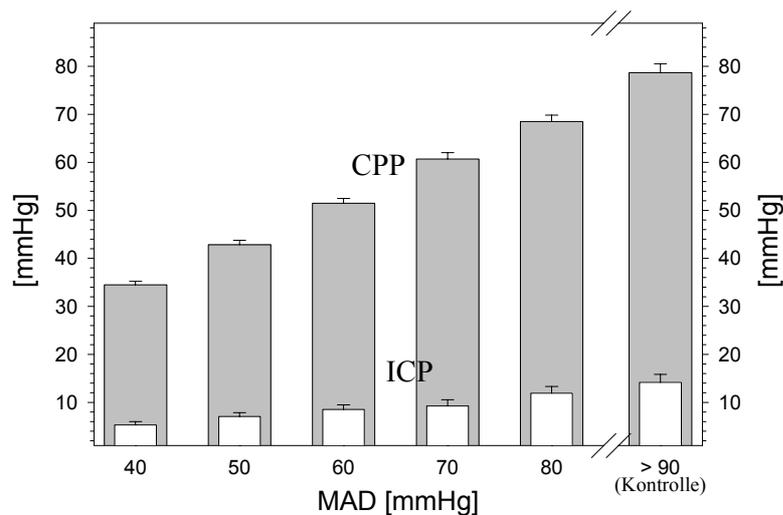


Abb. 3.6. Darstellung des ICP und CPP der jeweiligen Blutdruck-Gruppe. Vier Stunden nach Impact Injury wurde der MAD mittels der „Hypobaren Hypotension“ für 30 Minuten gesenkt und gemeinsam mit dem ICP aufgezeichnet.

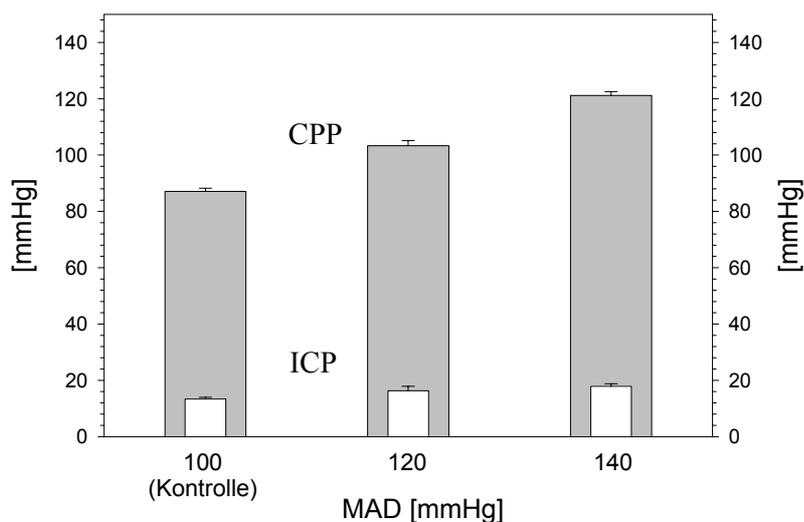


Abb. 3.7. Darstellung des ICP und CPP der jeweiligen Blutdruck-Gruppe. Vier Stunden nach Impact Injury wurde der MAD mittels intravenöser Infusion von Dopamin für 3 Stunden erhöht und gemeinsam mit dem ICP aufgezeichnet.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden in Abbildung 3.8 kombiniert unter Berücksichtigung des Einflusses des CPP auf die Kontusion. Es wird deutlich, dass das Kontusionsvolumen am kleinsten war, wenn der CPP innerhalb von 70 bis 105 mm Hg lag.

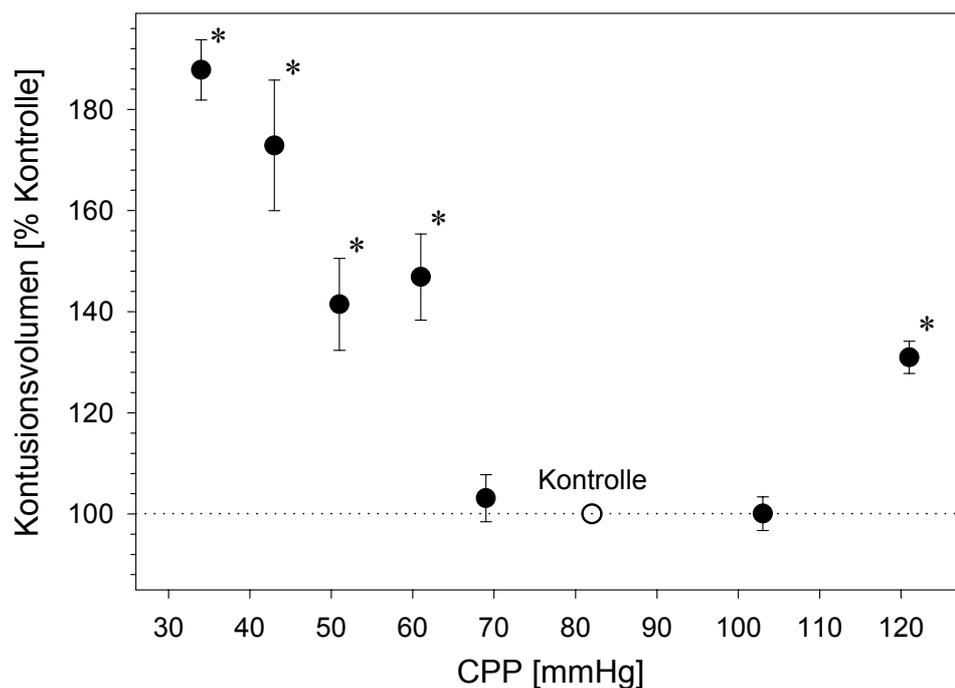


Abb. 3.8. Einfluss des CPP auf das Kontusionsvolumen. Das Kontusionsvolumen ist in prozentualer Veränderung im Vergleich mit der Kontrollgruppe dargestellt. Der sichere Bereich des CPP liegt zwischen 70 und 105 mm Hg. Eine weitere Erniedrigung oder Erhöhung des CPP führt zu einer signifikanten Zunahme des Kontusionsvolumens. * $p < 0.05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Diskussion

Der optimale CPP in der Behandlung des schweren SHT wird immer noch kontrovers diskutiert [10, 111]. Messungen des CBF nach CCII zeigten eine Minderperfusion in und um die Kontusion bereits wenige Stunden nach Trauma [112]. Dies unterstützt das Konzept der frühzeitigen Blutdrucktherapie um die zerebrale Ischämie und damit den

sekundären Hirnschaden zu minimieren. Ziel dieser Untersuchung war die Definition eines kritischen Schwellenwertes für den CPP bzw. eines sicheren Bereiches in einer Phase, in der das Gehirn vulnerabel für sekundäre Insulte ist. Es konnte gezeigt werden, dass beidseitiger Karotisverschluss 4 Stunden nach CCII zur ausgeprägtesten Vergrößerung des Kontusionsvolumens führt im Vergleich zu 5 Minuten, 1 oder 24 Stunden nach Trauma [113]. Daher erfolgte in dieser Studie die Senkung und Anhebung des Blutdruckes 4 h nach Trauma.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des MAD auf 70 mm Hg und damit Senkung des CPP auf 60 mm Hg für 30 Minuten das Kontusionsvolumen um 47% vergrößert. Bei einem CPP von 35 mm Hg verdoppelte sich sogar fast das Kontusionsvolumen. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut die erhöhte Vulnerabilität des traumatisierten Gehirns auf einen Blutdruckabfall und stehen im Einklang mit früheren Untersuchungen an anderen Traumamodellen [3, 6, 9, 11, 114]. Im Modell der "Fluid Percussion Injury" konnte gezeigt werden, dass eine Blutdrucksenkung auf unter 40 mm Hg nur in Kombination mit Trauma zu einem Verlust energiereicher Phosphate im Gehirn führt, und desweiteren, dass ein Blutdruckabfall auf 50 mm Hg bei beidseitiger Karotisokklusion einen Verlust von Hippocampuszellen bewirkt [3, 9]. Bei einem MAD/ CPP von 54/ 40 mm Hg zeigte sich eine CBF-Erniedrigung und verminderte EEG-Aktivität [114]. Nach Kälteläsion führte eine Blutdrucksenkung auf 50 mm Hg zu einem Anstieg des ICP und kortikalen Wassergehalt [6]. Eine vermehrte Freisetzung von excitotoxischen Aminosäuren nach „Weight-Drop Injury“ wurde bei Senkung des MAD auf 35 mm Hg und gleichzeitiger Hypoxie nachgewiesen [11]. Im Gegensatz zu dieser Untersuchung wurden in keinem der erwähnten experimentellen Modelle der Blutdruck und damit der Perfusionsdruck stufenweise gesenkt um einen kritischen Schwellenwert zu definieren.

Die Dauer der Blutdrucksenkung ist ein weiterer diskussionswürdiger Punkt. In unserer Untersuchung war bereits eine 30-minütige Blutdrucksenkung ausreichend um eine Vergrößerung der Kontusion zu verursachen. Auch in anderen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen wurde Ähnliches gefunden [3, 113, 115, 116]. In der Untersuchung von Cherian et al. (1996) führte bereits eine 20 minütige beidseitige Karotisokklusion zu einer signifikanten Vergrößerung der Kontusion, und in der Untersuchung von Jenkins et al. [3] dauerte die Kombination von Karotisokklusion und Hypotension nur 6 Minuten. Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma

konnte ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Episoden jugularvenöser Desaturationen ($SjvO_2 < 50\%$ für > 10 Minuten) verursacht durch einen niedrigen CPP und einer Verschlechterung des neurologischen Outcomes nachgewiesen werden [115, 116].

Die aktive Anhebung des systemischen Blutdruckes betreffend, muss festgestellt werden, dass eine MAD Anhebung auf 120 mm Hg, und damit den CPP auf 105 mm Hg, für 3 Stunden das Kontusionsvolumen nicht verringert. Eine Anhebung des MAD auf 140 mm Hg, resultierend in einem CPP von 120 mm Hg, vergrößert sogar das Kontusionsvolumen um 33%. Als potentielle Ursachen für die Vergrößerung des Kontusionsvolumens während der Blutdruckanhebung kommen eine verstärkte Ödementwicklung oder eine Vasokonstriktion verursacht durch Dopamin in Betracht. Eine Öffnung der Bluthirnschranke nach Controlled Cortical Impact konnte demonstriert werden und führt zur Entstehung eines vasogenen Ödems [117]. Die Anhebung des Blutdruckes könnte daher die vasogene Ödementstehung verstärken und dadurch zu einer zusätzlichen Verschlechterung des CBF führen [8, 13]. Jedoch zeigte sich in den 28 Stunden nach CCII gemessenen ICP Werten in den verschiedenen Gruppen kein Unterschied [107]. Eine gute Korrelation zwischen den ICP Werten und der Hirnschwellung konnte in einer früheren Untersuchung gezeigt werden [118]. Die perivaskuläre Applikation von Dopamin in einer höheren Dosierung kann zur Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße führen [119]. Aufgrund der Öffnung der Bluthirnschranke könnte Dopamin in den perivaskulären Raum gelangen und eine Vasokonstriktion bewirken. Daher könnte Dopamin trotz Verbesserung des CPP durch Erhöhung des zerebrovaskulären Widerstandes die Mikrozirkulation verschlechtern. Dies würde zu einer verschlechterten Oxygenierung der perikontusionellen Penumbra und Vergrößerung der Kontusion führen. Ob die Vergrößerung des Kontusionsvolumens durch die CPP Erhöhung oder den möglichen vasokonstriktorischen Effekt von Dopamin bedingt ist kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden. Diese möglichen negativen Effekte von Dopamin, eine Substanz die in der Klinik routinemäßig zur Anhebung des Blut- und zerebralen Perfusionsdruckes nach Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt wird, wurden in der folgenden Studie untersucht (**Kapitel 3.2.**).

Der „sichere“ CPP-Bereich in dieser Studie mit keiner Zunahme des Kontusionsvolumen lag zwischen 70 und 105 mm Hg. Sowohl die kurzzeitige Senkung des CPP unter 60 mm Hg als auch die Anhebung auf 120 mm Hg war

nachteilig. Wie verhält sich dieses Ergebnis zu klinischen Daten? Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma führte die Senkung des CPP auf unter 70 mm Hg zur Erniedrigung der jugular-venöser Sauerstoffsättigung und eine Senkung auf 60 mm Hg zu einer Verminderung der Hirngewebe pO_2 [120, 121]. In beiden Studien konnte auch gezeigt werden, dass eine Anhebung des CPP oberhalb des Schwellenwertes von 70 bzw. 60 mm Hg zu keiner Verbesserung dieser Parameter führt. Ein verbessertes Outcome wurde berichtet, wenn der CPP 70 mm Hg betrug oder sogar höher lag [10, 21, 122].

Schlussfolgerung

Unter diesen experimentellen Bedingungen lag der Bereich des CPP, welcher die Entwicklung des posttraumatischen Kontusionsvolumens nicht negativ beeinflusst, zwischen 70 und 105 mm Hg. Um den sekundären Hirnschaden zu minimieren, sollte daher der CPP nach traumatischem Hirnschaden, nicht unterhalb oder oberhalb dieser Schwellenwerte liegen. Wenn man diese Ergebnisse vorsichtig auf die klinische Situation überträgt, bedeutet dies, dass bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten der CPP bei 70 mm Hg gehalten werden sollte. Eine weitere Anhebung des CPP ist nicht notwendig oder führt sogar zu einer Verschlechterung des klinischen Outcomes.

3.2. Effekt von Dopamin auf posttraumatischen zerebralen Blutfluss, Hirnödem, und Glutamat- und Hypoxanthinspiegel im Liquor

Einführung

In vielen klinischen [50, 51, 53, 54] und experimentellen [56, 57, 59] Untersuchungen konnte ein verminderter CBF nach schwerem SHT nachgewiesen werden. Ein verminderter posttraumatischer CBF ist mit einem schlechten neurologischen Outcome verbunden [54, 70]. Das traumatisierte Gehirn reagiert sehr anfällig auf sekundäre ischämische Insulte [7, 113, 123, 124, 125]. Infolge dessen wird vermutet, dass eine inadäquate lokale und globale zerebrale Perfusion eine Ischämie und damit einen sekundären Hirnschaden verursacht. In der Klinik werden bei Patienten mit schwerem SHT häufig Vasopressoren, wie Dopamin oder Noradrenalin, zur Anhebung des CPP gegeben, um damit den CBF zu verbessern. Aufgrund der potentiellen vasokonstriktorischen Wirkung auf die zerebralen Gefäße [119, 126, 127] könnte jedoch der lokale CBF verschlechtert werden, trotz einer CPP-Anhebung. Bei nicht traumatisierten Hunden konnte gezeigt werden, dass die Infusion von 2-6 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Dopamin den CBF signifikant anhebt, während Dopamin in einer höheren Konzentration (7-20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) den CBF signifikant erniedrigt [126, 127]. Diese biphasische Reaktion auf Dopamin konnte auch in pialen Arteriolen der Ratte nachgewiesen werden [119]. Desweiteren könnte eine Anhebung des Blutdruckes zu einer stärkeren posttraumatischen, vasogenen Ödementstehung führen. Durch das Ödem könnten die Gefäße komprimiert werden, wodurch wiederum der CBF vermindert wird und eine Ischämie zur Folge hätte [8, 13]. Traumatischer und ischämischer Hirnschaden führen zu typischen neurochemischen Veränderungen. Unter anderen kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen im extrazellulärem Raum und Liquor [128, 129, 130]. Unter diesen pathologischen Bedingungen ist Glutamat ein potentieller excitotoxischer Neurotransmitter, welcher zu einer Ionen-Störung, energetischen Verschlechterung, Zellschwellung und zum Zelltod führt [131]. Hypoxanthin ist ein Degradationsprodukt von Adenosintriphosphat und reflektiert eine energetische Beeinträchtigung [132].

Die Möglichkeit der Dopamin-induzierten zerebralen Vasokonstriktion sowie der vermehrten Ödembildung könnte den im vorherigen Experiment erhobenen Befund einer Kontusionszunahme bei Anhebung des CPP auf über 105 mm Hg erklären

(Kapitel 3.1.). Deshalb wurde in dieser Untersuchung nach fokaler zerebraler Kontusion der Effekt von in zwei unterschiedlichen Konzentrationen infundiertem Dopamin auf den posttraumatischen CBF, die Hirnödeme Entstehung und die Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen im Liquor untersucht.

Material und Methoden

Tierpräparation und experimentelles Hirntrauma. 18 männliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht zwischen 300 – 350 g wurden für die Versuche genutzt. Die Präparation und Traumatisierung der Tiere entsprach nahezu im Detail wie in **Kapitel 3.1.** dargestellt. Die spontan atmenden Ratten wurden mit einem Gasgemisch aus 1% Isofluran und N₂O/ O₂ in Verhältnis 2:1 über eine Maske anästhesiert. Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Sonde überwacht und mit einem thermokontrollierten Heizkissen um die 37 °C gehalten. Der Kopf wurde in einen Stereotaxierahmen für Kleintiere (Stoelting, Wood Dale, IL) eingespannt. Nach Hautinzision wurde mit Hilfe eines Mikrobohrers und Operationsmikroskopes (Zeiss, Wetzlar, Germany) über der linken Hemisphäre trepaniert, von der Lambda bis 4 mm frontal der Sutura corona und hinunter zum Arcus zygomaticus. Die Dura wurde intakt gelassen. Der Cortex der Tiere wurde anschließend unter Anwendung des Modells der Controlled Cortical Impact Injury (CCII) links temporoparietal kontusioniert. Die Geschwindigkeit beim Aufschlag des Bolzens auf die Dura betrug 7 m/ s und die Eindringtiefe 1 mm. Nach der Kontusion wurde die Hautwunde geschlossen, die Narkose beendet und die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht. Für die spätere Messung des zerebralen Blutflusses (CBF) und venöse Infusion wurden die Tiere erneut anästhesiert und ein Katheter in der linken Vena und Arteria femoralis platziert.

Messung des kortikalen CBF. Zur Messung des lokalen zerebralen Blutflusses (ICBF) wurde ein Laser Flow Blood Perfusion Monitor (Model DRT4, Moor Instruments, Devon, UK) verwendet. Die 0.8 mm durchmessende Nadelsonde wurde an einem Mikromanipulator befestigt und unter mikroskopischer Kontrolle in einem Abstand von weniger als 0.4 mm senkrecht zur Dura platziert. Während der ICBF-Messung wurde die Sonde über der traumatisierten Hemisphäre mit Hilfe des Mikromanipulators in 0.2 mm großen Abständen von kaudal nach kranial über eine 9 mm lange Strecke bewegt (*Scanning*). Dadurch wurde an 46 verschiedenen Stellen

der ICBF gemessen. Beginnend innerhalb der Kontusion wurde die Sonde bis 3 mm vor die Sutura corona bewegt mit dem Ziel den kortikalen CBF in dem direkt kontusionierten (18 ICBF Messpunkte), perikontusionierten (18 Messpunkte) und nicht kontusionierten Kortex (18 Messpunkte) zu messen. Die durchschnittliche Zeit für jeden Scan betrug 12 min. Der Median der 46 ICBF Messungen pro Tier wurde als regional CBF (rCBF) bezeichnet. Das LD-System hat einen reproduzierbaren niedrigen biologischen Nullwert [110], und mit der Technik des Scannings können Daten von individuellen Tieren und Regionen verglichen werden [110, 133, 134]. Aufgrund der fehlenden Kalibrierungsmöglichkeit wurden die gemessenen Flusswerte in Laser Doppler Einheiten (LDE) angegeben.

Experimentelle Gruppen und Studienprotokoll. Der CBF wurde in allen Tieren über der linken Hemisphäre vor Trauma gemessen. Vier Stunden nach kortikaler Kontusion wurde der CBF erneut gemessen. Danach (4.5 h nach Trauma) erhielten die Ratten über einen Zeitraum von 3 Stunden entweder physiologische Kochsalzlösung (n = 6), Dopamin in einer Dosierung von 10-12 µg/kgKG/min (n = 6), oder Dopamin in einer Dosierung von 40-50 µg/kgKG/min (n = 6). Die Flussrate vom Dopamin (5-15 µl/min) wurde so angepasst, dass der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) auf 120 mm Hg in der 40-50 µg/kgKG/min Dopamin Gruppe angehoben wurde und in der 10-12 µg/kgKG/min Gruppe unbeeinflusst blieb. Die Verdünnung in der 10-12 µg/kgKG/min Dopamin Gruppe war im Vergleich zur 40-50 µg/kgKG/min Dopamin Gruppe vier mal höher. Dadurch erhielten beide Gruppen dieselbe Menge von Flüssigkeit. Der kortikale CBF wurde zu folgenden Zeitpunkten gemessen: 30 min nach Beginn der Infusion (5 h nach Trauma), und erneut nach 60 und 120 min (6 und 7 h nach Trauma). Dreißig Minuten nach Beendigung der Infusion (7.5 h nach Trauma) wurde eine abschließende CBF-Messung durchgeführt (8 h nach Trauma). Während der gesamten Studiendauer wurde der arterielle Blutdruck kontinuierlich aufgezeichnet. Die arterielle Blutgasanalyse erfolgte nach jeder CBF-Messung. Nach der letzten CBF-Messung wurde Liquor gewonnen und die Hirne wurden entnommen zur Bestimmung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt (**Abb. 3.9**).



Abb. 3.9. Darstellung eines Gehirns entnommen 8 h nach Kontusionierung der linken Hemisphäre mittels Controlled Cortical Impact Injury.

Quantifizierung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Zur Quantifizierung des posttraumatischen Hirnödems wurden die Hemisphärenschwellung sowie der Wassergehalt der Hemisphären bestimmt. Hierfür wurden die Großhirnhemisphären vom Kleinhirn und der Medulla oblongata abgetrennt. Anschließend wurden mit Hilfe einer Rasierklinge und eines Operationsmikroskopes die Hemisphären exakt in der anatomischen Mittellinie getrennt. Die Hemisphären wurden gewogen und die Feuchtgewichte (FG_{li} , FG_{re}) bestimmt. Nach Trocknen der Hirnhälften über 24 Stunden bei 100°C wurden die Hemisphären erneut gewogen, um damit die Trockengewichte (TG_{li} , TG_{re}) zu messen. Aus diesen Werten konnten mit den folgenden Formeln Hirnschwellung und Wassergehalt des Hirngewebes berechnet werden:

$$\text{Schwellung (\%)} = [(FG_{li} - FG_{re}) / FG_{re}] \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Wassergehalt}_{li/re} (\%) = [(FG_{li/re} - TG_{li/re}) / FG_{li/re}] \times 100 \quad (2)$$

Gewinnung der Liquorproben: Vor Hirnentnahme wurde zur Gewinnung von Liquor die Cisterna atlantooccipitalis punktiert. Dabei wurden nur blutfreie Proben zur Bestimmung der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen verwendet. Glutamat und Hypoxanthin wurden mit High-Performance Liquid Chromatography analysiert, wie bereits beschrieben [130]. Glutamat wurde im Liquor mittels Ortho-Phthaldialdehyd Vorsäulenchromatisierung, Fluoreszenzdetektion und Gradient Eluierung gemessen. Hypoxanthin wurde isokratisch durch Ultraviolett-Detektion analysiert.

Statistische Analyse. Alle Daten wurden auf Normalverteilung getestet und als Mittelwerte \pm Standardfehler der Mittelwerte (SEM) angegeben. Der regionale CBF errechnet sich aus den individuellen Medianen der 46 lokalen CBF-Messungen jedes einzelnen Tieres. Veränderungen über die Zeit wurden auf statistische Signifikanz analysiert unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (One Way Repeated Measures Analysis of Variance according to Turkey). Daten wurden zwischen den Gruppen verglichen unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für multiple paarweise Vergleiche (One Way Analysis of Variance for multiple comparison according to Turkey). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SIGMA-STAT (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Unterschiede wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% als signifikant betrachtet.

Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Stover (Mikrodialyse und CBF-Messung) durchgeführt (Klinik der Neurochirurgie der Charité).

Ergebnisse

Physiologische Parameter. Die physiologischen Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied in der arteriellen Blutgasanalyse (pH, pCO₂, pO₂) oder Temperatur zwischen den verschiedenen Blutdruck-Gruppen und Zeitpunkten (**Tabelle 3.2**).

Kortikaler CBF. Der vor Trauma über der linken Hemisphäre gemessene kortikale rCBF war in allen drei Gruppen ähnlich (**Abb. 3.10A**). Vier Stunden nach Trauma

kam es im Vergleich zu den vor Trauma gemessenen Werten zu einem signifikanten Abfall des CBF in allen Gruppen. Zwischen den CBF der Gruppen zeigte sich

Tabelle 3.2. Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse entnommen vor und zu den verschiedenen Zeitpunkten nach kortikalem Trauma*

Zeitpunkte	0.9% NaCl			10-12 µg/kgKG/min Dopamin			40-50 µg/kgKG/min Dopamin		
	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]
Vor	7.44	38.1	180	7.44	37.7	186	7.44	38.5	180
CCII	± 0.01	± 1.1	± 7	± 0.01	± 1.4	± 5	± 0.02	± 2.0	± 15
4 h nach	7.43	37.8	192	7.44	37.7	189	7.44	38.5	162
CCII	± 0.01	± 2.3	± 44	± 0.02	± 1.5	± 7	± 0.01	± 0.8	± 16
5 h nach	7.43	42.4	188	7.41	38.8	165	7.41	42.4	175
CCII	± 0.02	± 2.1	± 27	± 0.03	± 2.1	± 17	± 0.02	± 3.1	± 20
6 h nach	7.43	41.3	175	7.42	40.0	160	7.42	39.9	152
CCII	± 0.02	± 2.4	± 30	± 0.02	± 3.7	± 10	± 0.01	± 1.9	± 19
7 h nach	7.43	38.9	158	7.43	41.5	161	7.44	38.3	145
CCII	± 0.02	± 1.7	± 23	± 0.01	± 1.9	± 13	± 0.02	± 2.9	± 20

*Zwischen den verschiedenen Gruppen und Zeitpunkten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

weiterhin kein signifikanter Unterschied. Während der 3 stündigen Infusionsdauer mit physiologischer Kochsalzlösung und 10-12 µg/kgKG/min Dopamin blieben der arterielle Blutdruck und rCBF unverändert. Zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied ($p < 0.05$). Im Gegensatz dazu bewirkte die Infusion von 40-50 µg/kgKG/min Dopamin die Anhebung des MAD auf 120 mm Hg während der gesamten Infusionsdauer. Parallel zu der MAD-Anhebung erhöhte sich der kortikale rCBF um 35% ($p < 0.05$). Nach Beendigung der Infusion blieben der MAD und rCBF in der Kontroll- und 10-12 µg/kgKG/min Dopamin-Gruppe unverändert. In der 40-50 µg/kgKG/min Dopamin-Gruppe kam es zu einem signifikanten Abfall des MAD und rCBF auf die vor Infusion gemessenen Werte (**Abb. 3.10A**). Zu diesem Zeitpunkt bestand zwischen den 3 Gruppen kein Unterschied hinsichtlich MAD und rCBF ($p > 0.05$). Die durch das Trauma und die Dopamininfusion hervorgerufenen CBF Veränderungen betrafen vorwiegend den kontusionierten und perikontusionierten Kortex (**Abb. 3.10B**). Im nicht kontusionierten Kortex (d.h. dem vor der Koronarnaht gelegenen Kortex) zeigte sich zwar ähnliche jedoch nicht signifikante Veränderungen (**Abb. 3.10B**).

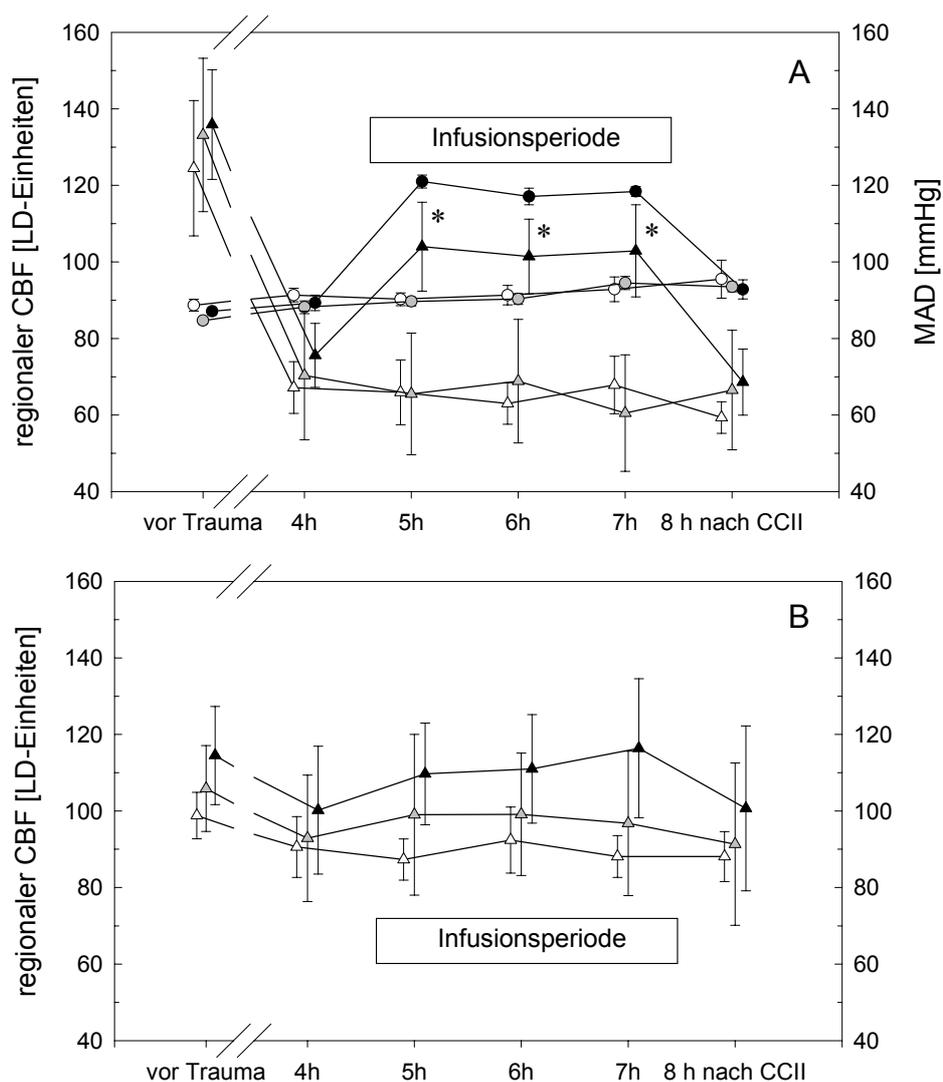


Abb. 3.10. Zeitliche Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD; 0.9% NaCl: weiße Kreise, 10-12 µg/kgKG/min Dopamin: graue Kreise, 40-50 µg/kgKG/min Dopamin: schwarze Kreise) und des regionalen CBF (rCBF; 0.9% NaCl: weiße Dreiecke, 10-12 µg/kgKG/min Dopamin: graue Dreiecke, 40-50 µg/kgKG/min Dopamin: schwarze Dreiecke). Der rCBF wurde mittels Laser Doppler Scanning über der traumatisierten Hemisphäre gemessen. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. **A:** Gemittelte über der gesamten traumatisierten Hemisphäre gemessene CBF. Infusion von 40-50 µg/kgKG/min Dopamin führt zu einer signifikanten Erhöhung des MAD und posttraumatischen rCBF (*p < 0.05 vs rCBF 4 h nach Trauma). **B:** Gemittelte nur über dem nicht kontusioniertem Gewebe, d.h. vor der Koronarnaht, gemessene CBF. Weder das Trauma noch die Dopamininfusion führten zu einer signifikanten Veränderung des CBF in den verschiedenen Gruppen.

Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Zwischen den drei Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied in der posttraumatischen Hemisphärenschwellung (**Abb. 3.11A**). Der Wassergehalt war in der traumatisierten Hemisphäre in allen drei Gruppen signifikant erhöht im Vergleich zur nicht traumatisierten Hemisphäre (**Abb. 3.11B**). Der posttraumatische Wassergehalt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch fand sich wie bei der Hemisphärenschwellung eine Tendenz zu höheren Werten in der 40-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Dopamin-Gruppe.

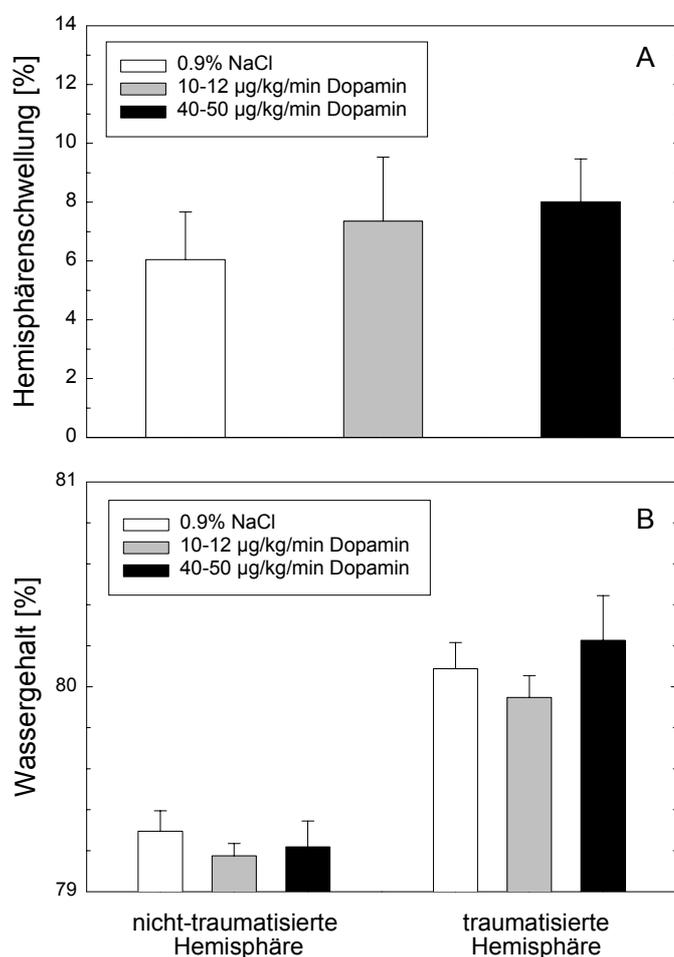


Abb. 3.11.

Posttraumatische Hemisphärenschwellung (A) und Wassergehalt (B) 8 Stunden nach Controlled Cortical Impact. Weder Hemisphärenschwellung noch Wassergehalt in der traumatisierten Hemisphäre unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen.

Glutamat und Hypoxanthin im Liquor. Nach CCII kam es zu einem signifikanten Anstieg der Glutamatspiegel in allen drei Gruppen (**Tabelle 3.3**). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand jedoch nicht. Auch der Hypoxanthin Spiegel wurde durch das Trauma signifikant in allen drei Gruppen erhöht (**Tab 3.3**). Ebenfalls fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 3.3. Veränderung der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen im Liquor in nicht traumatisierten und traumatisierten Ratten nach Infusion von 0.9% NaCl, 10-12 µg/kgKG/min Dopamin oder 40-50 µg/kgKG/min Dopamin

	nicht-traumatisierte Ratten (n=5) ^a	0.9% NaCl (n=6)	Dopamin (n=6) 10-12 µg/kgKG/min	Dopamin (n=6) 40-50 µg/kgKG/min
Glutamat [µM]	4.8 ± 0.3	10.5 ± 1.8*	10.6 ± 1.9*	10.9 ± 1.0*
Hypoxanthin [µM]	2.7 ± 0.2	7.4 ± 0.6*	7.5 ± 0.7*	7.7 ± 0.8*

^aJF Stover, nicht publizierte Daten

^bp < 0.05. Nach Controlled Cortical Impact Injury kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen

Diskussion

Nach Controlled Cortical Impact ist die kortikale Perfusion innerhalb von Minuten nach Trauma deutlich reduziert und bleibt während der nächsten 24 Stunden erniedrigt [64, 67]. In Abhängigkeit vom Schweregrad des Traumas kann es auch zu einer Verminderung des CBF in subkortikalen Regionen kommen sowie in der kontralateralen Hemisphäre [57, 67]. Unter den Bedingungen einer isolierten Hirntraumatisierung, kardiovaskulärer und hämodynamischer Stabilität und normaler Blutgaswerte werden als Ursachen für einen verminderten posttraumatischen CBF lokale pathologische Veränderungen angesehen (**Kapitel 2.3**). Als Mechanismen werden eine direkte Trauma-induzierte, zerebrovaskuläre Schädigung mit Zerstörung der Gefäße und Mikrothrombosierung sowie eine Hirnödementstehung mit Kompression der zerebralen Mikrozirkulation diskutiert [8, 13, 135]. Als weitere mögliche lokale Ursachen der posttraumatischen Hypoperfusion kommen eine

verminderte Nitridoxid Produktion oder eine verminderte Freisetzung von Endothelin-1 in Betracht [39, 136, 137].

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen wurde der posttraumatische CBF in dieser Untersuchung um 46% reduziert [67, 135, 138, 139]. In autographischen Analysen konnte gezeigt werden, dass der kortikale CBF nach CCII auf Flusswerte unterhalb der Ischämiegrenze von 20 ml/100g/min reduziert wurde [57]. Jedoch war die Verminderung des kortikalen CBF in dieser Untersuchung hauptsächlich in der und unmittelbar um die Kontusion zu finden, ohne sich während der Infusionsdauer auszubreiten und weiter entfernte Areale zu betreffen. Ähnliche Ergebnisse konnten Cherian et al. [67] zeigen. Der über der nicht traumatisierten Hemisphäre mittels Laser Doppler gemessene CBF blieb nach Trauma unverändert.

In dieser Studie führte die Infusion von 40-50 µg/kgKG/min Dopamin zu einer Verminderung der posttraumatischen Hypoperfusion, während 10-12 µg/kgKG/min Dopamin und 0.9% NaCl den CBF unverändert ließen. Um den Blutdruck auf 120 mm Hg anzuheben und zu halten musste Dopamin in der entsprechenden Dosierung infundiert werden. Im Gegensatz zum Menschen haben Ratten einen deutlich höheren metabolischen Turnover von Katecholaminen im Blut und benötigen daher zur Blutdruckerhöhung eine wesentlich höhere Dosierung. Aufgrund der Spezies bedingten Unterschiede, können daher die gegebenen Dopamindosierungen nicht als äquivalent zur klinischen Situation gesehen werden. Es bleibt zu klären, ob Dopamin nach traumatischer Hirnschädigung an den zerebralen Gefäßen direkt wirkt, da wir weder einen vasodilatatorischen Effekt unter 10-12 µg/kgKG/min Dopamin noch einen vasokonstriktorischen Effekt unter 40-50 µg/kgKG/min Dopamin beobachteten, wie in nicht traumatisierten Tieren beschrieben [119, 126, 127]. In den Tieren mit 40-50 µg/kgKG/min Dopamin behandelten Tieren wurde der CBF in der und um die Kontusion passiv parallel zur Blutdruckerhöhung erhöht. Daher ist von einer Störung der Autoregulation auszugehen, da der MAD innerhalb des Bereiches der Autoregulation (50-150 mm Hg) lag [46]. In dem von der Kontusion entfernten Kortex scheint die Autoregulation erhalten zu sein, da die Anhebung des Blutdruckes die kortikale Perfusion nicht veränderte.

Um Messartefakte zu vermeiden, wurde in dieser Untersuchung der ICP nicht gemessen, da die Platzierung der ICP-Sonde im Hirngewebe zu einer Erhöhung der Glutamat- und Hypoxanthinwerte im Liquor führen kann (Stover, nicht publizierte

Daten). Jedoch konnten wir in einer früheren Untersuchung zeigen (**Kapitel 3.1.**), dass die Anhebung des MAD von 90 auf 120 mm Hg zu keiner signifikanten ICP Erhöhung führt [107]. Dieser lag während der Infusionsdauer bei 13 mm Hg. Basierend auf diesem ICP-Wert, lag der CPP in dieser Studie bei über 70 mm Hg. Nach CCI ist ein CPP von über 70 mm Hg notwendig, um den sekundären Hirnschaden zu minimieren [107].

Veränderungen in der Konzentration neurochemischer Substanzen im zerebralen Extrazellulärraum und Liquor reflektieren sowohl unter experimentellen als auch klinischen Bedingungen einen Zellschaden [112, 129, 130, 140]. Nach Schädel-Hirn-Trauma kommt es zu einem Anstieg der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen [128, 129, 130, 140], wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte. Während Glutamat den excitotoxischen Zellschaden reflektiert [131], ist Hypoxanthin ein Marker für exzessive Degradation von Adenosintriphosphat und Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels [132]. Ischämische Episoden, welche zu einer sekundären posttraumatischen Verschlechterung beitragen, bewirken einen weiteren Anstieg der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen [141, 142, 143]. Daher sollte die Verbesserung des posttraumatischen CBF sich in einer Erniedrigung der Glutamat- und Hypoxanthinkonzentrationen im Liquor widerspiegeln. Dieses konnte jedoch in der gegenwärtigen Untersuchung nicht gezeigt werden. Es bleibt unklar, ob die Glutamat- und Hypoxanthinbestimmung im Liquor 30 Minuten nach Beendigung der Dopamininfusion geeignet ist, um die erwarteten zeitlichen und räumlichen Veränderungen innerhalb des Hirngewebes zu reflektieren. Zur Erkennung lokaler Veränderungen wäre die Analyse der Konzentrationen mit Hilfe der Mikrodialyse wahrscheinlich besser geeignet.

Die Verbesserung des CBF nach Hirntrauma durch Blutdruckanhebung bewirkte auch keine Verminderung der Hirnschwellung, es kam eher zu einer stärkeren Ödementwicklung. Als Erklärung hierfür kommen flussunabhängige Veränderungen in Betracht, wie zum Beispiel die Freisetzung und Akkumulation von zytotoxischen Mediatorsubstanzen, wie freie Radikale oder Glutamat. Nach CCII kommt es zu einer schnellen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit einem Maximum zwischen 4 und 6 Stunden [144]. Da Dopamin 4.5 bis 7.5 Stunden nach Trauma i.v. gegeben wurde, besteht die Möglichkeit, dass Dopamin in das traumatisierte Gewebe gelangte und dort sowohl lokale neurotoxische als auch neuroprotektive Effekte hatte. Unter in vitro

Bedingungen verminderte Dopamin in niedriger Dosierung ($< 30\mu\text{M}$) die durch freie Radikale vermittelte Neurotoxizität, wohingegen in höherer Dosierung ($> 100\ \mu\text{M}$) der neuronale Zelltod induziert wurde [145]. Es bleibt zu klären, ob eine ähnliche Dichotomie auch unter in vivo Bedingungen beobachtet werden kann, unter welchen es zu einem schnelleren Abbau von Dopamin kommt [146]. Die Analyse der extrazellulären Dopaminkonzentration könnte zur Beantwortung dieser Frage von Nutzen sein.

Schlussfolgerung

Für eine Dopamin-induzierte zerebrale Vasokonstriktion nach Controlled Cortical Impact gibt es keinen Anhalt, da der über der traumatisierten Hemisphäre gemessenen zerebrale Blutfluss nicht erniedrigt wurde. Im Gegenteil, der posttraumatische CBF wurde parallel zur Dopamin-induzierten Blutdruckerhöhung innerhalb und um die Kontusion angehoben. Jedoch bewirkte die CPP Anhebung auf über 70 mm Hg keine Reduzierung der Hirnschwellung oder Verminderung der Glutamat- oder Hypoxanthinspiegel im Liquor. Aufgrund der potentiellen Nebeneffekte von Katecholaminen ergibt sich die Frage, ob eine posttraumatische Blutdruckerhöhung mit unterschiedlichen Katecholaminen einen unterschiedlichen Effekt auf den zerebralen Blutfluss oder das Outcome hat.

3.3. Vergleich des Effektes von Dopamin und Noradrenalin auf posttraumatischen zerebralen Blutfluss, EEG-Aktivität, extrazellulären Glutamatspiegel und Hirnödemen

Einführung

In der akuten Phase nach Schädel-Hirn-Trauma ist die zerebrale Perfusion signifikant vermindert [56, 57, 65]. Deshalb kommen bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma häufig Vasopressoren, wie Dopamin und Noradrenalin, zum Einsatz mit dem Ziel, den CPP anzuheben und damit die zerebrale Perfusion zu verbessern. In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Katecholamine die zerebrale Perfusion verbessern, ohne jedoch dabei den Sekundärschaden zu minimieren oder das Outcome zu verbessern [65, 90, 147] (**Kapitel 3.2.**). Diese Diskrepanz zwischen einerseits Verbesserung der zerebralen Perfusion und andererseits fehlender Verbesserung struktureller oder funktioneller Defizite während der akuten und subakuten Phase nach traumatischem Hirnschaden könnte durch Nebeneffekte dieser Vasopressoren bedingt sein (**Kapitel 3.2.**). In nicht-traumatisierten Tieren zeigte sich nach Gabe von Katecholaminen eine zerebrale Vasokonstriktion mit Verminderung des CBF trotz CPP Erhöhung [119, 148]. Zusätzlich zu der möglichen Katecholamin-bedingten Vasokonstriktion kann die Entstehung des Sekundärschadens auch durch vermehrte vasogene Ödembildung aufgrund der Hypertension [149], erhöhten Metabolismus, reflektiert durch den gesteigerten zerebralen Sauerstoffverbrauch [150], und neuronale Aktivierung [151] beeinflusst werden. Die in der Frühphase nach fokaler kortikaler Kontusion auftretende Störung der Blut-Hirn-Schranke [144] erleichtert den Übertritt von Plasma und dessen potentiell toxischen Inhalten wie z.B. Glutamat [152], welcher durch die katecholaminbedingte Anhebung des Blut- und Perfusionsdruckes noch gefördert wird.

Nach Schädel-Hirn-Trauma überschreitet die gesteigerte neuronale Erregung ihre autoregulatorische Hemmung. In Bezug auf dieses wird die exzessive Freisetzung von dem excitotoxischen Transmitter Glutamat nicht effektiv ausgeglichen durch unterdrückte monoaminerge Transmission [153], reflektiert durch chronisch verminderte Noradrenalin- und Dopaminfreisetzung [98, 154] und verminderte Anzahl von α_1 -adrenergen Rezeptoren [155]. Die funktionelle Bedeutung des monoaminergen Systems konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden. Lokale

Infusion von Noradrenalin [156], erhöhte Produktion von Noradrenalin [157] und spezifische Aktivierung der monoaminergen Transmission resultiert in einer lang anhaltenden posttraumatischen Verbesserung der neurologischen Erholung [158]. Hemmung der α_1 - und Aktivierung der α_2 -adrenergen Rezeptoren andererseits verringert die Erholung und bewirkt sogar das erneute Auftreten von den neurologischen Defiziten bis zu 12 Monaten nach experimentellem Hirntrauma [159, 160]. Unabhängig von nützlichen Effekten der Stimulation des monoaminergen Systems kann die in nicht-traumatisierten Tieren beschriebene Steigerung in der elektroenzephalographischen Aktivität [151, 161] den vorbestehenden Gewebeschaden noch verstärken.

Trotz der generellen Anwendung in der klinischen Routine, wurden potentiell schädliche akute Effekte in Zusammenhang mit der kontinuierlichen Infusion der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin (**Kapitel 3.2.**) in der Frühphase nach Schädel-Hirn-Trauma nicht eingehend untersucht.

Material und Methoden

Tierpräparation und experimentelles Hirntrauma. 30 männliche Sprague-Dawley Ratten (300 – 350 g) wurden für die Versuche genutzt. Die Narkose, Präparation und Traumatisierung der Tiere entsprach im Detail wie in **Kapitel 3.2.** beschrieben. Die Geschwindigkeit beim Aufschlag des Bolzens auf die Dura betrug 7 m/ s und die Eindringtiefe 1 mm. Nach der Kontusion wurde die Hautwunde geschlossen, die Narkose beendet und die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht. Für die spätere Messung des zerebralen Blutflusses (CBF), intrakraniellen Druckes (ICP) und der elektrischen neuronalen Aktivität, wurden die Tiere erneut anästhesiert und Katheter in die linke Vena und Arteria femoralis platziert.

Messung des kortikalen CBF. Die Messung des lokalen kortikalen Blutflusses (ICBF) mittels Laser Doppler Scanning erfolgte exakt wie unter **Kapitel 3.2.** beschrieben. Der ICBF wurde an 46 verschiedenen Stellen gemessen. Der Median der 46 ICBF Messungen pro Tier wurde als regional CBF (rCBF) bezeichnet. Zusätzlich wurden die ICBF Daten von allen Tieren einer Gruppe zur Berechnung von Häufigkeitshistogrammen verwendet. Die Messwerte wurden dabei den entsprechenden Flussklassen mit einer Klassenweite von 20 LD-Einheiten und einer

Skala von 0 bis 600 LD-Einheiten zugeteilt. Anschließend wurden die Werte mathematisch auf 100% normalisiert und in Häufigkeitshistogrammen dargestellt.

Messung des Intrakraniellen Druckes. Ein 2 mm durchmessendes Loch wurde 1 mm vor der Koronarnaht und 3 mm rechts parasagittal gebohrt. Über dieses Loch wurde eine an einem Mikromanipulator befestigte ICP Sonde (Codman, Johnson & Johnson Medical Ltd., Berkshire, United Kindom) ungefähr 5 mm tief in die Hemisphäre eingebracht. Unter Berücksichtigung der Koordinaten wird der Ventrikel mit der Sonde nicht penetriert und somit der Verlust von Liquor verhindert.

Mikrodialyse. Mikrodialyse (MD) Katheter (CMA 12, Solna, Schweden) mit einer Membranlänge von 2 mm und Porengröße < 20 kD wurden stereotaktisch in den perikontusionellen Kortex in eine Tiefe von 2 mm eingeführt. Hierbei wurden stets die gleichen Koordinaten des stereotaktischen Halters in Bezug auf das Bregma und die Sagittalnaht verwendet (perikontusioneller Kortex: - 8 mm, - 3 mm). Nach Insertion wurden die MD Katheter mit künstlichem Liquor (147 mM Na⁺, 1.3 mM Ca⁺⁺, 1.3 mM Mg⁺⁺, 155 mM Cl⁻) (CMA, Solna, Schweden) und einer konstanten Flussrate (2 µl/min) unter Einsatz einer Mikroperfusionspumpe (Harvard Apparatus, USA) perfundiert. Das Prinzip der Mikrodialysetechnik beruht auf Diffusionsprozessen entlang einer kontinuierlich gespülten semipermeablen Membran. Da die Spüllösung frei von den zu untersuchenden Substanzen ist, diffundieren diese entlang eines Konzentrationsgradienten aus dem Extrazellulärraum durch die Dialysemembran. Der kontinuierliche Abtransport des so gewonnenen Dialysats über die Ausstrombahn des Mikrodialysekatheters erzeugt einen Gradienten, welcher eine fortlaufende Bestimmung der zu untersuchenden Substanzen erlaubt. Das während der ersten 30 Minuten nach Insertion der MD Katheter gewonnene Dialysat wurde verworfen. Die eigentliche Beurteilung des extrazellulären Glutamat erfolgte anhand des in den nachfolgenden 30 Minuten gewonnenen Dialysats. Hierbei wurde Glutamat photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm nach enzymatischer Umwandlung durch die Glutamat-, Laktat- und Glukose-Oxidase mit dem CMA 600 Analysator (CMA, Solna, Schweden) bestimmt und durch die vor und nach jedem Experiment errechnete in vitro Wiederfindungsrate korrigiert.

Messung der elektrischen kortikalen Aktivität. Die EEG-Aktivität wurde mittels einkanaliger Oberflächenableitung bestimmt. Hierzu wurde je eine kommerziell erwerbliche Silberchlorid-Elektrode links frontal und rechts parietal auf den frei

präparierten Schädelknochen gelegt und mittels Holzstäbchen fixiert, während eine am Schwanz befestigte Elektrode als Referenzelektrode diente. Die verstärkten Signale wurden mit einem 50 Hz Filter gefiltert und einer Frequenz von 32 Hz aufgezeichnet (Verstärker und Software: Hugo Sachs Electronics). Zur Quantifizierung der EEG-Aktivität wurde nach automatischer Artefakteliminierung die spektrale Aktivität mittels Fast Fourier Transformation bestimmt [162]. Die spektrale Aktivität wurde ausgewertet für das Delta-, Theta- und Alpha-Band (1-3 Hz, 4-7 Hz und 8-15 Hz) und in μV^2 angegeben..

Quantifizierung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Zur Quantifizierung des posttraumatischen Hirnödems wurden die Hemisphärenschwellung sowie der Wassergehalt der Hemisphären wie im **Kapitel 3.2.** unter Material und Methoden beschrieben bestimmt.

Experimentelle Gruppen und Studienprotokoll. In der ersten Serie wurde der CBF in allen Tieren über der linken Hemisphäre vor Trauma gemessen. Vier Stunden nach kortikaler Kontusion wurde der CBF erneut gemessen. 30 Minuten später erhielten die Ratten entweder physiologische Kochsalzlösung (n = 8), 1-2 $\mu g/kgKG/min$ Noradrenalin (n = 6), oder 40-50 $\mu g/kgKG/min$ Dopamin (n = 6) mit dem Ziel den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) auf 120 mm Hg über einen Zeitraum von 90 Minuten anzuheben. Der kortikale CBF wurde wiederholt während der Infusionsphase gemessen, d.h. 30, 60 und 90 Minuten nach Infusionsbeginn. 30 Minuten nach Beendigung der Infusion wurde eine abschließende CBF-Messung durchgeführt. Der MAD und ICP wurde kontinuierlich vor, während und nach der Infusionsphase gemessen. Die arterielle Blutgasanalyse erfolgte nach jeder CBF-Messung. Nach 8 Stunden wurden die Hirne zur Bestimmung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt entnommen. In einer zweiten Serie wurde unter Anwendung des gleichen Studienprotokolls zusätzlich die elektrische kortikale Aktivität und das extrazellulären Glutamat vor, während und nach Infusion von Katecholaminen gemessen (Noradrenalin: n = 5 und Dopamin: n = 5).

Statistische Analyse. Die Daten der Blutgasanalyse, des MAD, ICP, regionalen CBF und Hirnödems wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung der Mittelwerte (SD) angegeben. Aus den wie oben beschriebenen errechneten CBF-Häufigkeitshistogrammen (nicht normalverteilt) wurden die ICBF Daten für jeden

Zeitpunkt zusätzlich in Form von Box Plots dargestellt. Veränderungen der Blutgasanalyse, des MAD, ICP und regionalen CBF über die Zeit wurden auf statistische Signifikanz unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert (One Way Repeated Measures Analysis of Variance according to Turkey). Die normalverteilten Daten zwischen den Gruppen wurden unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für multiple paarweise Vergleiche (One Way Analysis of Variance for multiple comparison according to Turkey) verglichen. Der Vergleich der ICBF Box Plot Daten zwischen den Gruppen erfolgte unter Anwendung des Mann-Whitney Rang Summen Test. EEG-Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden unter Anwendung der Varianzanalyse für wiederholte Messungen für die Variablen "Alpha", "Theta" und "Delta" mit dem Faktor Therapie verglichen (Noradrenalin vs Dopamin). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SIGMA-STAT (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Unterschiede wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% als signifikant betrachtet.

Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Stover (CBF-Messung und Mikrodialyse) und Herrn Dr. Sakowitz (EEG-Aufzeichnung und -Auswertung) durchgeführt (Klinik der Neurochirurgie der Charité).

Ergebnisse

Physiologische Parameter. Die arterielle Blutgasanalyse (pH, pCO₂, pO₂) zeigt im zeitlichen Verlauf und zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 3.4**). Anhebung des Blutdruckes auf 120 mm Hg unter Infusion mit Dopamin und Noradrenalin führt zu einem signifikanten CPP Anstieg. Es kommt jedoch zu keiner signifikanten ICP Veränderung (**Tabelle 3.5**).

Tabelle 3.4. Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse entnommen vor und zu den verschiedenen Zeitpunkten nach kortikalem Trauma*

Zeitpunkte	0.9 % NaCl			Noradrenalin			Dopamin		
	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]	pH	PCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]	pH	pCO ₂ [mm Hg]	pO ₂ [mm Hg]
Vor CCI	7.42 ± 0.03	37.8 ± 3.3	181 ± 18	7.44 ± 0.03	38.1 ± 4.2	184 ± 12	7.43 ± 0.03	38.4 ± 5.4	179 ± 42
Vor Infusion	7.43 ± 0.03	38.9 ± 6.6	190 ± 90	7.42 ± 0.06	37.9 ± 4.5	188 ± 21	7.43 ± 0.03	39.1 ± 2.1	168 ± 42
Während Infusion	7.43 ± 0.06	42.2 ± 6.0	187 ± 75	7.43 ± 0.09	38.9 ± 6.3	175 ± 60	7.42 ± 0.06	42.2 ± 8.7	178 ± 57
Nach Infusion	7.41 ± 0.06	39.3 ± 5.4	175 ± 45	7.42 ± 0.06	40.1 ± 5.1	160 ± 30	7.42 ± 0.03	39.8 ± 5.1	157 ± 51

*Zwischen den verschiedenen Gruppen und Zeitpunkten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zerebraler Blutfluss. Vor Trauma war der rCBF in allen untersuchten Ratten ähnlich (0.9% NaCl: 127 ± 36 LDE, Noradrenalin: 126 ± 23 LDE, Dopamin 120 ± 26 LDE, **Tabelle 3.6**). Der rCBF war 4 Stunden nach Trauma im Vergleich zu den prä-Trauma Werten in allen Ratten signifikant vermindert (0.9% NaCl: 68 ± 17 LDE, Noradrenalin: 76 ± 40 LDE, Dopamin: 72 ± 23 LDE, **Tabelle 3.6**). Weder im rCBF noch im CPP bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied (**Tabelle 3.5 u. 3.6**). Während der 90 minütigen Infusionsdauer mit physiologischer Kochsalzlösung kam es im MAD und rCBF (Mittelwert: 70 ± 9 LDE) zu keiner Veränderung. In der Noradrenalin- und Dopamin-Gruppe stieg während der gesamten Infusionsdauer der MAD auf 120 mm Hg und der CPP auf ungefähr 110 mm Hg an (**Tabelle 3.5**). Parallel zu dem CPP Anstieg kam es zu einer signifikanten Erhöhung im rCBF (Noradrenalin: 129 ± 36 LDE [Mittelwert] und Dopamin: 99 ± 17 LDE [Mittelwert]). Der rCBF Anstieg war signifikant höher unter Noradrenalin ($p < 0.05$, **Abb. 3.12C**). Nach Beendigung der Infusion fiel der MAD und rCBF (67 ± 23 LDE) signifikant in der Dopamin-Gruppe auf die vor der Infusion gemessenen Werte. In der Noradrenalin-Gruppe jedoch blieb der rCBF (109 ± 59 LDE) erhöht (**Tabelle 3.6, Abb. 3.12D**).

Tabelle 3.5. Ergebnisse der Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD) und intrakraniellen Druckes (ICP) bestimmt vor Controlled Cortical Impact (CCI, hier nur MAD) und vor, während und nach Infusion. Der zerebrale Perfusionsdruck wurde errechnet (CPP = MAD – ICP). Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. Die Infusion von Noradrenalin und Dopamin führt zu einem signifikanten Anstieg im posttraumatischen MAD und CPP, während der ICP unverändert bleibt. (* $p < 0.05$ vs vor Infusion).

Zeitpunkte	0.9 % NaCl			Noradrenalin			Dopamin		
	MAD [mm Hg]	ICP [mm Hg]	CPP [mm Hg]	MAD [mm Hg]	ICP [mm Hg]	CPP [mm Hg]	MAD [mm Hg]	ICP [mm Hg]	CPP [mm Hg]
Vor CCI	89 \pm 3	-	-	89 \pm 7	-	-	87 \pm 3	-	-
Vor Infusion	91 \pm 6	8 \pm 3	83 \pm 6	88 \pm 3	9 \pm 3	79 \pm 3	91 \pm 10	9 \pm 3	82 \pm 10
Während Infusion	91 \pm 3	8 \pm 3	83 \pm 3	121 \pm 3*	11 \pm 3	110 \pm 3*	121 \pm 3*	10 \pm 3	111 \pm 3*
Nach Infusion	94 \pm 10	8 \pm 3	86 \pm 10	96 \pm 7	9 \pm 3	87 \pm 7	92 \pm 12	8 \pm 3	84 \pm 12

Tabelle 3.6. Zeitlicher Verlauf des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) gemessen mit dem Laser Doppler Scanning über der traumatisierten Hemisphäre. Die Infusion von Noradrenalin und Dopamin führt zu einer signifikanten Erhöhung des posttraumatischen rCBF (* $p < 0.05$ vs rCBF 4 h nach Trauma). Der CBF in der Noradrenalin-Gruppe war signifikant höher während Infusion und 30 Minuten nach Beendigung der Infusion verglichen mit der Dopamin-Gruppe ($^{\dagger}p < 0.05$ vs rCBF in der Dopamin-Gruppe).

	Regionaler CBF (LD-Einheiten)					
	vor CCI	vor Infusion	Während Infusion			nach Infusion
			30 min	60 min	90 min	
0.9% NaCl	127 \pm 36	68 \pm 17	71 \pm 20	69 \pm 20	71 \pm 20	63 \pm 17
Noradrenalin	126 \pm 23	76 \pm 40	36 \pm 63* †	133 \pm 69* †	118 \pm 53* †	109 \pm 59 †
Dopamin	120 \pm 26	72 \pm 23	102 \pm 33*	100 \pm 26*	98 \pm 26*	67 \pm 24

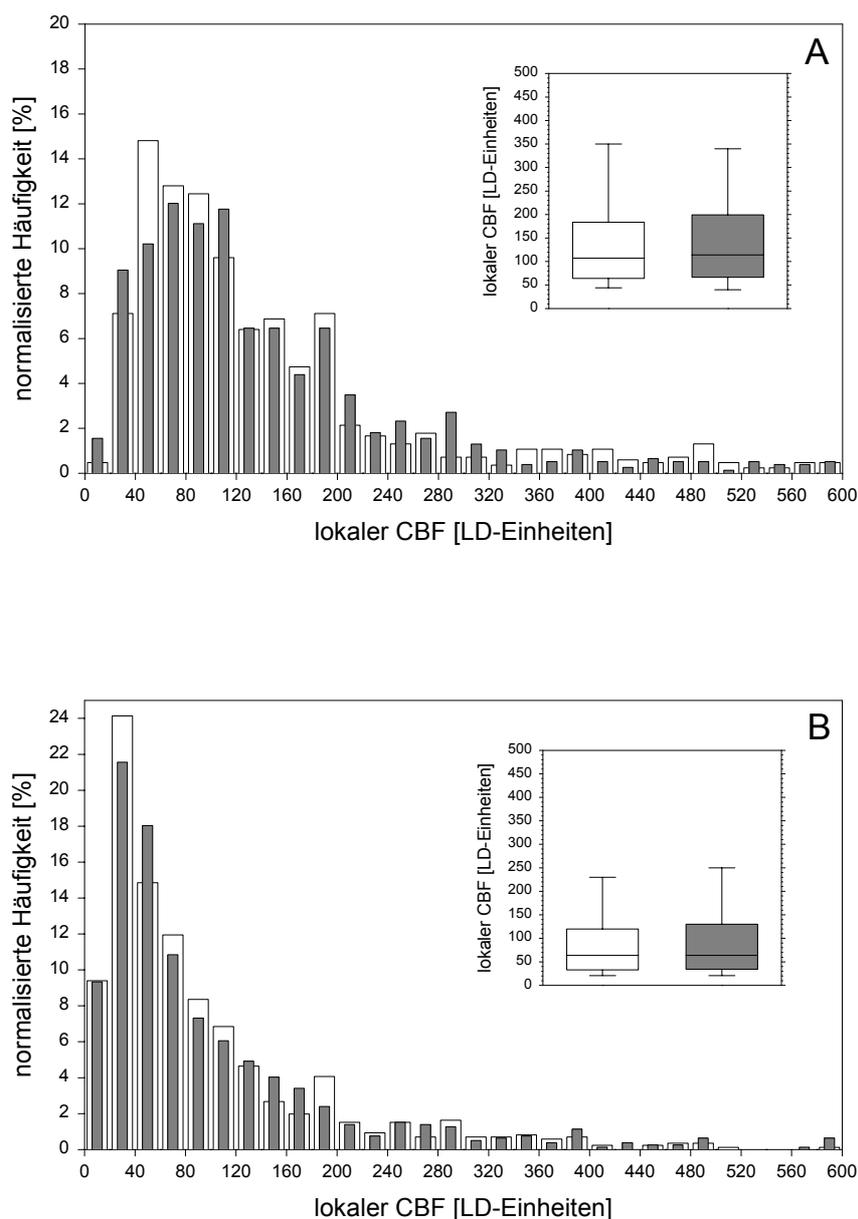


Abb. 3.12. Lokale CBF-Häufigkeitshistogramme errechnet aus Daten des Laser Doppler Scanning vor Controlled Cortical Impact (CCI) **(A)** und vor **(B)**, während der 90-minütigen **(C)** und nach Infusion **(D)** von Dopamin (weiße Balken) und Noradrenalin (dunkle Balken). Dabei wurden die gewonnenen Daten den entsprechenden Flussklassen zugeteilt und anschließend die Häufigkeiten zum besseren Vergleich auf 100% normalisiert. **Nebenbild:** Der mediane ICBF jedes Histogramms. Die Daten werden in Form von Box Plots (Median mit 5 und 95% Perzentile) präsentiert. *: $p < 0.05$.

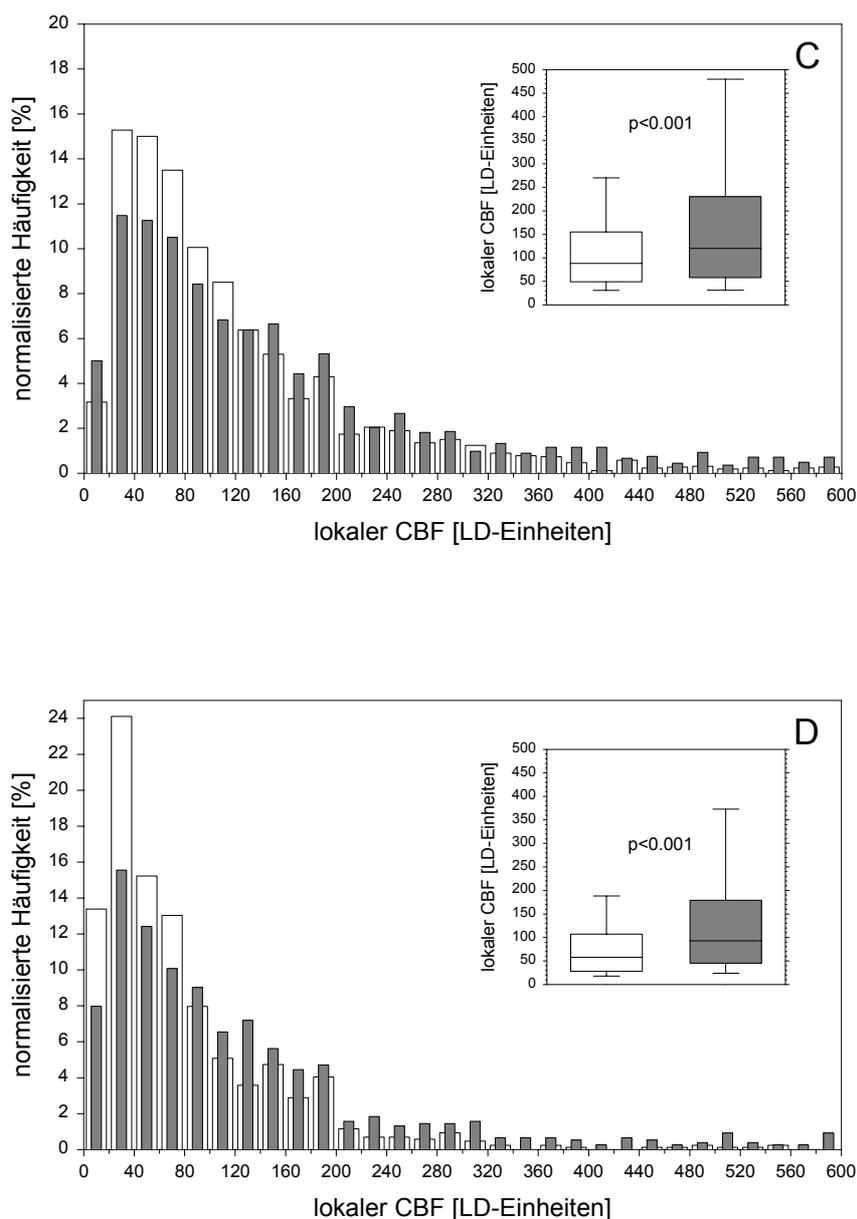


Abb. 3.12. (Fortsetzung). Der CBF war in beiden Gruppen 4 Stunden nach CCI signifikant erniedrigt: Flusswerte unter 60 LD-Einheiten wurden mehr als doppelt so häufig gemessen **(B)** verglichen mit dem CBF vor CCI **(A)**. Unter der Infusion von Noradrenalin und Dopamin kam es zu einem signifikanten Anstieg des posttraumatischen CBF. Jedoch war dieser CBF Anstieg signifikant höher unter Noradrenalin trotz gleichem CPP **(C)**. Der 30 Minuten nach Beendigung der Infusion gemessene CBF war in der Noradrenalin-Gruppe immer noch signifikant erhöht **(D)**.

Elektrische kortikale Aktivität. Die Konzentration von Isofluran betrug während des gesamten Experiments 1.6 Vol%. Während der Infusion von Vasopressoren zeigte sich im EEG-Power eine Erhöhung auf 350-600% vorwiegend im Delta- und Theta-Power (121 ± 79 auf $731 \pm 612 \mu\text{V}^2$, und 22 ± 13 auf $78 \pm 55 \mu\text{V}^2$; **Abb. 3.13**). Die Veränderungen im Alpha-Power waren variabler und machten weniger als 5% der Power des Gesamtsignals aus. Dieser signifikante Effekt während der Infusion

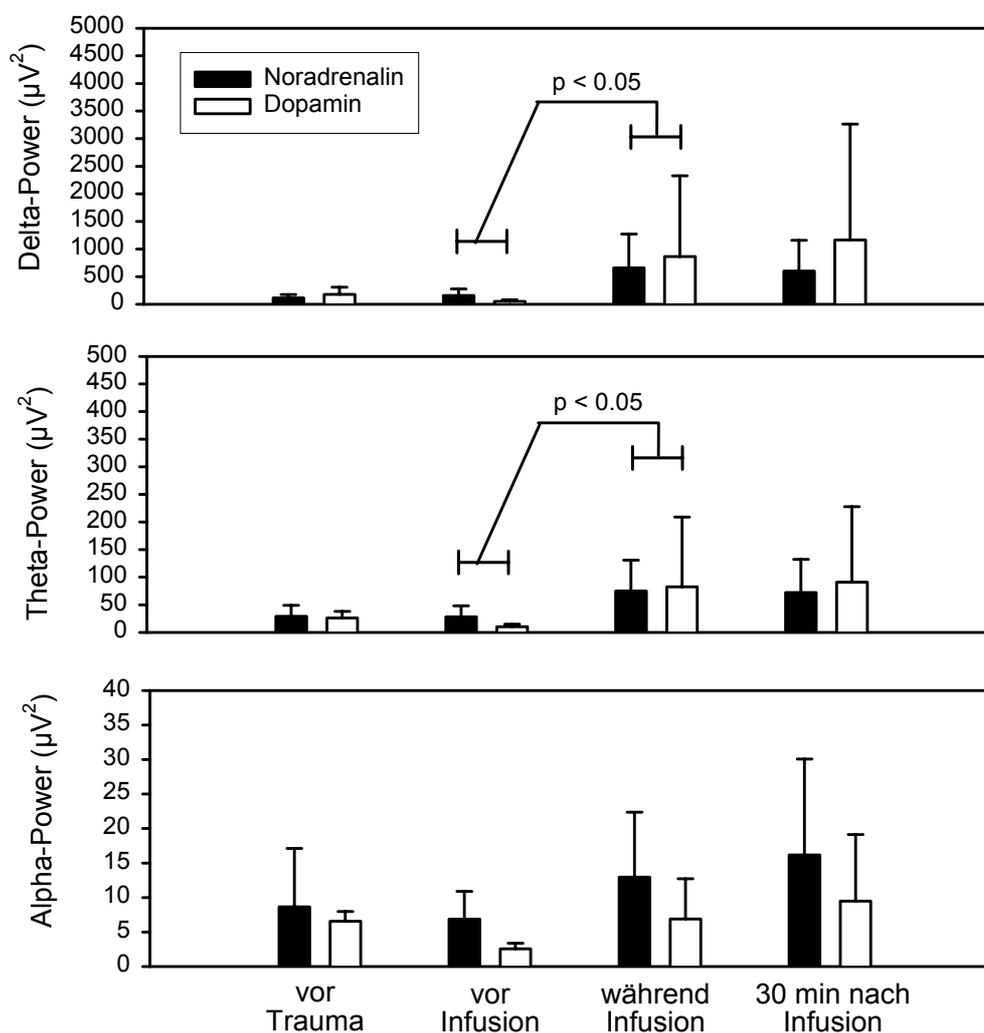


Abb. 3.13. Mittleres Spektral-Power-Band (+SD) des EEG über die Versuchsdauer (Delta:1-3Hz, Theta: 4-7Hz und Alpha: 8-15 Hz). Die Infusion von Katecholaminen führte zu einer signifikanten Erhöhung der kortikalen Aktivität.

von Katecholaminen war unabhängig von der Art des Vasopressors (**Abb. 3.13**). Während des Untersuchungszeitraumes kam es nach Beendigung der Katecholamininfusion zu keinen weiteren Veränderungen in der EEG-Aktivität.

Extrazelluläres Glutamat. Die vor und nach Sammlung des perikontusionellen Glutamats bestimmte in vitro Recovery Rate war in allen Ratten vor und nach der Gewebe-Mikrodialyse ähnlich (14 bis 21%, Mittelwert: $17 \pm 3\%$). Das Einbringen des Mikrodialysekatheters führte zu einem transienten Anstieg im extrazellulären Glutamat (Noradrenalin: 56 ± 9 , Dopamin $67 \pm 9 \mu\text{M}$), welcher nach 30 Minuten reversibel war. Wie an den mit Dopamin behandelten Tieren zu sehen ist, waren die Werte anschließend während des Untersuchungszeitraumes stabil (**Abb. 3.14**). Während das extrazelluläre Glutamat in den mit Dopamin und

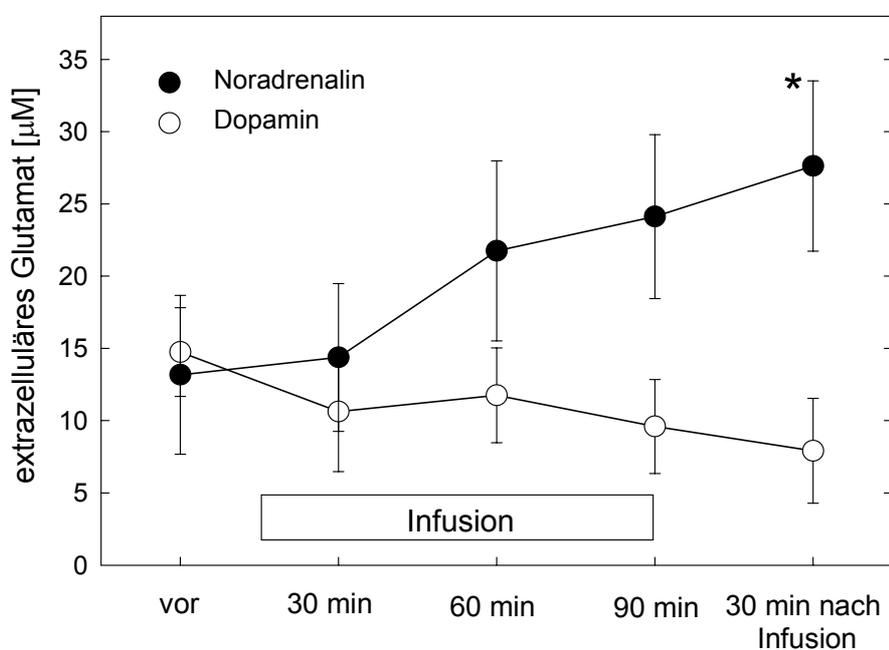


Abb. 3.14. Perikontusionelle extrazelluläre Glutamatkonzentration vor, während und nach Infusion von Noradrenalin und Dopamin. Während der Infusion von Noradrenalin stieg Glutamat signifikant an (* $p < 0.05$).

physiologischer Kochsalzlösung (Stover, unveröffentlichte Daten) behandelten Tieren unverändert blieb, kam es unter der Noradrenalininfusion zu einem kontinuierlichen Anstieg. Die höchsten Werte wurden 30 Minuten nach Beendigung der Infusion gemessen (**Abb. 3.14**) und waren signifikant im Vergleich zu den Dopamin-Tieren erhöht.

Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der posttraumatischen Hemisphärenschwellung zwischen den Tieren, die 0.9% NaCl ($7.0 \pm 2.4\%$), Noradrenalin ($7.7 \pm 2.6\%$) oder Dopamin ($7.2 \pm 3.3\%$, **Abb. 3.15A**) bekommen haben. Der Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre war im Vergleich zu der nicht-traumatisierten Hemisphäre signifikant erhöht ($p < 0.05$, **Abb. 3.15B**). Der posttraumatische Wassergehalt in der traumatisierten Hemisphäre unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (0.9% NaCl: $80.13 \pm 0.31\%$, Noradrenalin: $80.05 \pm 0.33\%$, Dopamin: $80.13 \pm 0.5\%$; $p > 0.05$; **Abb. 3.15B**). In der nicht-traumatisierten Hemisphäre war der Wassergehalt in allen Gruppen identisch (0.9% NaCl: $79.19 \pm 0.31\%$, Noradrenalin: $79.15 \pm 0.43\%$, Dopamin: $79.15 \pm 0.26\%$; $p > 0.05$).

Diskussion

In der akuten Phase nach CCI führte die kontinuierliche Infusion von Noradrenalin und Dopamin zu einem signifikanten Anstieg der perikontusionellen kortikalen Perfusion und der EEG-Aktivität parallel zur Anhebung des Blut- und Perfusionsdruckes. Der Anstieg im regionalen CBF war in den mit Noradrenalin behandelten Tieren am ausgeprägtesten und ging einher mit einer signifikanten Erhöhung der perikontusionellen Glutamatspiegel.

Nach CCI kommt es zu einer signifikanten Verminderung der Perfusion in kortikalen und subkortikalen Strukturen, welche im Kern der Kontusion ischämische Flusswerte erreichen [56, 57, 133, 163]. Die Perfusionsminderung entwickelt sich innerhalb der ersten Stunde nach Trauma und ist zwischen 4 und 8 Stunden nach CCI maximal ausgeprägt. Sie ist durch viele unterschiedliche Veränderungen bedingt, welche parallel als auch sequentiell auftreten (**Kapitel 2.3**).

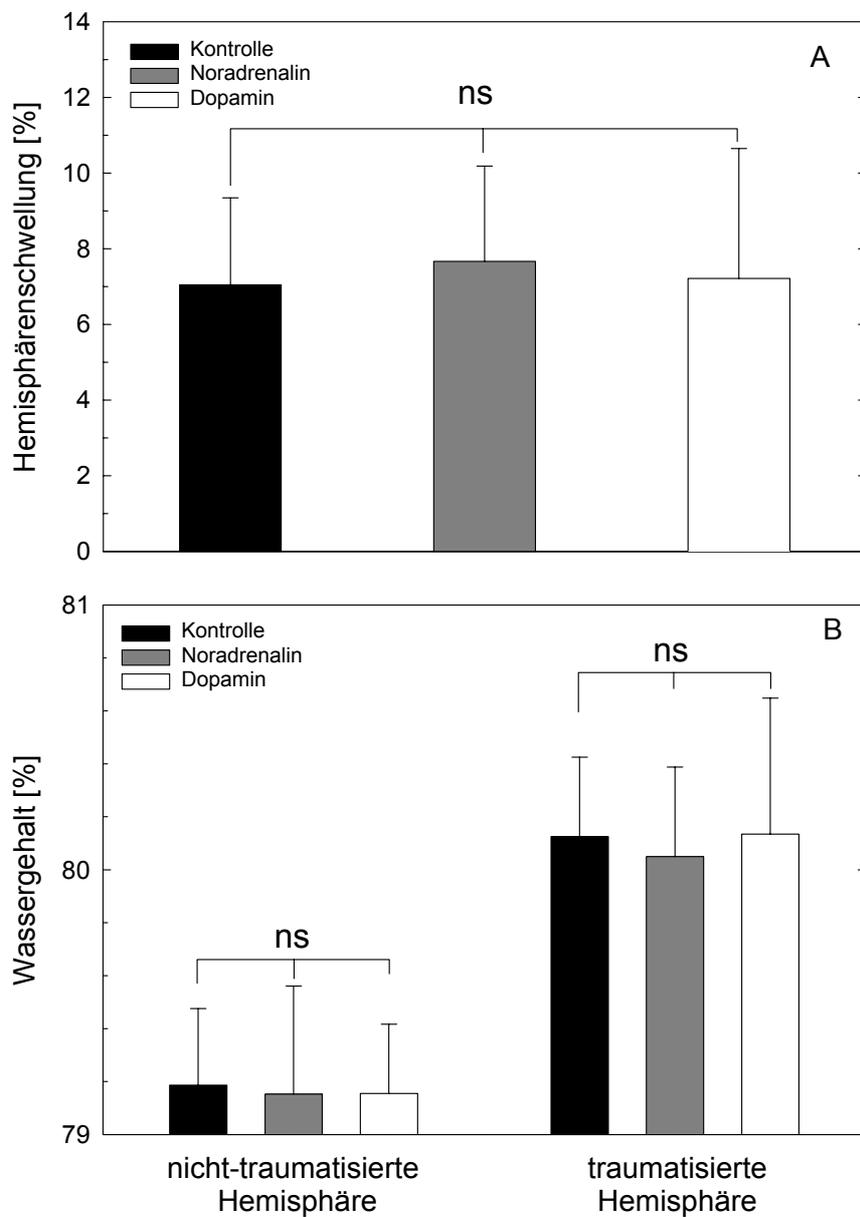


Abb. 3.15. Posttraumatische Hemisphärenschrumpfung (**A**) und Wassergehalt (**B**) zu 8 Stunden nach Controlled Cortical Impact. Weder die Hemisphärenschrumpfung noch der Wassergehalt in der traumatisierten Hemisphäre unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0.05$).

Die posttraumatische Erniedrigung im kortikalen Blutfluss trägt zur Entstehung des sekundären Hirnschadens bei erkennbar durch das progressive Wachstum der kortikalen Kontusion und Ödembildung [56, 144, 164]. Der Zusammenhang zwischen Perfusionsminderung und sekundärem Hirnschaden führte zum Konzept der CPP-Anhebung [10]. In der klinischen Praxis wird der CPP durch Infusion von Katecholaminen angehoben. Es ist bekannt, dass Noradrenalin und Dopamin den kardialen Auswurf erhöhen und eine arterielle Vasokonstriktion bewirken, was zur Anhebung des Blutdruckes führt. Katecholaminbedingte Vasokonstriktion der zerebralen Arterien, die bei nicht-traumatisierten Tieren nachgewiesen wurde [119, 148], kann jedoch den nützlichen positiven Effekt der CPP-Erhöhung aufheben. In dieser Untersuchung führte die Anhebung des Blutdruckes auf 120 mm Hg mit Noradrenalin oder Dopamin zu einem signifikanten Anstieg im perikontusionellen CBF. Dies stimmt mit früheren experimentellen Untersuchungen überein [65, 90]. Wie in dieser Untersuchung unter Anwendung der Methode des Laser Doppler Scannings ermittelt ergab auch die intravitalmikroskopische Analyse (Thomale und Stover, nicht publizierte Daten) keinen Anhalt für eine Vasokonstriktion oder Minderung der kortikalen Perfusion während der Infusion von Katecholaminen.

Die Beobachtung, dass parallel zur Blutdruckanhebung der CBF steigt, belegt eine gestörte zerebrale Autoregulation. Dieser CBF-Anstieg kann aber nicht allein durch eine Störung der zerebralen Autoregulation bedingt sein, da der CBF auch nach Beendigung der Noradrenalininfusion signifikant erhöht blieb, während Blut- und Perfusionsdruck auf die vor der Infusion gemessenen Werte zurückkehrten. Im Gegensatz hierzu war der CBF-Anstieg bei den mit Dopamin behandelten Tieren reversibel nach Beendigung der Infusion. Außerdem war der CBF-Anstieg unter Noradrenalin signifikant höher als unter Dopamin trotz gleichen Blut- und Perfusionsdrucks. Auch bei nicht-traumatisierten Tieren konnten unterschiedliche Auswirkungen von Noradrenalin und Dopamin auf den CBF nachgewiesen werden. Diese Unterschiede im Noradrenalin- und Dopamin-induzierten CBF-Anstieg trotz identischer experimenteller Bedingungen sprechen für weitere den CBF beeinflussende blutdruckunabhängige Mechanismen wie z.B. die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren, gesteigerte neuronale Aktivierung oder erhaltende metabolische Kopplung.

Zusätzlich zum druckpassiven Anstieg im CBF könnte die lokale Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren wie z.B. NO zum unterschiedlichen CBF-Anstieg im Vergleich zwischen Noradrenalin und Dopamin geführt haben. Die gesteigerte Produktion von NO nach vermehrter Glutamatfreisetzungen [165] und erhöhter neuronaler Aktivität [166] ist verbunden mit einer verstärkten cGMP-abhängigen Relaxierung der glatten Muskeln und einer dadurch resultierenden Vasodilatation und gesteigerten Perfusion [167]. Durch die Ausschaltung freier Radikale [145, 168], welche NO inaktivieren [89], könnten Katecholamine zusätzlich zur Vasodilatation beitragen.

Noradrenalin und Dopamin modulieren auch die basale neuronale Aktivität des Vorderhirns über monoaminerge Efferenzen von subkortikalen Strukturen. Vermittelt über α - und β -adrenerge Rezeptoren bewirken Noradrenalin und Dopamin unterschiedliche Veränderungen. Noradrenalin erhöht [169] und Dopamin senkt die kortikale neuronale Erregung [170]. Diese bei nicht-traumatisierten Tieren beobachtete funktionelle Verschiedenheit konnte jedoch nicht bei den mit Dopamin und Noradrenalin behandelten Tieren nach CCII beobachtet werden. Die EEG-Aktivität war in allen Ratten ähnlich. Die Auswertung der EEG-Aktivität wird stark von der Höhe der Narkose beeinflusst. Ein Vergleich der Effekte monoaminерger Aktivierung in anästhesierten und nicht-anästhesierten Ratten verbietet sich, da die Aktivierung monoaminерger Transmission bei wachen Tieren zu einer verminderten EEG-Aktivität [161] und bei anästhesierten Ratten zu einer erhöhten EEG-Aktivität [151, 169] führt. Eine Reduzierung der Narkose erlaubt schmerzhaften Stimuli, die EEG-Aktivität zu beeinflussen und führt zu einem unterschiedlichen Grad der basalen EEG-Aktivität [151, 169]. In dieser Untersuchung blieb die Narkosetiefe während des gesamten Experimentes gleich, was zu einer synchronisierten EEG-Aktivität führte, welche durch ein Burst / Suppression Muster reflektiert wurde. Daher können Veränderungen innerhalb des Verteilungsmusters der verschiedenen Frequenzen nicht mit anderen Studien verglichen werden, in denen wache oder leicht anästhesierte Ratten untersucht wurden.

In dieser Studie wurden alle Ratten mit einer Kombination aus Isofluran und Lachgas anästhesiert, was u.a. die glutaminerge Transmission vermindert und die neuronale Aktivität verändert [171]. Dies wiederum führt zu einer Verschiebung der EEG-Power zu niedrigeren Frequenzen mit Veränderungen vorwiegenden im δ -Frequenzband. In

dieser Studie kam es nach Infusion von Noradrenalin und Dopamin zu ähnlichen signifikanten Anstiegen in den niedrigen δ - und τ - sowie in den hohen α -Frequenzbändern. Diese Ergebnisse zeigen, dass der begleitende Effekt der Anästhesie nicht den Noradrenalin- und Dopamin-induzierten Anstieg der EEG-Aktivität verhindert und dass dieser Anstieg sogar nach ausgeprägter in wachen oder leicht anästhesierten Ratten sein könnte.

Unter dem gegenwärtigen Studiendesign führte die kurzzeitige Infusion von Noradrenalin zu einem signifikanten Anstieg des perikontusionellen Glutamats, welches während der Dopamininfusion unverändert blieb. Diese unter in vivo Bedingungen beobachtete Veränderung steht im Einklang mit Ergebnissen, die aus Kulturen vom zerebralen Rattenkortex gewonnen wurden. Die Gabe von Noradrenalin bewirkt eine vermehrte Glutamatfreisetzung, wohingegen Dopamin die Glutamatfreisetzung verminderte [172]. Abseits von ihrer neuronalen Lokalisation werden α - und β -adrenerge Rezeptoren auch auf ruhenden sowie reaktiven Astrozyten exprimiert [173] und beeinflussen stark die Glutamataufnahme [174]. Aktivierung der α_1 -adrenergen Rezeptoren verstärkt die gliale Aufnahme von Glutamat, während die Entfernung von Glutamat aus dem extrazellulären Raum durch die Stimulation von β -adrenergen Rezeptoren gehemmt wird [174]. Der signifikante Anstieg der perikontusionellen Glutamatkonzentration in den traumatisierten Ratten könnte dadurch bedingt sein, dass im Vergleich zu Dopamin Noradrenalin die β -adrenerge Rezeptoren stärker stimuliert als die α -adrenergen Rezeptoren.

Das nach Schädel-Hirn-Trauma erhöhte extrazelluläre Glutamat vermittelt excitotoxischen neuronalen Schaden über die pathologische Aktivierung von postsynaptischen ionotropen Glutamatrezeptoren [175]. Damit wird die Hypothese unterstützt, dass jede Steigerung in der neuronalen Aktivität schädlich ist. Es ist jedoch schwierig, von den an einer einzelnen Stelle gemessenen erhöhten perikontusionellen Glutamatkonzentrationen auf deren potentiellen Beitrag zur neuronalen Aktivierung zu schließen. Die zugrundeliegende Isofluran / N₂O Anästhesie [171] und Katecholamine [172] modulieren die Glutamatfreisetzung und glutaminerge Transmission oder können die Glutamat-induzierte Excitotoxizität inhibieren [153]. Daher erlaubt die gegenwärtige Studie nicht zu bewerten, ob die erhöhten Glutamatkonzentrationen eine neuronale Erregung induzieren oder lediglich

eine erhöhte neuronale Freisetzung oder veränderte gliale Aufnahme nach monoaminergem Aktivierung reflektieren. Die pathophysiologische Relevanz der erhöhten Glutamatkonzentrationen in den mit Noradrenalin behandelten Ratten könnte in weiteren pharmakologischen Studien geklärt werden, in denen spezifisch die postsynaptischen Glutamatrezeptoren gehemmt werden. Unabhängig von aktiven Veränderungen in der Neurotransmission könnte der extrazelluläre Glutamatanstieg auch durch passiven Eintritt von Plasma über die gestörte Blut-Hirn-Schranke verursacht sein [152]. Der Plasmaeintritt steht in Beziehung zu dem erhöhten lokalen hydrostatischen Druck, welcher aus dem erhöhten Perfusionsdruck resultiert.

Unter physiologischen Bedingungen sind die neuronale Aktivität und der zerebrale Blutfluss eng miteinander verbunden. Erhöhte neuronale Aktivität geht mit einer Erhöhung der zerebralen Perfusion einher [176]. Ausgehend von einer intakten Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und zerebralem Blutfluss könnte der Katecholamin-induzierte Anstieg in der EEG-Aktivität zum Anstieg im zerebralen Blutfluss beigetragen haben. Jedoch erklärt die gesteigerte EEG-Aktivität nicht den beobachteten höheren CBF-Anstieg in den mit Noradrenalin behandelten Ratten, da die EEG-Veränderungen während und nach Infusion von Noradrenalin und Dopamin ähnlich waren.

Die akute Phase nach traumatischem Hirnschaden ist charakterisiert durch eine schwere Störung der zerebralen Homöostase [29]. In diesem Zusammenhang ist es möglich, dass die Interferenz von Noradrenalin und Dopamin mit den zugrundeliegenden pathologisch veränderten Prozessen den Hirnschaden verstärkt und den potentiell positiven Effekt der CBF-Verbesserung aufhebt. Zwischen 4 und 8 Stunden nach CCI ist die Blut-Hirn-Schranke maximal geschädigt [144]. Daher könnte die Anhebung des mittleren Blutdruckes auf 120 mm Hg über den erhöhten hydrostatischen Druck zu einer Verstärkung der vasogenen Ödementstehung führen. Aufgrund des unveränderten Wassergehaltes und der Schwellung führte die Infusion von Dopamin oder Noradrenalin unter den gegenwärtigen Bedingungen zu keiner Verstärkung der Ödembildung. Da die Studie zur Untersuchung von akuten Veränderungen entworfen wurde, bleibt zu klären, ob eine längere Infusion von Katecholaminen die Ödementstehung verstärkt.

Ein möglicher Übertritt des infundierten Noradrenalins und Dopamins über die gestörte Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe könnte sowohl protektive als auch schädliche Effekte haben. Abhängig von der Konzentration können Katecholamine pro- oder anti-oxidative Eigenschaften haben [145, 168]. Hohe Dopamin- (> 100 μ M) jedoch nicht Noradrenalin-Dosen (> 1 mM) verursachen einen neuronalen Tod in kortikalen Zellkulturen der Maus, während niedrige Dosen (1-30 μ M) den durch freie Radikale vermittelten Zelluntergang abschwächen [145]. Zusätzlich bewirkt endogenes Noradrenalin eine Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke nach zerebraler Kontusion, wodurch die Ödementstehung reduziert wird [154]. Es bleibt zu klären, ob dies auch für infundiertes Noradrenalin zutrifft.

Schlussfolgerung

Noradrenalin und Dopamin steigern signifikant die zerebrale Perfusion nach CCI. Trotz der gleichen MAD- und CPP-Erhöhung war die Steigerung der posttraumatischen kortikalen Perfusion unter Noradrenalin im Vergleich zu Dopamin signifikant höher. Dies kann nicht durch Unterschiede in der neuronalen Aktivität erklärt werden, da die Veränderung der EEG- Aktivität in beiden Gruppen ähnlich war. Die unterschiedlichen Effekte von Dopamin und Noradrenalin auf die Freisetzung von Transmittern und Mediatoren könnten den gefunden Unterschied in der CBF-Antwort erklären. Diese Annahme wird unterstützt durch den unterschiedlichen Anstieg im extrazellulären Glutamat. Trotz der unterschiedlichen Effekte von Noradrenalin und Dopamin wurde die Entwicklung des posttraumatischen Sekundärschadens nicht beeinflusst.

3.4. Vergleich des Effektes von früher und später Noradrenalininfusion auf zerebralen Blutfluss, Mikrozirkulation, Hirngewebe-pO₂, und Hirnödementwicklung bei Hirn-traumatisierten Ratten

Einführung

Bei Patienten mit SHT wurde ein stetiger Anstieg des ICP innerhalb der ersten 24 Stunden nach SHT beobachtet, welcher durch ein progressives Wachstum der Hirnkontusion und des Hirnödems bedingt ist [177, 178]. Zur Aufrechterhaltung des empfohlenen CPP von über 70 mm Hg nach SHT werden daher in der klinischen Routine häufig Katecholamine zur Anhebung des MAD über einen längeren Zeitraum infundiert [24]. Das SHT führt zu starken neurochemischen und metabolischen Veränderungen, welche einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf haben [29, 33, 98]. Dadurch verursachen unterschiedliche Mechanismen zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Entstehung des Sekundärschadens. Deshalb können gleiche Therapieformen wie z.B. die Verbesserung des CPP mittels Infusion von Katecholaminen einen unterschiedlichen Effekt in der Früh- und Spätphase nach SHT haben.

Sowohl bei Patienten als auch bei Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass es in der Frühphase nach Schädel-Hirn-Trauma zu einem signifikanten Abfall im CBF kommt, welchem eine Phase mit normalem bis erhöhtem CBF zwischen 24 und 72 Stunden nach SHT folgt [52, 55, 58, 69]. Parallel zum Absinken der zerebralen Perfusion kommt es innerhalb der ersten Stunden nach SHT zur Entwicklung eines vasogenen und zytotoxischen Hirnödems, welches seine maximale Ausdehnung zwischen 24 und 48 Stunden nach fokalem SHT hat [179]. Wie in kernspintomographischen Untersuchungen gezeigt [180] und anhand der Extravasation von Evans-Blau reflektiert [144] ist die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zwischen 4 und 8 Stunden nach CCI maximal ausgeprägt. Im weiteren Verlauf wird die Integrität der gestörten Blut-Hirn-Schranke allmählich wieder hergestellt, so dass diese nach ungefähr 24 Stunden wieder für Proteine mit einem hohen Molekulargewicht undurchlässig ist [144].

Die zeitliche Entwicklung des Hirnödems und des posttraumatischen CBF legt nahe, dass die Anhebung des CPP durch Infusion von Katecholaminen mit ihren potentiellen Nebeneffekten (siehe **Kapitel 3.2.** und **3.3.**) in der Frühphase nach SHT

einen anderen Effekt auf die Hirnödementstehung und den posttraumatischen CBF hat als nach 24 Stunden, in denen die Ödementwicklung nicht weiter zunimmt und die perikontusionelle Perfusion nicht mehr vermindert ist.

In dieser experimentellen Studie wurden die akuten Effekte einer frühen und späten Noradrenalin-induzierten Blutdruckerhöhung nach CCI auf den kortikalen und subkortikalen CBF, die kortikale Mikrozirkulation, Hirngewebe-Oxygenierung und Hirnödement-Entstehung untersucht.

Material und Methoden

Tierpräparation und experimentelles Hirntrauma. 37 männliche Sprague-Dawley Ratten (300 – 350 g) wurden für die Versuche genutzt. Die Narkose, Präparation und Traumatisierung der Tiere entsprach im Detail wie in **Kapitel 3.2.** beschrieben. Die Geschwindigkeit beim Aufschlag des Bolzens auf die Dura betrug 7 m/s und die Eindringtiefe 1 mm. Nach der Kontusion wurde die Hautwunde geschlossen, die Narkose beendet und die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht. Für die spätere Messung des zerebralen Blutflusses (CBF), der Mikrozirkulation, Hirngewebe-Oxygenierung (ptiO₂) und des intrakraniellen Druckes (ICP) wurden die Tiere erneut anästhesiert und Katheter in die linke Vena und Arteria femoralis platziert.

Messung des regionalen kortikalen und lokalen parenchymatösen CBF und ptiO₂. In der ersten experimentellen Serie erfolgte die Messung des regionalen kortikalen CBF perikontusionell über der traumatisierten Hemisphäre mittels Laser Doppler Scanning wie unter **Kapitel 3.2.** beschrieben. Zur Ermittlung des kortikalen regionalen CBF (rCBF) wurde der lokale CBF wiederum an 46 verschiedenen Stellen gemessen und aus diesen CBF-Werten der Median gebildet.

In einer weiteren Serie wurde der lokale parenchymatöse CBF und die Hirngewebe-Oxygenierung (ptiO₂) unter Anwendung des OxyLite/OxyFlo-Systems (OxyLite/OxyFlo™ 4000, Oxford Optronix, England) bestimmt. Eine kombinierte fieberoptische Sonde (Durchmesser: 480 µm), mit welcher die Sauerstoffspannung und der mikrovaskuläre Blutfluss gemessen werden kann, wurde durch eine kleine Durainzision in das Gehirn platziert. Die an einem Mikromanipulator befestigten Sonden wurden stereotaktisch in einer Tiefe von 2.5 mm relativ zur Hirnoberfläche an der Stelle des Traumas als auch perikontusionell platziert (**Abb. 3.16**). Die

Koordinaten wurden unter Berücksichtigung der Ergebnisse histologischer Untersuchungen der Kontusion, welche mit der in dieser Studie verwendeten Traumastärke verursacht wurde, gewählt. Die Sonden wurden an der Grenze zwischen Kortex und weißer Substanz platziert. Bei dieser Traumastärke breitet sich die Kontusion nicht in den perikontusionellen Kortex (Sonde 1) aus, während die Region unterhalb des Traumas (Sonde 2) durch die Kontusion geschädigt werden kann (**Abb. 3.16**).

In Zusammenhang mit den absoluten $ptiO_2$ - und CBF-Werten kann anhand des berechneten $ptiO_2$ -/ CBF-Verhältnisses indirekt bestimmt werden, ob der durch einen gesteigerten CBF bewirkte parenchymatöse Sauerstoffanstieg von dem traumatisiertem Gewebe verbraucht wird.

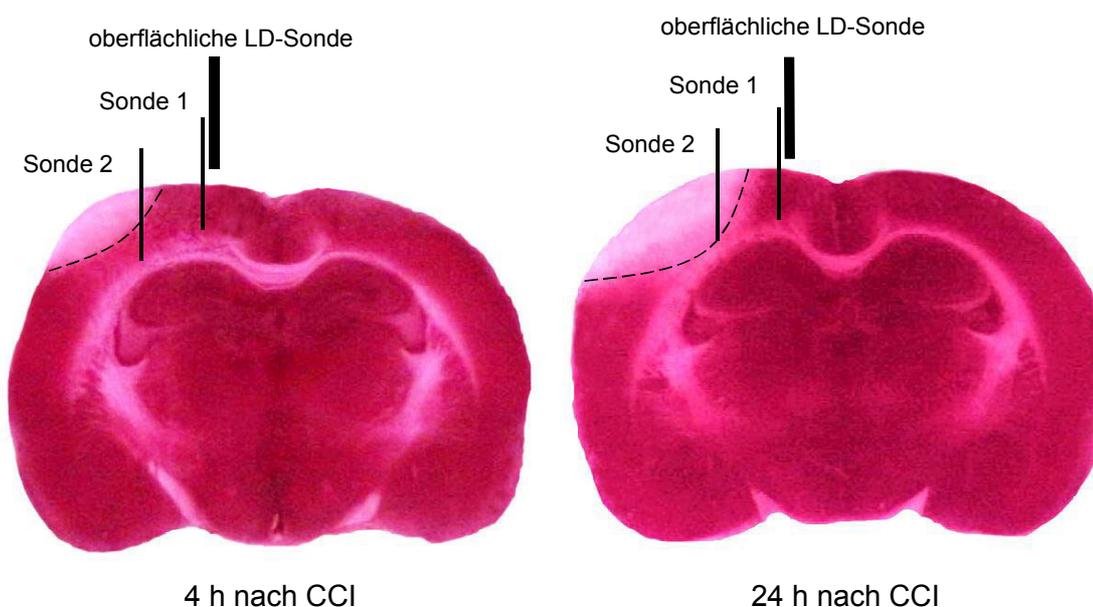


Abb. 3.16. Fig. 1 Schematische Darstellung der gewählten Koordinaten für die OxyFlo- und OxyLite-Sonden im Verhältnis zu der sich entwickelnden Kontusion. Die parenchymatösen Sonden wurden in einer Tiefe von 2.5 mm relativ zur Hirnoberfläche platziert. Sonde 2: - 5.20 mm (vom Bregma) und - 4 mm (von der Sagittalnaht) an der Stelle des Traumas (Kontusion). Sonde 1, mehr medial: - 2.3 mm und - 2 mm innerhalb des perikontusionellen Kortex. Die oberflächliche Laser Doppler-Sonde wurde parallel zur Sagittalnaht entlang der Kontusion bewegt (- 2 mm). Die gepunktete Linie stellt die Kontusion zum Zeitpunkt 4 und 24 h nach Trauma dar.

In 3 kraniektomierten jedoch nicht traumatisierten Ratten wurde der $ptiO_2$ und der intraparenchymatöse CBF an den gleichen Lokalisationen wie bei den traumatisierten Ratten über einen Zeitraum von 30 Minuten gemessen.

Unter Anwendung der Scanning-Technik kann der CBF der oberflächlich gelegen Kortexregionen an verschiedenen Punkten atraumatisch gemessen werden, wohingegen die im Hirnparenchym platzierten fieber-optischen Sonden den CBF in tiefer gelegener Strukturen an nur einer Stelle messen.

Intravitalmikroskopie. Die kortikale Mikrozirkulation wurde mittels der OPS Bildgebung (orthogonal polarized spectral (OPS) imaging, Cytoscan[®], Cytometrics Inc., Philadelphia, USA) untersucht. Unter Anwendung dieser Technik wird eine kortikale Region von ungefähr 1 mm im Durchmesser mit linear polarisiertem Licht durchleuchtet, welches eine Eindringtiefe von ungefähr 1 mm hat [181]. Das vom Kortex reflektierte Licht durchdringt den Polarisations-Analysator der Kamera, welcher die von der Hirnoberfläche reflektierten polarisierten Photonen absorbiert. Die Entstehung der OPS-Bilder durch reflektiertes Licht erfordert gestreutes depolarisiertes Licht zur Darstellung illuminierter Areale und absorbiertes Licht zur Kontrastgebung. Die Wellenlänge des Lichtes liegt innerhalb des Absorptionsspektrums von Hämoglobin. Daher werden hämoglobinhaltige Strukturen wie z.B. die kortikale Mikrovaskularisation als dunkle Areale dargestellt, und das umgebende hämoglobinfreie Gewebe erscheint als heller Kontrast. Zur Untersuchung der kortikalen Mikrozirkulation wurde die an einem stereotaktischen Mikromanipulator befestigte Kamera innerhalb der Grenzen der Kraniektomie in verschiedenen perikontusionellen Regionen bewegt. Für jedes Tier wurden die gleichen Koordinaten gewählt, so dass identische Areale auch im zeitlichen Verlauf untersucht werden können [58, 68]. Die Video-Signale der OPS-Kamera wurden auf ein Videogerät gespielt und mit einer Videokassette aufgezeichnet. Unter Anwendung eines computerunterstützten Bildanalyse-systems (Cap Image[®], Dr. Zeintl, Heidelberg, Germany) wurden Veränderungen im Gefäßdurchmesser und der Flussgeschwindigkeit in Arteriolen und Venolen quantifiziert [182]. Der Durchmesser der Mikrovaskularisation wurde bestimmt, indem der innere Gefäßdurchmesser perpendicular zur Gefäßwand gemessen wurde. Die Geschwindigkeit der Erythrozyten (Red blood cell velocity: RBCV) wurde erfasst mittels der linearen Verschiebungs-Diagramm-Technik [68, 182].

Messung des intrakraniellen Druckes. Die Messung des intrakraniellen Druckes erfolgte wie im **Kapitel 3.2.** unter Material und Methoden beschrieben.

Quantifizierung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Zur Quantifizierung des posttraumatischen Hirnödems wurden die Hemisphärenschwellung sowie der Wassergehalt der Hemisphären wie im **Kapitel 3.2.** unter Material und Methoden beschrieben bestimmt.

Experimentelle Gruppen und Studienprotokoll. In der ersten Serie wurde der Effekt einer Noradrenalin-induzierten MAD-Erhöhung auf den CPP, ICP und kortikalen rCBF untersucht. Hierzu wurde der MAD und rCBF in allen Tieren vor Trauma gemessen. Vier oder 24 Stunden nach kortikaler Kontusion wurde der MAD, ICP und rCBF vor Infusionsbeginn gemessen. Dreißig Minuten später erhielten die Ratten entweder physiologische Kochsalzlösung (n = 6) oder Noradrenalin (n = 6). Noradrenalin wurde mit dem Ziel gegeben, den MAD auf 120 mm Hg über einen Zeitraum von 90 Minuten anzuheben. Der kortikale CBF wurde wiederholt während der Infusionsphase gemessen, d.h. 30, 60 und 90 Minuten nach Infusionsbeginn, während der MAD und ICP kontinuierlich gemessen wurden. Die Messungen wurden 30 und 60 Minuten nach Beendigung der Infusion wiederholt.

In einer zweiten Serie wurde der Effekt einer Noradrenalin-induzierten CPP-Erhöhung auf den lokalen parenchymatösen CBF und ptiO₂ vor, während und 30 Minuten nach Infusion von Noradrenalin 4 (n = 5) oder 24 h (n = 5) nach CCI untersucht.

In zusätzlichen 3 Tieren wurden Veränderungen der perikontusionellen kortikalen Mikrozirkulation vor, während und nach Noradrenalininfusion zum Zeitpunkt 4 h nach CCI untersucht, wobei aus technischen Gründen eine geringere Traumastärke (Eindringtiefe: 0.5 mm) verwendet wurde [58, 68].

In allen Ratten wurde eine arterielle Blutgasanalyse nach jeder CBF-Messung durchgeführt. Nach Beendigung des Experimentes wurden die Tiere getötet und die Hirne entnommen zur Bestimmung von Hemisphärenschwellung und Wassergehalt.

Statistische Analyse. Alle Daten wurden auf Normalverteilung getestet und als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Veränderungen über die Zeit wurden auf statistische Signifikanz analysiert unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (One Way Repeated Measures Analysis of Variance according to Turkey). Die Daten wurden zwischen den Gruppen verglichen unter Anwendung der einseitigen Varianzanalyse für multiple paarweise Vergleiche (One Way Analysis of Variance for multiple comparison according to Turkey). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SIGMA-STAT (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Unterschiede wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% als signifikant betrachtet.

Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Stover (CBF- und $ptiO_2$ -Messung) und Herrn Dr. Thomale (Kortikale Mikrozirkulation (OPS), Aufzeichnung und Auswertung) durchgeführt (Klinik der Neurochirurgie der Charité).

Ergebnisse

Zeitliches Profil des perikontusionellen kortikalen CBF und $ptiO_2$. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, dass der Minderung des mittels Laser Doppler Scanning gemessenen perikontusionellen kortikalen CBF um 40% 4 Stunden nach CCI (**Abb. 17A**) ein signifikanter Anstieg folgte, welcher 20 Stunden später bereits wieder Ausgangswerte erreichte (**Abb. 17B**). Die signifikanten Veränderungen im perikontusionellem CBF reflektieren lokale pathologische Veränderungen, da der Blutdruck sowie die arteriellen $paCO_2$ Werte sich zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant unterschieden und im Normbereich lagen (**Tabelle 3.7** und **3.8**).

Der 4 Stunden nach CCI an der Stelle des Traumas (unterhalb der Kontusion, **Abb. 16**) gemessene Hirngewebe- pO_2 war signifikant niedriger als der perikontusionelle $ptiO_2$, welcher dem in nicht-traumatisierten Ratten gemessenen $ptiO_2$ -Wert entsprach (**Abb. 18B**). Zwanzig Stunden später stieg der an der Stelle des Traumas gemessene $ptiO_2$ signifikant an, während der perikontusionelle $ptiO_2$ unverändert blieb (**Abb. 19B**).

Das errechnete Verhältnis zwischen $ptiO_2$ und CBF war zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI signifikant an der Stelle des Traumas (unterhalb der Kontusion) vermindert im Vergleich zur perikontusionellen Region und den nicht-traumatisierten Ratten

(**Abb. 18C**). 24 Stunden nach Trauma lag das ptiO_2/CBF -Verhältnis an beiden Stellen im Normbereich (**Abb. 19C**).

Tabelle 3.7. Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse bestimmt in den mit 0.9% NaCl- oder Noradrenalin-behandelten Ratten zum Zeitpunkt 4 und 24 Stunden nach CCI. *

	Infusionsperiode			
	vor CCI	vor	während	nach
<i>0.9% NaCl 4 h nach CCI</i>				
PH	7.44 ± 0.02	7.43 ± 0.01	7.44 ± 0.01	7.43 ± 0.01
PaCO ₂ [mm Hg]	39.7 ± 2.0	39.4 ± 0.9	41.1 ± 1.7	40.9 ± 1.3
PaO ₂ [mm Hg]	182 ± 11	160 ± 28	184 ± 12	188 ± 7
Hb [mg/dl]	15.4 ± 0.6	15.6 ± 0.3	15.4 ± 0.4	14.9 ± 0.2
<i>Noradrenalin 4 h nach CCI</i>				
PH	7.43 ± 0.01	7.43 ± 0.01	7.41 ± 0.01	7.42 ± 0.01
PaCO ₂ [mm Hg]	41.2 ± 0.8	41.0 ± 0.7	42.0 ± 1.0	41.0 ± 2.0
PaO ₂ [mm Hg]	200 ± 8	210 ± 5	182 ± 8	192 ± 9
Hb [mg/dl]	14.8 ± 0.3	14.2 ± 0.4	14.5 ± 0.3	14.1 ± 0.5
<i>0.9% NaCl 24 h nach CCI</i>				
PH	7.45 ± 0.01	7.44 ± 0.02	7.45 ± 0.02	7.43 ± 0.01
PaCO ₂ [mm Hg]	39.2 ± 2.0	42.9 ± 3.0	43.4 ± 3.0	43.2 ± 0.4
PaO ₂ [mm Hg]	163 ± 28	197 ± 7	184 ± 3	190 ± 2
Hb [mg/dl]	15.5 ± 0.6	14.8 ± 0.4	14.0 ± 0.2	14.2 ± 0.4
<i>Noradrenalin 24 h nach CCI</i>				
PH	7.436 ± 0.01	7.439 ± 0.01	7.431 ± 0.01	7.441 ± 0.01
PaCO ₂ [mm Hg]	40.9 ± 1.3	40.2 ± 1.2	39.0 ± 1.2	38.3 ± 1.3
PaO ₂ [mm Hg]	170 ± 19	189 ± 8	188 ± 10	184 ± 10
Hb [mg/dl]	15.1 ± 0.2	14.4 ± 0.2	14.2 ± 0.4	13.5 ± 0.4

* Zwischen den verschiedenen Gruppen und Zeitpunkten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 3.8. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), intrakranieller Druck (ICP) und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) bestimmt vor, während und nach Infusion von 0.9% NaCl oder Noradrenalin 4 und 24 Stunden nach Controlled Cortical Impact (CCI). Infusion von Noradrenalin führt zu einem signifikanten und reversiblen Anstieg im MAD und CPP, während der ICP unverändert bleibt (* $p < 0.05$, n.b. = nicht bestimmt).

	Vor CCI	vor	Infusionsperiode	
			während	nach
<i>0.9% NaCl 4 h nach CCI</i>				
MAD [mm Hg]	89 ± 2	92 ± 2	91 ± 2	94 ± 3
ICP [mm Hg]	n.b.	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 2
CPP [mm Hg]	n.b.	84 ± 2	83 ± 2	86 ± 3
<i>Noradrenalin 4 h nach CCI</i>				
MAD [mm Hg]	90 ± 2	89 ± 2	120 ± 1*	96 ± 3
ICP [mm Hg]	n.b.	9 ± 2	11 ± 1	9 ± 2
CPP [mm Hg]	n.b.	80 ± 2	109 ± 1*	87 ± 3
<i>0.9% NaCl 24 h nach CCI</i>				
MAD [mm Hg]	90 ± 1	91 ± 2	93 ± 3	93 ± 3
ICP [mm Hg]	n.b.	10 ± 1	10 ± 1	9 ± 1
CPP [mm Hg]	n.b.	81 ± 2	83 ± 3	84 ± 3
<i>Noradrenalin 24 h nach CCI</i>				
MAD [mm Hg]	90 ± 2	91 ± 2	121 ± 1*	96 ± 2
ICP [mm Hg]	n.b.	10 ± 1	12 ± 1	10 ± 2
CPP [mm Hg]	n.b.	81 ± 2	109 ± 1*	86 ± 2

Effekte der kontinuierlichen Noradrenalininfusion auf MAD, ICP, CPP und Blutgase. 4 und 24 Stunden nach CCI führte die kontinuierliche 90minütige Infusion von Noradrenalin zu einem signifikanten und reversiblen Anstieg des MAD auf 120 mm Hg (**Tabelle 3.8**). Für die Anhebung des MAD wurde jedoch zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Trauma eine signifikant höhere Noradrenalin-dosierung benötigt als zum Zeitpunkt 4 Stunden nach Trauma (2.2 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$; $p < 0.05$) trotz ähnlichen Körpergewichts ($359 \pm 8\text{g}$ vs $363 \pm 7\text{g}$).

Während der CPP signifikant Anstieg, blieb der ICP unter der Noradrenalininfusion unverändert (**Tabelle 3.8**). Die arteriellen Blutgaswerte blieben unverändert und lagen zu beiden Zeitpunkten im Normbereich (**Tabelle 3.7**).

Effekte der kontinuierlichen Noradrenalininfusion auf den perikontusionellen kortikalen CBF. Parallel zur Anhebung des MAD und CPP stieg der perikontusionelle kortikale Blutfluss signifikant zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI um 86% und 24 Stunden nach CCI um 55% an (**Abb. 17A und B**). Während 4 Stunden nach Trauma die Infusion von Noradrenalin zu einer Anhebung des CBF auf die vor Trauma gemessenen Werte führte (**Abb. 17A**), wurden die prä-traumatischen CBF-Werte zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Trauma signifikant überschritten (**Abb. 17B**). Nach Beendigung der Noradrenalininfusion fielen MAD und CPP sofort auf die Ausgangswerte vor Infusion, wohingegen der CBF bis zu 30 Minuten zum Zeitpunkt 4 Stunden und bis zu 60 Minuten zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Trauma erhöht blieb (**Abb. 17A und B**).

Bei den Ratten, die mit 0.9% NaCl infundiert wurden, kam es bei beiden Zeitpunkten zu keinen signifikanten Veränderungen im MAD, CPP oder perikontusionellen CBF (**Abb. 17A und B**).

Effekte der kontinuierlichen Noradrenalininfusion auf den lokalen parenchymatösen CBF und $ptiO_2$. Die Infusion von Noradrenalin 4 Stunden nach CCI bewirkte einen signifikanten parenchymatösen CBF und $ptiO_2$ Anstieg an der Stelle des Traumas (unterhalb der Kontusion) und perikontusionell (**Abb. 18A und B**). 24 Stunden nach Trauma führte der Noradrenalin-induzierte MAD- und CPP-Anstieg zu keinem signifikanten Anstieg im parenchymatösen CBF (**Abb. 19A**). Der $ptiO_2$ wird nur an der Stelle des Traumas und nicht perikontusionell leicht gesteigert ($p < 0.05$, **Abb. 19B**). Nach Beendigung der Noradrenalininfusion fiel der CBF und der $ptiO_2$, blieb jedoch zum Zeitpunkt 4 Stunden nach Trauma signifikant erhöht im Vergleich zu den Werten vor Infusionsbeginn (**Abb. 18A und B**). Die Beendigung der Noradrenalininfusion zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI beeinflusste nicht die parenchymatösen CBF- und $ptiO_2$ -Werte (**Abb. 19A und B**). Während der Noradrenalininfusion zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI stieg das $ptiO_2$ /CBF-Verhältnis signifikant an der Stelle des Traumas an (**Abb. 18C**), zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Trauma war der Anstieg nicht mehr signifikant (**Abb. 19C**). Im

perikontusionellen Areal veränderte sich das ptiO_2/CBF -Verhältnis zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant und entsprach dem der nicht-traumatisierten Ratten.

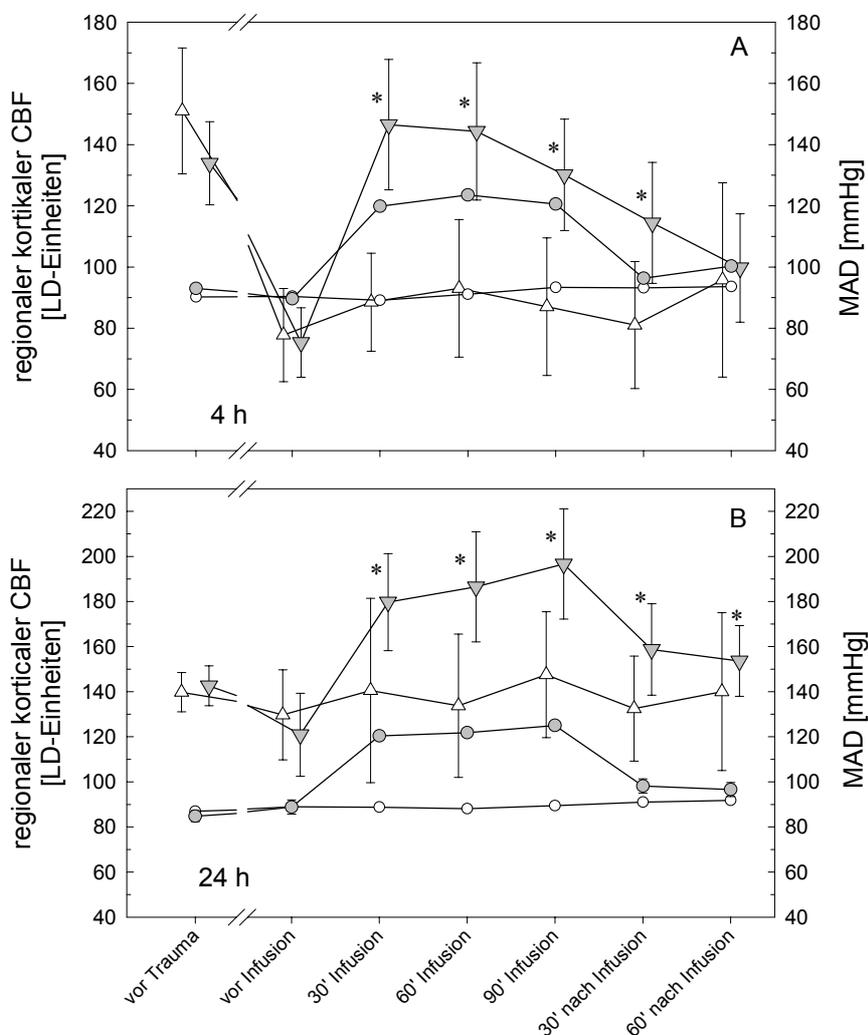


Abb. 3.17. Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD; 0.9% NaCl: weiße Kreise, Noradrenalin: graue Kreise) und des regionalen kortikalen CBF (rCBF; 0.9% NaCl: weiße Dreiecke, Noradrenalin: graue Dreiecke). Der rCBF wurde mittels Laser Doppler Scanning über der traumatisierten Hemisphäre zum Zeitpunkt 4 Stunden (A) und 24 Stunden nach kortikaler Kontusion (B) gemessen. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Zu beiden Zeitpunkten führte die Infusion von Noradrenalin zu einem signifikanten Anstieg im MAD und des kortikalen perikontusionellen CBF (* $p < 0.05$ vs rCBF 4 Stunden oder 24 Stunden nach Trauma).

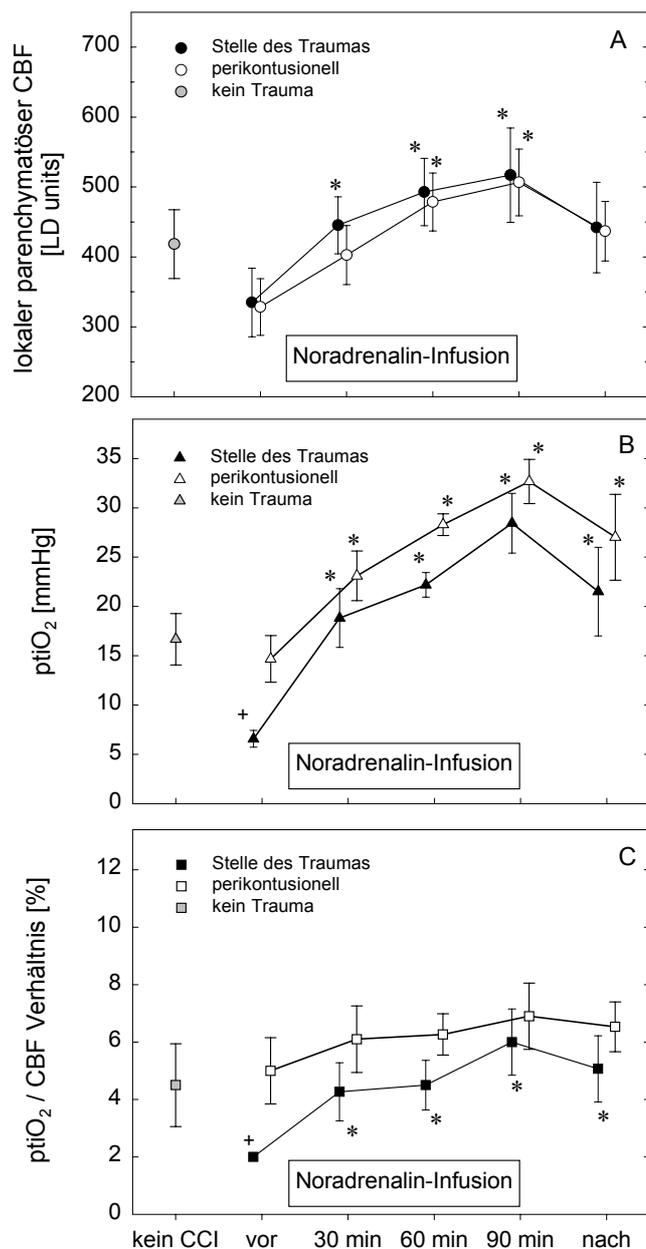


Abb. 3.18. Zeitliche Verlauf des lokalen parenchymatösen zerebralen Blutflusses (CBF; **A**), der Hirngewebe-Oxygenierung (ptiO₂, **B**) und des ptiO₂/CBF-Verhältnisses gemessen an der Stelle des Traumas (siehe Abb. 16) und perikontusionell zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI. Die Infusion von Noradrenalin 4 Stunden nach Trauma bewirkte einen signifikanten Anstieg im lokalen parenchymatösen CBF und ptiO₂ in beiden Lokalisationen (*p < 0.05 vs CBF oder ptiO₂ vor Noradrenalininfusion), während der ptiO₂/CBF-Quotient nur an der Stelle des Traumas anstieg. +p < 0.05 vs kein CCI.

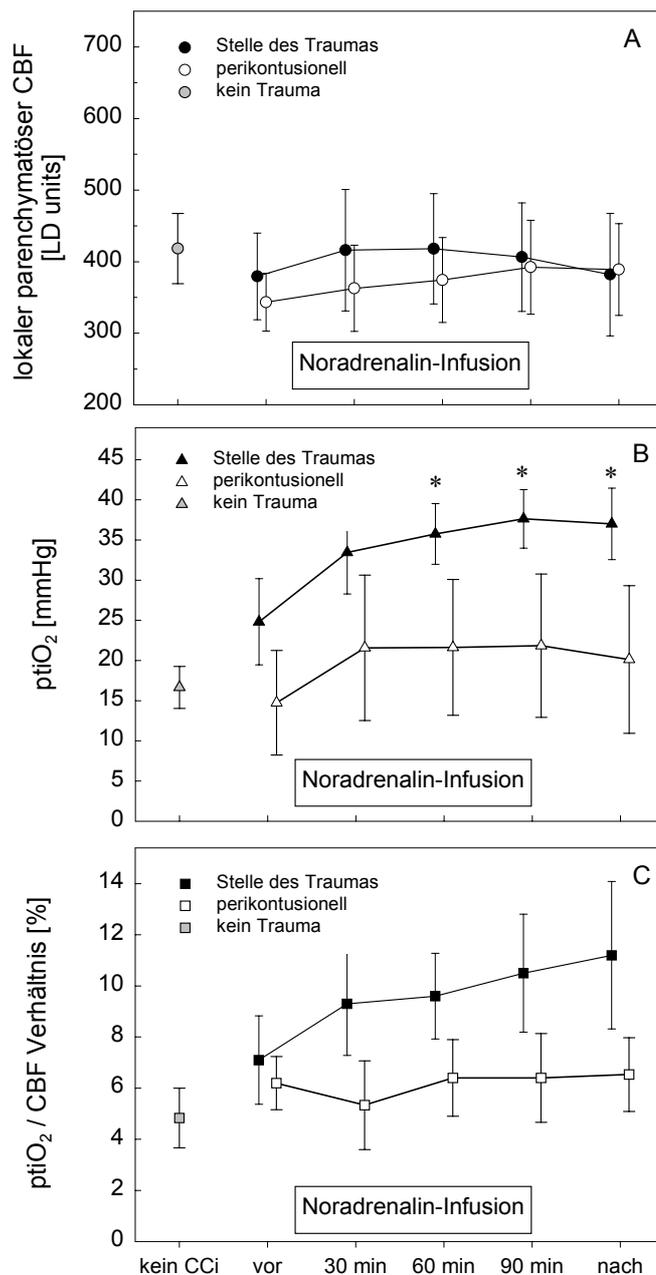


Abb. 3.19. Zeitliche Verlauf des lokalen parenchymatösen zerebralen Blutflusses (CBF; **A**), der Hirngewebe-Oxygenierung (ptiO₂, **B**) und des ptiO₂/CBF-Verhältnisses gemessen an der Stelle des Traumas (siehe Abb. 16) und perikontusionell zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI. Die Infusion von Noradrenalin 24 Stunden nach Trauma führte zu einem signifikanten ptiO₂-Anstieg an der Stelle des Traumas, während sich der lokale parenchymatöse CBF nicht signifikant änderte (*p < 0.05 vs ptiO₂ vor Noradrenalininfusion).

Kortikale Mikrozirkulation (OPS)

Gefäßdurchmesser. Während der Infusion von Noradrenalin stieg der Gefäßdurchmesser in den Arteriolen (n=68) um 28% an, von $15.1 \pm 1.1 \mu\text{m}$ auf $19.4 \pm 1.1 \mu\text{m}$, und fiel nach Beendigung der Infusion auf $15.7 \pm 1.4 \mu\text{m}$ (**Abb. 20A**).

Die Veränderungen im Gefäßdurchmesser der Venolen (n=129) waren unter der Infusion von Noradrenalin weniger ausgeprägt. Vor Infusion betrug dieser $24.2 \pm 1.0 \mu\text{m}$, während der Infusion $25.6 \pm 0.9 \mu\text{m}$ und nach Infusion $23.7 \pm 0.9 \mu\text{m}$ (**Abb. 20A**).

Flussgeschwindigkeit. Die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten (Red blood cell velocity: RBCV) kann aus methodischen Gründen nur dann zuverlässig bestimmt werden, wenn diese unter 5 mm/s liegt.

Vor der Infusion von Noradrenalin betrug die mittlere RBCV in den Arteriolen $4.2 \pm 2.0 \text{ mm/s}$, stieg während der Infusion auf über 5 mm/s an und fiel nach Beendigung der Infusion auf $4.6 \pm 0.13 \text{ mm/s}$. Die Häufigkeit der messbaren Werte unterhalb 5 mm/s fiel von 27% bestimmt vor Infusion auf 0% während der Infusion und stieg nach Beendigung der Infusion auf 17% an (**Abb. 20B**).

In den Venolen führte die Infusion von Noradrenalin zu ähnlichen Veränderungen in der RBCV, wie in den Arteriolen beschrieben. Vor der Infusion von Noradrenalin betrug die mittlere RBCV in den Venolen $0.48 \pm 0.03 \text{ mm/s}$, stieg während der Infusion signifikant um 40% auf $1.2 \pm 0.1 \text{ mm/s}$ an. Nach Beendigung der Infusion fiel die venöse RBCV auf $0.61 \pm 0.04 \text{ mm/s}$, blieb jedoch im Vergleich zu den Ausgangswerten (vor Infusion) um 27% erhöht (**Abb. 20B**). Ähnlich den mit Hilfe der Laser Doppler Flussmessung (Scanning Methode) gewonnenen Ergebnissen blieb die RBCV in den Venolen bis zu 60 Minuten nach Beendigung der Noradrenalininfusion erhöht.

Ein repräsentatives Beispiel für die gestörte Mikrozirkulation und den Effekte der Blutdruckerhöhung mit Noradrenalin auf die kortikalen Gefäße zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI ist in **Abb. 21** dargestellt.

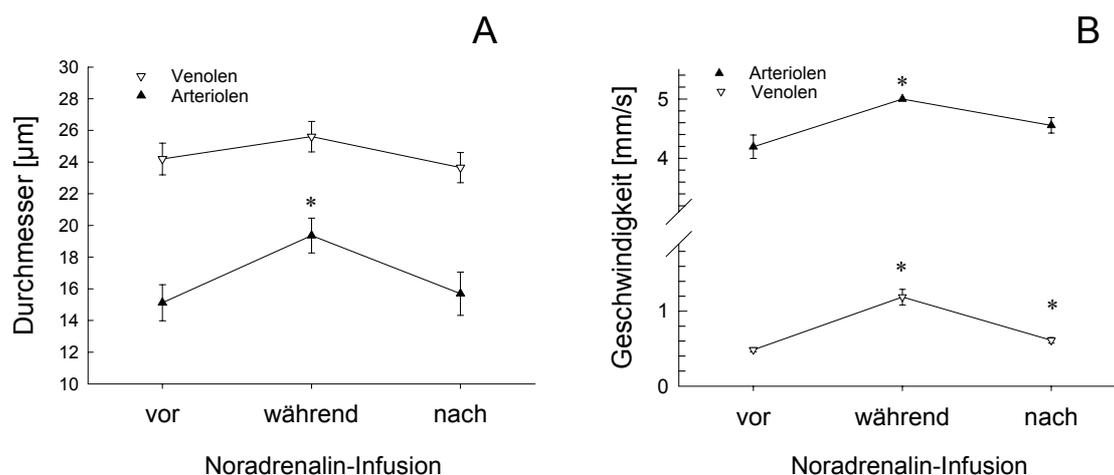


Abb. 3.20. Mittels Intravitalmikroskopie untersuchte Effekte der Blutdruckerhöhung mit Noradrenalin auf den Gefäßdurchmesser und die Flussgeschwindigkeit der kortikalen Gefäße zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI. Noradrenalin steigert signifikant den Gefäßdurchmesser der Arteriolen (A) und die Flussgeschwindigkeit in den Arteriolen und Venolen (B). * $p < 0.05$ vs vor Noradrenalin.

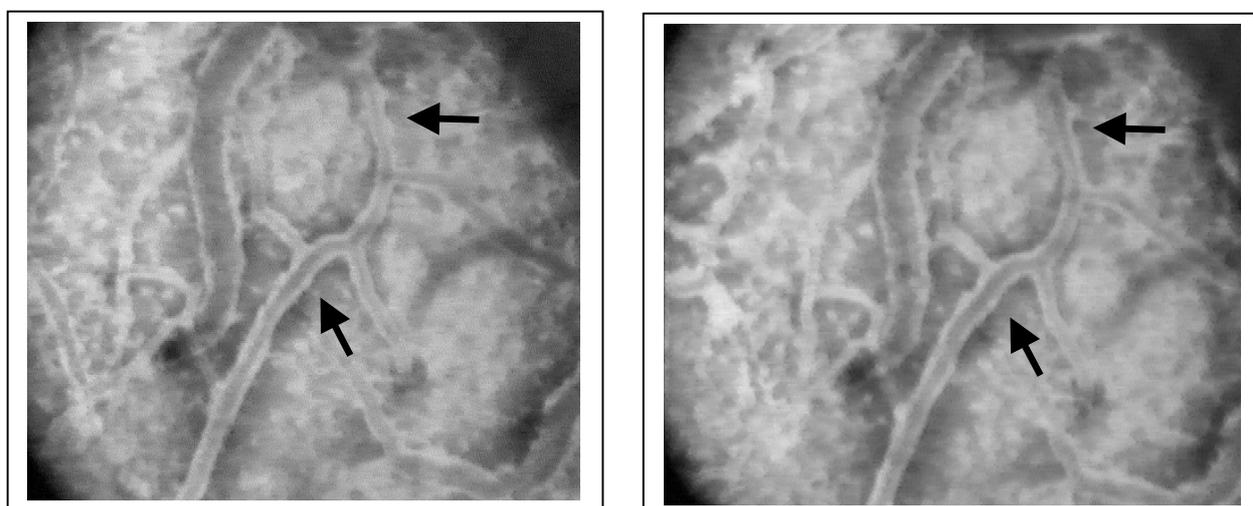


Abb. 3.21. Repräsentatives Beispiel für die gestörte Mikrozirkulation und die Effekte der Blutdruckerhöhung mit Noradrenalin auf die kortikalen Gefäße zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI. (**Links**) Perikontusionelle kortikale Gefäße umgeben von subarachnoidealem Blut mit verengten Arteriolen (schwarze Pfeile). (**Rechts**) Gleiche kortikale Region wie im linken Bild aufgenommen während der Noradrenalininfusion. Eine Erweiterung der Arteriole (schwarze Pfeile) ist zu erkennen.

Hemisphärenschwellung und Wassergehalt. Die Hemisphärenschwellung und der Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre waren zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI im Vergleich zu 4 Stunden nach CCI signifikant erhöht (**Abb. 3.22**). Zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI bestand kein signifikanter Unterschied in der posttraumatischen Hemisphärenschwellung (0.9% NaCl: $5.8 \pm 1\%$; Noradrenalin: $7.7 \pm 0.8\%$, **Abb. 3.22A**) und dem zerebralen Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre (0.9% NaCl: $79.8 \pm 0.1\%$; Noradrenalin: $80.0 \pm 0.1\%$, **Abb. 3.22B**) zwischen den Tieren, die 0.9% NaCl oder Noradrenalin infundiert bekommen haben ($p > 0.05$). Auch zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI bestand kein signifikanter Unterschied in der posttraumatischen Hemisphärenschwellung (0.9% NaCl: $10.6 \pm 1.6\%$; Noradrenalin: $10.4 \pm 0.9\%$, **Abb. 3.22A**) und dem zerebralen Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre (0.9% NaCl: $80.5 \pm 0.3\%$; Noradrenalin: $80.3 \pm 0.16\%$, **Abb. 3.22B**) zwischen den beiden Gruppen.

Diskussion

Im Einklang mit den Ergebnissen dieser Untersuchung zeigen klinische als auch experimentelle Daten anderer Untersuchungen, dass der in der Frühphase nach traumatischer Hirnschädigung verminderten zerebralen Perfusion eine Phase mit normaler bis erhöhter Perfusion zwischen 24 und 72 Stunden nach Trauma folgt [52, 55, 68]. Die Minderung der zerebralen Perfusion und der daraus resultierende ischämische Schaden werden durch eine Reihe unterschiedlicher posttraumatischer Veränderungen verursacht, die sich parallel als auch nacheinander entwickeln (**Kapitel 2.3**). In einer neueren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Normalisierung der Perfusionswerte auf prä-traumatische Werte 24 Stunden nach Trauma keine "Normalisierung" der vorher gestörten regionalen Perfusion reflektieren [58]. Im Gegenteil, die intravitalmikroskopischen Untersuchungen zeigten deutlich dilatierte Arteriolen und Venolen mit signifikant erhöhter Flussgeschwindigkeit innerhalb des perikontusionellen Kortex neben thrombosierten Gefäßen mit verminderter Flussgeschwindigkeit in der Kontusion. Im Vergleich zur Laser Doppler Flussmessung können mit der Intravitalmikroskopie morphologische und funktionelle Veränderungen der Gefäße gezielter untersucht werden.

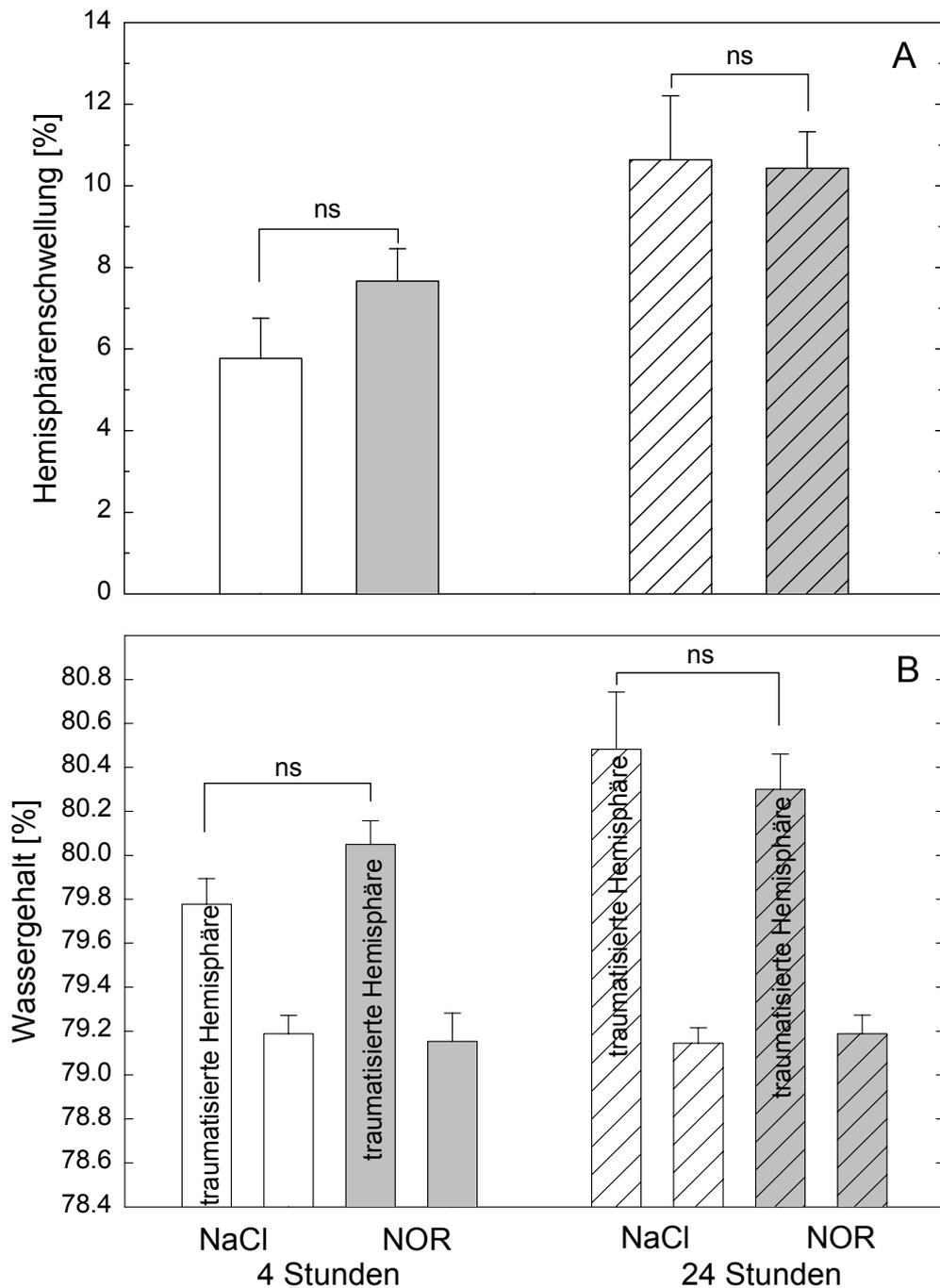


Abb. 3.22. Posttraumatische Hemisphärenschrumpfung (**A**) und Wassergehalt (**B**) bestimmt 8 und 28 Stunden nach Controlled Cortical Impact. Weder die Hemisphärenschrumpfung noch der Wassergehalt in der traumatisierten Hemisphäre unterschieden sich zu den entsprechenden Zeitpunkten signifikant zwischen Tieren, denen 0.9% NaCl oder Noradrenalin (NOR) infundiert wurde ($p < 0.05$).

Wie bereits in den vorhergehenden experimentellen Untersuchungen gezeigt (**Kapitel 3.2 und 3.3**) steigert die Blutdruckerhöhung mittels Infusion von Katecholaminen den verminderten posttraumatischen CBF zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI [65]. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass auch 24 Stunden nach CCI die Infusion von Noradrenalin die posttraumatische zerebrale Perfusion signifikant steigert. Die Anhebung des Blutdruckes von 90 auf 120 mm Hg, also innerhalb des Bereiches der zerebralen Autoregulation (50 - 150 mm Hg), ging mit einer signifikanten Erhöhung der kortikalen Perfusion und des Gefäßdurchmessers einher. Dies spricht für eine anhaltende Störung der zerebralen Autoregulation auch zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI. Jedoch scheint die Steigerung des CBF nicht allein durch die Anhebung des CPP bedingt zu sein, da der CBF bis zu 60 Minuten nach Beendigung der Infusion von Noradrenalin erhöht blieb, also zu einem Zeitpunkt, als MAP und CPP bereits Ausgangswerte erreicht hatten. Wie im vorhergehenden Kapitel (**3.3**) diskutiert scheinen daher auch zum späteren Zeitpunkt nach CCI blutdruckunabhängige Effekte von Noradrenalin den posttraumatischen CBF zu beeinflussen wie z.B. die Noradrenalin-induzierte lokale Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren oder die Eigenschaft als Freier-Radikalfänger [145, 168]. Bei chemischer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke tritt Noradrenalin leicht in das zerebrale Parenchym über [183] und bewirkt dadurch einen Anstieg im CBF [184]. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Baskaya und seinen Mitarbeitern [144], in der mit Hilfe von Proteinen mit einem hohen Molekulargewicht gezeigt werden konnte, dass die Blut-Hirn-Schranke ungefähr 24 Stunden nach fokalem SHT intakt ist, sprechen die Ergebnisse eigener kernspintomographischen Untersuchungen zur Integrität der Blut-Hirn-Schranke nach CCI unter Anwendung eines Kontrastmittels mit niedrigem molekularem Gewicht (Gadolinium) dafür, dass die Blut-Hirn-Schranke bis zu 7 Tage nach CCI gestört ist (Stover et al., nicht publiziert). Daher könnte das infundierte Noradrenalin auch 24 Stunden nach CCI in das Hirnparenchym gelangen und die persistierende CBF-Erhöhung durch Aktivierung endothelialer, glialer oder neuronaler adrenerger Rezeptoren bewirkt haben.

Der bedeutende Einfluss der α - und β -adrenergen Rezeptoren innerhalb des zentralen Nervensystems auf die zerebrale Perfusion wurde in verschiedenen Arbeiten beschrieben [185, 186, 187]. Während Einigkeit darüber besteht, dass Katecholamine Neurone und gliale Zellen aktivieren, besteht Unklarheit über die spezifische Noradrenalin-vermittelte zerebrovaskuläre Konstriktion [185, 187] oder Dilatation [184, 186]. Dies kann möglicherweise bedingt sein durch die verwendeten

Modelle (in vitro versus in vivo), Spezies (Nagetiere versus Nicht-Nagetiere), die Art der Verabreichung (intravenös versus lokal) und die verabreichten Konzentrationen.

Die Noradrenalin-induzierte Anhebung des Blutdruckes zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI steigerte auch den mittels der intraparenchymatös platzierten Sonden (Abb. 3.16) gemessenen CBF an der Stelle des Traumas (unterhalb der Kontusion) sowie im perikontusionellen Parenchym. Da der Anstieg des parenchymatösen CBF ebenso wie der des kortikalen CBF (s.o.) parallel mit der Blutdruckerhöhung verlief, ist zum frühen Zeitpunkt nach Trauma auch von einer Störung der Autoregulation im Parenchym auszugehen. Genau wie der kortikale CBF blieb der parenchymatöse CBF auch bis zu 30 Minuten nach Beendigung der Blutdruckerhöhung signifikant erhöht. Die persistierende CBF-Erhöhung wurde möglicherweise ebenso durch blutdruckunabhängige Mechanismen von Noradrenalin verursacht, welche bereits weiter oberhalb diskutiert wurden. Aufgrund der Invasivität der intraparenchymatös platzierten Sonden kann die Störung der Autoregulation auch durch eine direkte Schädigung der Gefäße im Bereich der Sonde verursacht worden sein. Um nicht größere Gefäße zu schädigen, wurden die Sonden mit besonderer Vorsicht unter Verwendung des Operationsmikroskops platziert. Durch die Sonden verursachte intraparenchymatöse Blutungen wurden nicht beobachtet und die Sonden mussten nicht repositioniert werden. Desweiteren hat die Platzierung der intraparenchymatösen Sonden die Autoregulation zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Trauma nicht beeinflusst, da die Anhebung des Blutdruckes zu diesem Zeitpunkt nicht zu einer Steigerung der parenchymatösen Perfusion führte. Im Gegensatz zu den oberflächlichen kortikalen Arealen scheint die posttraumatische Störung der Autoregulation in den subkortikalen bzw. parenchymatösen Arealen bei dieser Traumastärke auf den frühen Zeitpunkt nach Trauma beschränkt zu sein.

Die 4 Stunden nach CCI unmittelbar unterhalb der Kontusion gemessene Gewebe-Oxygenierung von 7 mm Hg spricht für eine zugrunde liegende zerebrale Hypoxie wie klinische und experimentelle Daten zeigen [121, 163, 188, 189, 190]. Das ebenfalls zu diesem Zeitpunkt signifikant verminderte $ptiO_2$ /CBF-Verhältnis spricht dafür, dass der lokale Sauerstoffverbrauch die Perfusionsminderung bei den traumatisierten im Vergleich zu den nicht-traumatisierten Tieren übersteigt. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI lag die an der Stelle des Traumas gemessene

mittlere Gewebe-Oxygenierung mit 25 mm Hg im Normbereich, der zwischen 20 und 40 mm Hg liegt [188, 191]. In dieser Untersuchung wurden die parenchymatösen Sonden zu beiden Zeitpunkten in die gleichen, stereotaktisch ermittelten Areale positioniert, wodurch ein Vergleich der zu den verschiedenen Zeitpunkten gewonnenen Messwerte ermöglicht wird. Basierend auf den vorangegangenen histologischen Untersuchungen (Abb. 3.16) wurde die ausgewählte perikontusionelle Messstelle nicht von der sich ausbreitenden Kontusion erfasst, während die an der Stelle des Traumas positionierte Sonde, d.h. an der Grenze zwischen Kortex und weißer Substanz unterhalb der Stelle des Bolzen-Aufpralles, von der Kontusion erfasst werden kann. Bei der in der gegenwärtigen Studie verwendeten Traumastärke beschränkte sich die Ausbreitung der Kontusion hauptsächlich auf den Kortex und involvierte nicht die weiße Substanz, so dass die CBF- und $ptiO_2$ -Messungen wahrscheinlich in der Penumbra der kortikalen Kontusion durchgeführt wurden. Die zum Zeitpunkt 4 Stunden nach CCI unterhalb der Kontusion gemessene Minderung der Gewebe-Oxygenierung und des $ptiO_2$ /CBF-Verhältnisses stehen im Zusammenhang mit der funktionell verschlechterten Perfusion. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch unterhalb der Kontusion spielt wahrscheinlich auch eine Rolle, da der im Parenchym gemessene perikontusionelle CBF sich nicht von dem unterhalb der Kontusion gemessenen CBF unterscheidet. Während der Infusion von Noradrenalin steigen die Gewebe-Oxygenierung und das $ptiO_2$ /CBF-Verhältnis signifikant an und erreichen die obere Grenze des Normbereiches. Die unter Infusion von Noradrenalin beobachteten Veränderungen waren zum frühen Zeitpunkt nach Trauma am deutlichsten ausgeprägt. Die Normalisierung der Gewebe-Oxygenierung an der Stelle des Traumas 24 Stunden nach CCI und deren Anstieg während der Infusion von Noradrenalin scheinen mit einem vermindertem Sauerstoffverbrauch im Zusammenhang zu stehen, da die intraparenchymatöse Perfusion unverändert blieb, während die Gewebe-Oxygenierung signifikant anstieg.

Zur Anhebung des Blutdruckes auf 120 mm Hg war zum Zeitpunkt 24 Stunden nach CCI eine Steigerung der Noradrenalin-Konzentration um 50% notwendig im Vergleich zu 4 Stunden nach Trauma. In einer neueren Arbeit von Holtzer und seinen Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass eine deutlich reduzierte "Blutdruck-Antwort" gegenüber Noradrenalin bei den Ratten vorliegt, bei denen das SHT mit einer 15minütigen Hypoxiephase sowie einer hämorrhagischen Hypotension kombiniert

wurde im Vergleich zu den Ratten mit einem isolierten SHT [192]. Da in der gegenwärtigen Untersuchung die Ratten nicht hypoton waren und die Blutgasanalyse keinen Anhalt für eine Hypoxie ergab, können diese Faktoren für den erhöhten Bedarf an Noradrenalin zur Blutdruckanhebung zum späten Zeitpunkt nach CCI nicht ursächlich sein. Der erhöhte Bedarf an Noradrenalin spricht möglicherweise für posttraumatische hormonelle Veränderungen. Der traumatische Hirnschaden bewirkt eine Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems und eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen [100, 193]. Eine verlängerte Aktivierung der adrenergen Rezeptoren führt zu einer kompensatorischen Desensibilisierung und zur „Down-Regulation“ dieser Rezeptoren [194, 195, 196]. Folgende Hypothese könnte daher zutreffen. Die kortikale Kontusion nach CCI führt zu einer verlängerten Freisetzung von endogenem Noradrenalin, wodurch es zu einer funktionellen Hemmung der die Vasokonstriktion vermittelnden α -adrenergen Rezeptoren kommt. Zur Klärung des erhöhten Bedarfes an Noradrenalin zur Blutdruckanhebung in der späten posttraumatischen Phase sind daher weitere Untersuchungen notwendig, in denen Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration im Blut, die Verteilung der adrenergen Rezeptoren und deren Funktion nach CCI untersucht werden.

Trotz der verbesserten posttraumatischen zerebralen Perfusion sowie Gewebe-Oxygenierung durch Blutdruckanhebung in der Früh- und Spätphase nach CCI kam es zu keiner signifikanten Abnahme der Hirnödementwicklung. Im Gegenteil, in der Frühphase war ein Trend für eine Zunahme der Hirnschwellung zu erkennen. Da die Blut-Hirn-Schranke zwischen 4 und 8 Stunden nach CCI maximal gestört ist und nach 24 Stunden ihre Funktion weitestgehend wiederhergestellt ist [144, 180], birgt die Blutdruckanhebung, bedingt durch den erhöhten hydrostatischen Druck, in der Frühphase nach Trauma im Vergleich zur Spätphase ein erhöhtes Risiko für die Zunahme des posttraumatischen Hirnödems. Ein Anstieg der perikontusionellen extrazellulären Glutamat- und Glukosekonzentration während der Infusion von Noradrenalin in der Frühphase nach CCI spricht ebenfalls für eine Schrankenstörung zu diesem Zeitpunkt [197]. Unabhängig von der Blutdruckerhöhung kann die frühe oder späte posttraumatische Infusion von Noradrenalin mit seinen potentiellen oxidativen und antioxidativen Effekten [145] die Entwicklung des sekundären Hirnschadens unterschiedlich beeinflussen, da in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und der Konzentration neuroprotektive oder neurotoxische Effekte möglich sind (**Kapitel**

3.3.). Dies könnte auch die Tendenz für die Zunahme der Hirnschwellung bei frühzeitiger Infusion von Noradrenalin nach CCI erklären.

Schlussfolgerung

Die Anhebung des Blutdruckes auf 120 mm Hg mittels intravenöser Infusion von Noradrenalin führt sowohl zum Zeitpunkt 4 als auch 24 Stunden nach CCI zu einem signifikanten Anstieg im kortikalen perikontusionellen Blutfluss und in der Hirngewebe-Oxygenierung. Zu beiden Zeitpunkten ergab sich kein Anhalt für eine Noradrenalin-induzierte Minderung des posttraumatischen CBF in den kortikalen und subkortikalen Hirnregionen. Die Verbesserung der Perfusion und Gewebe-Oxygenierung hatte in der Früh- und Spätphase keinen signifikanten Effekt auf die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems.

4. Diskussion der tierexperimentellen Daten in Hinsicht auf die Empfehlungen zur CPP-Therapie des schweren SHT

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien wurden Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma verfasst, welche in den Richtlinien des European Brain Injury Konsortiums (EBIC) bzw. der American Association of Neurological Surgeons (AANS) niedergelegt sind [25, 198]. Einige der am kontroversesten diskutierten Punkte sind die Empfehlungen zur Behandlung des zerebralen Perfusionsdruckes [199]. Unklarheit besteht darin, wie hoch der CPP mindestens sein muss, um eine adäquate Versorgung von Patienten mit schweren SHT zu gewährleisten, und ob eine zusätzliche Erhöhung des CPP oberhalb dieses Wertes einen zusätzlichen positiven oder negativen Effekt hat. Aufgrund der divergenten Meinungen werden unterschiedliche Therapie-Konzepte aufgestellt (siehe **Kapitel 1.**).

Die Definition, was unter einem adäquaten CPP zu verstehen ist, unterscheidet sich in den verschiedenen Therapie-Konzepten. Im Lund-Konzept wird der minimale CPP, der nicht zu einer zerebralen Ischämie führt, als optimal angesehen. Ziel ist ein CPP von 60 mm Hg und wenn notwendig, wird zur Kontrolle von erhöhten ICP-Werten ein CPP von 50 mm Hg empfohlen [199]. Eine weitere Erhöhung des CPP würde aufgrund des gesteigerten hydrostatischen kapillären Druckes und dadurch vermehrter transkapillärer Filtration zu einer Zunahme des Hirnödems führen [199]. Desweiteren steht man der Gabe von Katecholaminen zur Anhebung des MAD kritisch gegenüber, da aufgrund der potentiellen Katecholamin-induzierten zerebralen Vasokonstriktion das Risiko eines verminderten CBF trotz Anhebung des arteriellen Blutdruckes besteht [12, 199]. Im Gegensatz dazu wird in dem von Rosner postulierten CPP-Konzept empfohlen, dass der CPP oberhalb der unteren Grenze der Autoregulation liegen soll [10, 19]. In diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die Autoregulation nach SHT intakt ist, dass jedoch die untere Grenze nach rechts bzw. zu höheren Werten verschoben ist. Deshalb soll der CPP oberhalb von 70-80 mm Hg liegen, und wenn notwendig, mit Katecholaminen angehoben werden [10, 19]. Eine weitere Erhöhung des CPP würde bei erhaltener zerebraler Autoregulation aufgrund der dadurch bedingten zerebralen Vasokonstriktion zur Reduktion des intrazerebralen Blutvolumens und somit zum Abfall des intrakraniellen Druckes führen [10]. In den aktuellen Richtlinien des EBIC und der AANS wird ein

CPP oberhalb von 70 mm Hg empfohlen. Falls notwendig soll dies durch Gabe von Katecholaminen erreicht werden [25, 198].

Die intravenöse Gabe von Katecholaminen zur MAD-Anhebung 4 und 24 Stunden nach kortikaler Kontusion führte in dieser tierexperimentellen Studie zu keiner Minderung der kortikalen und subkortikalen Perfusion weder in der Kontusion, perikontusionell noch in nicht-traumatisierten Hirnregionen. Vielmehr wurde der CBF signifikant erhöht. Insofern sprechen die Ergebnisse dieser Untersuchung gegen die von den Befürwortern des Lund-Konzeptes hervorgebrachten Bedenken, dass die Gabe von Katecholaminen nach schweren SHT den CBF mindern könne.

Die Anhebung des MAD mittels intravenöser Gabe von Katecholaminen in der Früh- und Spätphase nach kortikaler Kontusion führte in dieser Studie weder zu einer Senkung des ICP noch zu einer signifikanten ICP-Anhebung. Auch in anderen klinischen Untersuchungen an Patienten mit gestörter oder intakter zerebraler Autoregulation nach schwerem SHT konnte nicht gezeigt werden, dass bei Anhebung des CPP ein signifikanter ICP-Abfall erfolgt, jedoch zeigte sich auch kein signifikanter ICP-Anstieg [50, 200, 201]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Anhebung des CPP selbst bei intakter zerebraler Autoregulation nicht unbedingt zu einer ICP-Minderung führt wie von Rosner postuliert [10].

Trotz Verbesserung des posttraumatischen CBF durch Anhebung des CPP kam es unter diesen Studienbedingungen zu keiner Verminderung der Hirnschwellung. Die 4stündige Anhebung des CPP in der Frühphase nach Trauma führte eher zu einer stärkeren Ödementwicklung. Als mögliche Ursache für die vermehrte Ödementstehung kommen ein aufgrund des erhöhten CPP gesteigerter hydrostatischer kapillärer Druck und dadurch vermehrte transkapilläre Filtration in Frage wie im Lund-Konzept beschrieben [199]. Daher sollte eine Erhöhung des CPP über das notwendige Maß hinaus kritisch beurteilt werden.

Zur Klärung der Frage, wie der notwendige bzw. adäquate CPP nach SHT definiert werden kann, wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, in welchen der Zusammenhang zwischen dem CPP und der zerebralen Oxygenierung oder dem CPP und dem CBF analysiert wurde. In einer prospektiven Untersuchung an 66 Patienten mit schweren SHT zeigte sich keine Korrelation zwischen dem CPP und der jugularvenösen O₂-Sättigung sowie dem CBF innerhalb eines Bereiches von 60

bis 130 mm Hg [202]. In zwei anderen prospektiven Studien an 21 Patienten mit schweren SHT bewirkte die Steigerung des CPP von 32 auf 67 mm Hg eine Verbesserung der Hirngewebeoxygenierung um 62%, während eine weitere Steigerung zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Oxygenierung führte [117, 203]. Die Senkung des CPP auf unter 70 mm Hg führte zu einer Senkung der jugularvenösen O₂-Sättigung, während oberhalb von 70 mm Hg keine Korrelation gefunden wurde [204]. Unterhalb eines CPP von 60 mm Hg bestand eine signifikante Korrelation zwischen CPP und der Hirngewebeoxygenierung [205]. Die Ergebnisse dieser klinischen Untersuchungen zeigen, dass eine Anhebung des CPP auf über 60-70 mm Hg zu keiner weiteren Verbesserung der zerebralen Oxygenierung führt.

In dieser experimentellen Studie führte die Anhebung des CPP von 80 auf 109 mm Hg zum Zeitpunkt 4 Stunden nach Trauma zu einem signifikanten Anstieg der perikontusionellen Perfusion und Gewebeoxygenierung, während ähnlich wie bei den Resultaten der klinischen Studien zum späteren Zeitpunkt nach Trauma die CPP-Anhebung beide Parameter nicht signifikant beeinflusste. Im Gegensatz zu dieser tierexperimentellen Untersuchung wurde in keiner der klinischen Studien die Perfusion oder die Hirngewebeoxygenierung selektiv in der perikontusionellen Region bestimmt, und die Messungen wurden auch nicht in der unmittelbaren Frühphase nach Trauma durchgeführt. Daher bleibt zu klären, ob in der Frühphase nach SHT eine Anhebung des CPP auf über 70 mm Hg bei Patienten mit zerebraler Kontusion die Perfusion oder Gewebeoxygenierung in der vulnerablen perikontusionellen Region zusätzlich verbessern kann und ob dies einen positiven Effekt auf Entwicklung der Kontusion hat.

In einer weiteren klinischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem CPP und dem zerebralen Metabolismus untersucht. In 27 Patienten mit schweren SHT wurde nach Operation einer fokalen zerebralen Läsion eine Mikrodialyse-Sonde in die unmittelbare Umgebung der Läsion (Penumbra) platziert. Die Reduktion des CPP von 73 auf 62 mm Hg während der ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn (pharmakologische Senkung des MAD gemäß dem Lund-Konzept) führte zu einer Senkung des interstitiellen Glycerols (Maß für den Abbau der Zellmembran) sowie einer Senkung des Laktat/ Pyruvat Verhältnisses (Indikator für einen aeroben bzw. anaeroben Metabolismus) und des Glutamats [206]. In einer kombinierten Mikrodialyse- und PET-Untersuchung an 17 Patienten mit schwerem SHT wurde der

Zusammenhang zwischen dem CBF und dem zerebralen Metabolismus untersucht. Zwischen dem CBF, welcher im Mittel mit 27 ml/ 100mg/ min oberhalb der Ischämiegrenze von 18 ml/ 100mg/ min lag, und den Mikrodialyse- Parametern (Glukose, Laktat, Laktat/ Pyruvat, und Glutamat) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang [207]. Der CPP lag im Mittel bei 80 mm Hg.

In dieser experimentellen Studie führte die Anhebung des CPP von 80 auf 110 mm Hg mittels intravenöser Gabe von Noradrenalin zu einem Anstieg im perikontusionellen extrazellulären Glutamat. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass für das vulnerable perikontusionelle Hirngewebe eine Senkung des CPP von 73 auf 62 mm Hg nicht schädigend ist. Desweiteren ist eine Erhöhung des CPP auf oberhalb von 80 mm Hg nicht sinnvoll, da diese zu keiner Verbesserung des posttraumatischen zerebralen Metabolismus' führt. Die Ergebnisse zeigen auch, dass zur Optimierung der Therapie auf der Intensivstation die intrazerebrale Mikrodialyse mit „Bedside-Monitoring“ hilfreich ist.

Der wichtigste Parameter zu Beurteilung des Effektes einer Therapie bei Patienten mit SHT ist das neurologische Outcome. In mehreren klinischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem CPP und dem Outcome nach schwerem SHT untersucht. In einer nicht-randomisierten Untersuchung an nahezu 400 Patienten konnte gezeigt werden, dass ein CPP unterhalb von 60 mm Hg das Outcome signifikant verschlechtert, jedoch führte ein CPP oberhalb von 70-80 mm Hg zu keiner Verbesserung im Outcome [208]. Auch in anderen Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem CPP < 60 mm Hg und dem neurologischem Outcome [209, 210]. In einer prospektiven, randomisierten Untersuchung an 189 Patienten mit schweren SHT wurden die Folgen einer CBF-orientierten Therapie (CPP > 70 mm Hg, wenn notwendig Gabe von Katecholaminen) mit denen einer ICP-orientierten Therapie (CPP > 50 mm Hg) verglichen [23]. Hierbei zeigte sich, dass unter der CBF-orientierten Therapie die Anzahl der sekundär ischämischen Episoden um 50% reduziert wurden, jedoch kam es zu keiner Verbesserung im neurologischen Outcome, und die Inzidenz des ARDS (acute respiratory distress syndrome) war unter der CBF-orientierten Therapie 5mal so hoch.

Der Zusammenhang zwischen CPP und Kontusionsvolumen, welches eine bedeutende Rolle für das Outcome hat, wurde in dieser Studie untersucht. Unter

diesen experimentellen Bedingungen führte die Senkung des CPP von 70 auf 60 mm Hg zu einer signifikanten Vergrößerung des posttraumatischen Kontusionsvolumens, und auch die Anhebung des CPP auf über 105 mm Hg führte zu einer signifikanten Vergrößerung des Kontusionsvolumens. Diese klinischen und experimentellen Ergebnisse zeigen, dass sich das Outcome bei einem CPP unterhalb von 60-70 mm Hg signifikant verschlechtern kann. Eine Anhebung des CPP auf über 70 mm Hg führt zu keiner Verbesserung im Outcome, im Gegenteil, es kann zu negativen Effekten kommen.

Schlussfolgerung

Basierend auf den zurzeit vorhandenen klinischen und experimentellen Daten reicht ein CPP von 60-70 mm Hg aus, um eine adäquate Versorgung der meisten Patienten mit schweren SHT zu gewährleisten. Eine Anhebung des CPP auf über 70 mm Hg führt zu keiner Verbesserung im Outcome und kann sogar negative Auswirkungen haben.

Zu berücksichtigen bleibt jedoch die Heterogenität des Patientenkollektives mit schweren SHT, und dass die pathophysiologischen Abläufe individuell unterschiedlich sein können. Brauchen z.B. Patienten mit langjährigem arteriellen Hypertonus einen höheren CPP als Normotoniker? Variiert der adäquate CPP in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Hirnschädigung oder dem Therapiezeitpunkt nach Trauma? Die pathophysiologischen Abläufe bei diffuser Hirnschädigung unterscheiden sich von denen bei fokaler Schädigung. Der in den ersten Stunden nach Trauma als ausreichend angesehene CPP kann 2-3 Tage später vielleicht nicht mehr ausreichend sein oder umgekehrt. Bestehen Unterschiede in der CPP-Therapie bei jungen und alten Patienten? Bei Kindern wird z.B. ein CPP von 40 mm Hg von mehreren Autoren bereits als adäquat angesehen [211].

Zur Klärung dieser wichtigen Fragen sind weitere randomisierte klinische und experimentelle Untersuchungen notwendig.

5. Zusammenfassung

Die sekundäre Zunahme von Kontusion und Hirnödemen, die wichtige Faktoren für die Mortalität und Morbidität Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten darstellen, wird entscheidend durch den posttraumatischen zerebralen Perfusionsdruck bzw. zerebralen Blutfluss bestimmt. Die Höhe des optimalen zerebralen Perfusionsdruckes nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma wird kontrovers diskutiert. Während im sogenannten Lund-Konzept ein niedriger Perfusionsdruck angestrebt und die Gabe von Katecholaminen aufgrund potentieller zerebraler vasokonstringierender und weiterer Nebeneffekte vermieden wird, befürwortet das CPP-Konzept nach Rosner eine Anhebung des zerebralen Perfusionsdruckes, wenn notwendig unter intravenöser Gabe von Katecholaminen.

Vor diesem Hintergrund galt es, in einem experimentellen Schädel-Hirn-Trauma-Modell der Ratte (Controlled Cortical Impact Injury) den Bereich des optimalen zerebralen Perfusionsdruckes nach traumatischer Hirnkontusion zu ermitteln und den Effekt von Katecholaminen auf den posttraumatischen zerebralen Blutfluss und die Entwicklung des sekundären Hirnschadens zu untersuchen.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. In der Akutphase nach Hirnkontusion liegt der Bereich des zerebralen Perfusionsdruckes, welcher die Entwicklung des Kontusionsvolumens nicht negativ beeinflusst, zwischen 70 und 105 mm Hg. Eine Senkung des Perfusionsdruckes unterhalb bzw. Anhebung oberhalb dieser Schwellenwerte vergrößert das Kontusionsvolumen.
2. Der posttraumatisch erniedrigte zerebrale Blutfluss wurde parallel zur Dopamin- und Noradrenalin-induzierten Blutdruckerhöhung sowohl im traumatisierten als auch im perikontusionellen Gewebe angehoben. Die durch Anhebung des zerebralen Perfusionsdruckes auf über 70 mm Hg induzierte Verbesserung des posttraumatischen zerebralen Blutflusses bewirkte jedoch keine Reduzierung der Hirnschwellung oder Verminderung der Glutamat- oder Hypoxanthinspiegel im Liquor.

3. Für eine Katecholamin-induzierte zerebrale Vasokonstriktion nach kortikaler Kontusion gibt es keinen Anhalt. Die Steigerung des posttraumatischen zerebralen Blutflusses war signifikant höher unter intravenöser Gabe von Noradrenalin im Vergleich zu Dopamin trotz gleichen Blut- und zerebralen Perfusionsdruckes. Der gefundene Unterschied in der CBF-Steigerung kann durch die unterschiedlichen Effekte von Noradrenalin und Dopamin auf die Freisetzung von Transmittern und Mediatoren erklärt werden, da es nur unter Noradrenalin zu einem Anstieg im perikontusionellen extrazellulären Glutamat kam. Die höhere Steigerung des Blutflusses kann nicht erklärt werden durch Unterschiede in der neuronalen Aktivität, da die Veränderung der EEG-Aktivität in beiden Gruppen ähnlich war. Die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems als wichtiger Faktor des Sekundärschadens wurde trotz unterschiedlicher Effekte nicht beeinflusst.

4. Die Anhebung des Blutdruckes mittels intravenöser Infusion von Noradrenalin führt sowohl in der Frühphase als auch in der Spätphase nach Trauma (4 Stunden bzw. 24 Stunden nach kortikaler Kontusion) zu einem signifikanten Anstieg im kortikalen perikontusionellen Blutfluss und in der Hirngewebe-Oxygenierung. Zu beiden Zeitpunkten ergab sich kein Anhalt für eine Noradrenalin-induzierte Minderung des posttraumatischen CBF durch Vasokonstriktion in den kortikalen und subkortikalen Hirnregionen. Die Verbesserung der Perfusion und Gewebe-Oxygenierung zum frühen und späten Zeitpunkt nach Trauma beeinflusste die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems nicht.

Schlussfolgerung

Um die Entwicklung des sekundären Hirnschadens nach kortikaler Kontusion zu minimieren, sollte der CPP nach traumatischem Hirnschaden nicht unterhalb 70 mm Hg liegen. Eine Anhebung des CPP auf über 70 mm Hg ist nicht notwendig und könnte unter Umständen sogar zu einer Verschlechterung des klinischen Outcomes nach Schädel-Hirn-Trauma führen. Wenn notwendig, kann sowohl in der Früh- als auch Spätphase nach Trauma der zerebrale Perfusionsdruck mittels intravenöser Gabe von Katecholaminen angehoben werden. Eine Minderung des posttraumatischen CBF durch eine Katecholamin-induzierte zerebrale Vasokonstriktion ist nicht zu erwarten. Da es unter Noradrenalininfusion zu einem

Anstieg im perikontusionellen extrazellulären Glutamat kommen kann, sollte Dopamin zur Blutdruckerhebung bevorzugt verwendet werden.

6. Literatur

- [1] Unterberg, A.W. (1999): Hirnödeme und intrakranielle Drucksteigerung, Piek, J. und Unterberg, A., Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin Seite 201-224, Zuckerschwerdt Verlag.
- [2] Miller, J. D. (1985): Head injury and brain ischaemia - implications for therapy, Br J Anaesth 57 [1], Seite 120-130.
- [3] Jenkins, L. W.; Moszynski, K.; Lyeth, B. G.; Lewelt, W.; DeWitt, D. S.; Allen, A.; Dixon, C. E.; Povlishock, J. T.; Majewski, T. J.; Clifton, G. L. und et al. (1989): Increased vulnerability of the mildly traumatized rat brain to cerebral ischemia: the use of controlled secondary ischemia as a research tool to identify common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury, Brain Res 477 [1-2], Seite 211-224.
- [4] Miller, J. D.; Butterworth, J. F.; Gudeman, S. K.; Faulkner, J. E.; Choi, S. C.; Selhorst, J. B.; Harbison, J. W.; Lutz, H. A.; Young, H. F. und Becker, D. P. (1981): Further experience in the management of severe head injury, J Neurosurg 54 [3], Seite 289-299.
- [5] Marmarou, A.; Bullock, R.M.; Young, H.F.; Eisenberg, H.M. und Marshall, L. (1994): The contribution of raised ICP and hypotension to reduced cerebral perfusion pressure in severe brain injury., Nagai, H.; Kamiya, K. und Ishii, S., Intracranial Pressure IX Seite 302-304, Springer -Verlag, Berlin.
- [6] Schmoker, J. D.; Zhuang, J. und Shackford, S. R. (1992): Hemorrhagic hypotension after brain injury causes an early and sustained reduction in cerebral oxygen delivery despite normalization of systemic oxygen delivery, J Trauma 32 [6], Seite 714-720.
- [7] Chesnut, R. M.; Marshall, L. F.; Klauber, M. R.; Blunt, B. A.; Baldwin, N.; Eisenberg, H. M.; Jane, J. A.; Marmarou, A. und Foulkes, M. A. (1993): The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury, J Trauma 34 [2], Seite 216-22.

- [8] Grande, P. O. und Nordstrom, C.-H. (1998): Treatment of increased ICP in severe head-injured patients., von Wild, K.R.H., Pathophysiological Principles and Controversies in Neurointensive Care Seite 123-128, Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, New York.
- [9] Ishige, N.; Pitts, L. H.; Berry, I.; Nishimura, M. C. und James, T. L. (1988): The effects of hypovolemic hypotension on high-energy phosphate metabolism of traumatized brain in rats, J Neurosurg 68 [1], Seite 129-136.
- [10] Rosner, M. J.; Rosner, S. D. und Johnson, A. H. (1995): Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results, J Neurosurg 83 [6], Seite 949-62.
- [11] Tsuji, O.; Marmarou, A. und Bullock, R.M. (1994): Microdialysis detection of electrolytes and amino acids changes following head impact acceleration injury coupled with secondary insult, Nagai, H.; Kamiya, K. und Ishii, S., Intracranial Pressure IX Seite 268-270, Springer -Verlag, Berlin.
- [12] Grande, P.O. (2000): Pathophysiology of brain insult. Therapeutic implications with the Lund Concept., Schweiz Med Wochenschr 130, Seite 1538-43.
- [13] Asgeirsson, B.; Grande, P-O. und Nordström, C-H. (1995): The Lund concept of post traumatic brain edema therapy, Acta Anaesth Scand 39, Seite 112-114.
- [14] Asgeirsson, B.; Grande, P. O. und Nordstrom, C. H. (1994): A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation, Intensive Care Med 20 [4], Seite 260-267.
- [15] Grande, P. O.; Asgeirsson, B. und Nordstrom, C. H. (1997): Physiologic principles for volume regulation of a tissue enclosed in a rigid shell with application to the injured brain, J Trauma (Suppl) 42 [5 Suppl], Seite 23-31.
- [16] Eker, C.; Asgeirsson, B.; Grande, P. O.; Schalen, W. und Nordstrom, C. H. (1998): Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation, Crit Care Med 26 [11], Seite 1881-1886.

- [17] Naredi, S.; Olivecrona, M.; Lindgren, C.; Ostlund, A.L.; Grande, P.O. und Koskinen, L.O. (2001): An outcome study of severe traumatic head injury using the "Lund therapy" with low-dose prostacyclin., *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 45, Seite 402-6.
- [18] Nordstrom, C.-H. und Grande, P.-O. (1998): The "Lund Concept" in neurointensive care., von Wild, K.R.H., *Pathophysiological Principles and Controversies in Neurointensive Care* Seite 67-74, Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, New York.
- [19] Rosner, M. J. (1995): Introduction to cerebral perfusion pressure management, *Neurosurg Clin N Am* 6 [4], Seite 761-73.
- [20] Marion, D. W.; Penrod, L. E.; Kelsey, S. F.; Obrist, W. D.; Kochanek, P. M.; Palmer, A. M.; Wisniewski, S. R. und DeKosky, S. T. (1997): Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia, *N Engl J Med* 336 [8], Seite 540-6.
- [21] McGraw, C.P. (1989): A cerebral perfusion pressure greater than 80 mmHg is more beneficial, Hoff, JT und Betz, AL, *Intracranial Pressure VII* Seite 839-841, Springer -Verlag, Berlin.
- [22] Naredi, S.; Eden, E.; Zall, S.; Stephensen, H. und Rydenhag, B. (1998): A standardized neurosurgical neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: clinical results, *Intensive Care Med* 24 [5], Seite 446-51.
- [23] Robertson, C. S.; Valadka, A. B.; Hannay, H. J.; Contant, C. F.; Gopinath, S. P.; Cormio, M.; Uzura, M. und Grossman, R. G. (1999): Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury, *Crit Care Med* 27 [10], Seite 2086-95.
- [24] The Brain Trauma Foundation; The American Association of Neurological Surgeons und The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000): Guidelines for cerebral perfusion pressure, *J Neurotrauma* 17, Seite 507-511.

- [25] Maas, A. I.; Dearden, M.; Teasdale, G. M.; Braakman, R.; Cohadon, F.; Iannotti, F.; Karimi, A.; Lapierre, F.; Murray, G.; Ohman, J.; Persson, L.; Servadei, F.; Stocchetti, N. und Unterberg, A. (1997): EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium, Acta Neurochir Wien 139 [4], Seite 286-94.
- [26] Dixon, C. E.; Clifton, G. L.; Lighthall, J. W.; Yaghmai, A. A. und Hayes, R. L. (1991): A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat, J Neurosci Methods 39 [3], Seite 253-262.
- [27] Miller, J. D. und Becker, D. P. (1982): Secondary insults to the injured brain, J R Coll Surg Edinb 27 [5], Seite 292-298.
- [28] McIntosh, T. K. (1994): Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: therapeutic implications, Cerebrovasc Brain Metab Rev 6 [2], Seite 109-62.
- [29] McIntosh, T. K.; Smith, D. H.; Meaney, D. F.; Kotapka, M. J.; Gennarelli, T. A. und Graham, D. I. (1996): Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms, Lab Invest 74 [2], Seite 315-42.
- [30] Gelmers, H. J.; Krämer, G.; Hacke, W. und Hennerici, M. (1989): Zerebrale Ischämie, Springer-Verlag.
- [31] Zwieneberg, M. und Muizelaar, J. P. (2001): Cerebral perfusion and blood flow in neurotrauma, Neurol Res 23, Seite 167-174.
- [32] Harper, S. L.; Bohlen, H. G. und Rubin, M. J. (1984): Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats, Am J Physiol 246 [1 Pt 2], Seite H17-24.
- [33] Golding, E. M. (2002): Sequelae following traumatic brain injury. The cerebrovascular perspective, Brain Res Rev 38 [3], Seite 377-88.
- [34] Gutterman, D. D. (1999): Adventitia-dependent influences on vascular function, Am J Physiol 277 [4 Pt 2], Seite H1265-72.

- [35] Brian, J. E., Jr.; Faraci, F. M. und Heistad, D. D. (1996): Recent insights into the regulation of cerebral circulation, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23 [6-7], Seite 449-57.
- [36] Elliott, S. J.; Lacey, D. J.; Chilian, W. M. und Brzezinska, A. K. (1998): Peroxynitrite is a contractile agonist of cerebral artery smooth muscle cells, *Am J Physiol* 275 [5 Pt 2], Seite H1585-91.
- [37] Rosenblum, W. I. (1987): Hydroxyl radical mediates the endothelium-dependent relaxation produced by bradykinin in mouse cerebral arterioles, *Circ Res* 61 [4], Seite 601-3.
- [38] Golding, E. M.; You, J.; Robertson, C. S. und Bryan, R. M., Jr. (2001): Potentiated endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilations in cerebral arteries following mild head injury, *J Neurotrauma* 18 [7], Seite 691-7.
- [39] Golding, E. M.; Marrelli, S. P.; You, J. und Bryan, R. M., Jr. (2002): Endothelium-derived hyperpolarizing factor in the brain: a new regulator of cerebral blood flow?, *Stroke* 33 [3], Seite 661-3.
- [40] Kuschinsky, W. und Wahl, M. (1978): Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance, *Physiol Reviews* 58, Seite 656-89.
- [41] Villringer, A. und Dirnagl, U. (1995): Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging, *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7 [3], Seite 240-76.
- [42] Wahl, M. und Schilling, L. (1993): Regulation of cerebral blood flow--a brief review, *Acta Neurochir Suppl Wien* 59, Seite 3-10.
- [43] Golding, E. M.; Robertson, C. S. und Bryan, R. M., Jr. (1998): Comparison of the myogenic response in rat cerebral arteries of different calibers, *Brain Res* 785 [2], Seite 293-8.
- [44] Kontos, H. A.; Wei, E. P.; Navari, R. M.; Levasseur, J. E.; Rosenblum, W. I. und Patterson, J. L., Jr. (1978): Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension, *Am J Physiol* 234 [4], Seite H371-83.

- [45] Johnson, P. C. (1986): Autoregulation of blood flow, *Circ Res* 59 [5], Seite 483-95.
- [46] Paulson, O. B.; Strandgaard, S. und Edvinsson, L. (1990): Cerebral autoregulation, *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2 [2], Seite 161-192.
- [47] Johansson, B. (1989): Myogenic tone and reactivity: definitions based on muscle physiology, *J Hypertens Suppl* 7 [4], Seite S5-8; discussion S9.
- [48] Bayliss, W.M. (1902): On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure, *J Physiol* 28, Seite 220-31.
- [49] McCarron, J. G.; Crichton, C. A.; Langton, P. D.; MacKenzie, A. und Smith, G. L. (1997): Myogenic contraction by modulation of voltage-dependent calcium currents in isolated rat cerebral arteries, *J Physiol* 498 [Pt 2], Seite 371-9.
- [50] Bouma, G. J.; Muizelaar, J. P.; Bandow, K. und Marmarou, A. (1992): Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: Relationship with cerebral blood flow, *J Neurosurg* 77, Seite 15-19.
- [51] Gobiet, W.; Grote, W. und Bock, W. J. (1975): The relation between intracranial pressure, mean arterial pressure and cerebral blood flow in patients with severe head injury, *Acta Neurochir Wien* 32 [1-2], Seite 13-24.
- [52] Kelly, D. F.; Kordestani, R. K.; Martin, N. A.; Nguyen, T.; Hovda, D. A.; Bergsneider, M.; McArthur, D. L. und Becker, D. P. (1996): Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome, *J Neurosurg* 85 [5], Seite 762-71.
- [53] Marion, D. W.; Darby, J. und Yonas, H. (1991): Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries, *J Neurosurg* 74 [3], Seite 407-14.
- [54] Robertson, C. S.; Contant, C. F.; Gokaslan, Z. L.; Narayan, R. K. und Grossman, R. G. (1992): Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 [7], Seite 594-603.

- [55] Martin, N. A.; Patwardhan, R. V.; Alexander, M. J.; Africk, C. Z.; Lee, J. H.; Shalmon, E.; Hovda, D. A. und Becker, D. P. (1997): Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm, *J Neurosurg* 87 [1], Seite 9-19.
- [56] Kochanek, P. M.; Marion, D. W.; Zhang, W.; Schiding, J. K.; White, M.; Palmer, A. M.; Clark, R. S.; O'Malley, M. E.; Styren, S. D.; Ho, C. und et al. (1995): Severe controlled cortical impact in rats: assessment of cerebral edema, blood flow, and contusion volume, *J Neurotrauma* 12 [6], Seite 1015-25.
- [57] Bryan, R. M., Jr.; Cherian, L. und Robertson, C. (1995): Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats, *Anesth Analg* 80 [4], Seite 687-95.
- [58] Thomale, U. W.; Kroppenstedt, S. N.; Beyer, T. F.; Schaser, K. D.; Unterberg, A. W. und Stover, J. F. (2002): Temporal profile of cortical perfusion and microcirculation after controlled cortical impact injury in rats., *J Neurotrauma* 19 [4], Seite 403-413.
- [59] Yamakami, I. und McIntosh, T. K. (1991): Alterations in regional cerebral blood flow following brain injury in the rat, *J Cereb Blood Flow Metab* 11 [4], Seite 655-60.
- [60] von Oettingen, G.; Bergholdt, B.; Gyldenstedt, C. und Astrup, J. (2002): Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions, *Neurosurgery* 50, Seite 781-788.
- [61] Shiina, G.; Onuma, T.; Kameyama, M.; Shimosegawa, Y.; Ishii, K.; Shirane, R. und Yoshimoto, T. (1998): Sequential assessment of cerebral blood flow in diffuse brain injury by ^{123}I -Iodoamphetamine single-photon emission CT, *AJNR* 19, Seite 297-302.
- [62] Ito, J.; Marmarou, A.; Barzo, P.; Fatouros, P. und Corwin, F. (1996): Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury, *J Neurosurg* 84, Seite 97-103.

- [63] McLaughlin, M. R. und Marion, D. W. (1996): Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions, *J Neurosurg* 87, Seite 871-876.
- [64] Forbes, M. L.; Hendrich, K. S.; Kochanek, P. M.; Williams, D. S.; Schiding, J. K.; Wisniewski, S. R.; Kelsey, S. F.; DeKosky, S. T.; Graham, S. H.; Marion, D. W. und Ho, C. (1997): Assessment of cerebral blood flow and CO₂ reactivity after controlled cortical impact by perfusion magnetic resonance imaging using arterial spin-labeling in rats, *J Cereb Blood Flow Metab* 17 [8], Seite 865-74.
- [65] Kroppenstedt, S.-N.; Stover, J.F. und Unterberg, A.W. (2000): Effects of dopamine on posttraumatic cerebral blood flow, brain edema, and cerebrospinal fluid glutamate and hypoxanthine concentrations., *Crit Care Med* 28, Seite 3792-8.
- [66] Goodman, J. C.; Cherian, L.; Bryan, R. M., Jr.; Robertson, C. S.; Cherian, L.; Robertson, C. S.; Contant, C. F., Jr. und Bryan, R. M., Jr. (1994): Lateral cortical impact injury in rats: pathologic effects of varying cortical compression and impact velocity
Lateral cortical impact injury in rats: cerebrovascular effects of varying depth of cortical deformation and impact velocity, *J Neurotrauma* 11 [5], Seite 587-97.
- [67] Cherian, L.; Robertson, C. S.; Contant, C. F., Jr. und Bryan, R. M., Jr. (1994): Lateral cortical impact injury in rats: cerebrovascular effects of varying depth of cortical deformation and impact velocity, *J Neurotrauma* 11 [5], Seite 573-85.
- [68] Thomale, U. W.; Schaser, K. D.; Unterberg, A. W. und Stover, J. F. (2001): Visualization of rat pial microcirculation using the novel orthogonal polarized spectral (OPS) imaging after brain injury, *J Neurosci Methods* 108 [1], Seite 85-90.
- [69] Assaf, Y.; Holokovsky, A.; Berman, E.; Shapira, Y.; Shohami, E. und Cohen, Y. (1999): Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging following closed head injury in rats, *J Neurotrauma* 16 [12], Seite 1165-76.

- [70] Kelly, D. F.; Martin, N. A.; Kordestani, R.; Counelis, G.; Hovda, D. A.; Bergsneider, M.; McBride, D. Q.; Shalmon, E.; Herman, D. und Becker, D. P. (1997): Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury, *J Neurosurg* 86 [4], Seite 633-41.
- [71] Becker, D.P. (1989): Common themes in head injury, Becker, D.P. und Gudeman, S.K., *Textbook of head injury* Seite 1-22, W.B. Saunders, Philadelphia.
- [72] Luerssen, T. G.; Klauber, M. R. und Marshall, L. F. (1988): Outcome from head injury related to patient's age. A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury, *J Neurosurg* 68 [3], Seite 409-16.
- [73] Mascia, L.; Andrews, P. J.; McKeating, E. G.; Souter, M. J.; Merrick, M. V. und Piper, I. R. (2000): Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: the role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management, *Intensive Care Med* 26 [2], Seite 202-5.
- [74] Muizelaar, J. P.; Ward, J. D.; Marmarou, A.; Newlon, P. G. und Wachi, A. (1989): Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 2: Autoregulation, *J Neurosurg* 71 [1], Seite 72-6.
- [75] Prat, R.; Markiv, V.; Dujovny, M. und Misra, M. (1997): Evaluation of cerebral autoregulation following diffuse brain injury in rats, *Neurol Res* 19 [4], Seite 393-402.
- [76] Strebel, S.; Lam, A. M.; Matta, B. F. und Newell, D. W. (1997): Impaired cerebral autoregulation after mild brain injury, *Surg Neurol* 47, Seite 128-131.
- [77] Lewelt, W.; Jenkins, L. W. und Miller, J. D. (1980): Autoregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain, *J Neurosurg* 53 [4], Seite 500-11.
- [78] Golding, E.M.; Robertson, C.S. und Bryan, R.M. Jr (1999): The consequences of traumatic brain injury on cerebral blood flow and autoregulation: a review., *Clin Exp Hypertens* 21 [4], Seite 299-332.

- [79] Czosnyka, M.; Smielewski, P.; Kirkpatrick, P.; Menon, D. K. und Pickard, J. D. (1996): Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients, *Stroke* 27 [10], Seite 1829-34.
- [80] Zhuang, J.; Schmoker, J. D.; Shackford, S. R. und Pietropaoli, J. A. (1992): Focal brain injury results in severe cerebral ischemia despite maintenance of cerebral perfusion pressure, *J Trauma* 33 [1], Seite 83-8.
- [81] Dietrich, W. D.; Alonso, O.; Busto, R.; Prado, R.; Dewanjee, S.; Dewanjee, M. K. und Ginsberg, M. D. (1996): Widespread hemodynamic depression and focal platelet accumulation after fluid percussion brain injury: a double-label autoradiographic study in rats, *J Cereb Blood Flow Metab* 16 [3], Seite 481-9.
- [82] Chesnut, R. M.; Marshall, S. B.; Piek, J.; Blunt, B. A.; Klauber, M. R. und Marshall, L. F. (1993): Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank, *Acta Neurochir (Suppl)* 59, Seite 121-125.
- [83] Hoffman, S. W.; Rzigalinski, B. A.; Willoughby, K. A. und Ellis, E. F. (2000): Astrocytes generate isoprostanes in response to trauma or oxygen radicals, *J Neurotrauma* 17 [5], Seite 415-20.
- [84] De Witt, D. S.; Kong, D. L.; Lyeth, B. G.; Jenkins, L. W.; Hayes, R. L.; Wooten, E. D. und Prough, D. S. (1988): Experimental traumatic brain injury elevates brain prostaglandin E2 and thromboxane B2 levels in rats, *J Neurotrauma* 5 [4], Seite 303-13.
- [85] Busto, R.; Dietrich, W. D.; Globus, M. Y.; Alonso, O. und Ginsberg, M. D. (1997): Extracellular release of serotonin following fluid-percussion brain injury in rats, *J Neurotrauma* 14 [1], Seite 35-42.
- [86] Okiyama, K.; Rosenkrantz, T. S.; Smith, D. H.; Gennarelli, T. A. und McIntosh, T. K. (1994): (S)-emopamil attenuates acute reduction in regional cerebral blood flow following experimental brain injury, *J Neurotrauma* 11 [1], Seite 83-95.

- [87] Armstead, W. M. (1996): Role of endothelin in pial artery vasoconstriction and altered responses to vasopressin after brain injury, *J Neurosurg* 85 [5], Seite 901-7.
- [88] Macrae, I. M.; Robinson, M. J.; Graham, D. I.; Reid, J. L. und McCulloch, J. (1993): Endothelin-1-induced reductions in cerebral blood flow: dose dependency, time course, and neuropathological consequences, *J Cereb Blood Flow Metab* 13 [2], Seite 276-84.
- [89] Kontos, H. A. und Wei, E. P. (1986): Superoxide production in experimental brain injury, *J Neurosurg* 64 [5], Seite 803-7.
- [90] Cherian, L.; Chacko, G.; Goodman, J. C. und Robertson, C. S. (1999): Cerebral hemodynamic effects of phenylephrine and L-arginine after cortical impact injury, *Crit Care Med* 27 [11], Seite 2512-7.
- [91] Kimura, M.; Dietrich, H. H. und Dacey, R. G., Jr. (1994): Nitric oxide regulates cerebral arteriolar tone in rats, *Stroke* 25 [11], Seite 2227-33.
- [92] Pelligrino, D. A.; Koenig, H. M. und Albrecht, R. F. (1993): Nitric oxide synthesis and regional cerebral blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in the rat, *J Cereb Blood Flow Metab* 13 [1], Seite 80-7.
- [93] Tanaka, K.; Gotoh, F.; Gomi, S.; Takashima, S.; Mihara, B.; Shirai, T.; Nogawa, S. und Nagata, E. (1991): Inhibition of nitric oxide synthesis induces a significant reduction in local cerebral blood flow in the rat, *Neurosci Lett* 127 [1], Seite 129-32.
- [94] Passineau, M. J.; Zhao, W.; Busto, R.; Dietrich, W. D.; Alonso, O.; Loo, J. Y.; Bramlett, H. M. und Ginsberg, M. D. (2000): Chronic metabolic sequelae of traumatic brain injury: prolonged suppression of somatosensory activation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279 [3], Seite H924-31.
- [95] Nayak, A. K.; Mohanty, S.; Singh, R. K. und Chansouria, J. P. (1980): Plasma biogenic amines in head injury, *J-Neurol-Sci* 47 [2], Seite 211-9.

- [96] Clifton, G. L.; Robertson, C. S.; Kyper, K.; Taylor, A. A.; Dhekne, R. D. und Grossman, R. G. (1983): Cardiovascular response to severe head injury, J-Neurosurg 59 [3], Seite 447-54.
- [97] Rosner, M. J.; Newsome, H. H. und Becker, D. P. (1984): Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response, J-Neurosurg 61 [1], Seite 76-86.
- [98] McIntosh, T. K.; Yu, T. und Gennarelli, T. A. (1994): Alterations in regional brain catecholamine concentrations after experimental brain injury in the rat, J-Neurochem 63 [4], Seite 1426-33.
- [99] Hamill, R. W.; Woolf, P. D.; McDonald, J. V.; Lee, L. A. und Kelly, M. (1987): Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury, Ann-Neurol 21 [5], Seite 438-43.
- [100] Woolf, P. D.; Hamill, R. W.; Lee, L. A.; Cox, C. und McDonald, J. V. (1987): The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury, J-Neurosurg 66 [6], Seite 875-82.
- [101] Weiss, H. R. und Buchweitz Milton, E. (1988): Role of alpha-adrenoceptors in the control of the cerebral blood flow response to hypoxia, Eur-J-Pharmacol 148 [1], Seite 107-13.
- [102] Kogure, K.; Scheinberg, P.; Kishikawa, H.; Utsunomiya, Y. und Busto, R. (1979): Adrenergic control of cerebral blood flow and energy metabolism in the rat, Stroke 10 [2], Seite 179-84.
- [103] Vajramani, G. V.; Chandramouli, B. A.; Jayakumar, P. N. und Kolluri, S. (1999): Evaluation of posttraumatic vasospasm, hyperaemia, and autoregulation by transcranial colour-coded duplex sonography, Br J Neurosurg 13, Seite 468-473.
- [104] Bergsneider, M.; Hovda, D. A.; Shalmon, E.; Kelly, D. F.; Vaspa, P. M.; Martin, N. A.; Phelps, M. E.; McArthur, D. L.; Caron, M. J.; Kraus, J. F. und Becker, D. P. (1997): Cerebral hyperglycoysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study,, J Neurosurg 86, Seite 241-51.

- [105]Nariai, T.; Suzuki, R. ; Ohta, Y.; Ohno, K. und Hirakawa, K. (2001): Focal cerebral hyperemia in postconcussive amnesia, *J Neurotrauma* 18, Seite 1323-1332.
- [106]De Salles, A. A.; Muizelaar, J. P. und Young, H. F. (1987): Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients, *Neurosurgery* 21, Seite 45-50.
- [107]Kroppenstedt, S. N.; Kern, M.; Thomale, U. W.; Schneider, G. H.; Lanksch, W. R. und Unterberg, A. W. (1999): Effect of cerebral perfusion pressure on contusion volume following impact injury, *J Neurosurg* 90 [3], Seite 520-6.
- [108]Davis, K. L.; Jenkins, L. W.; DeWitt, D. S. und Prough, D. S. (1998): Mild traumatic brain injury does not modify the cerebral blood flow profile of secondary forebrain ischemia in Wistar rats, *J Neurotrauma* 15 [8], Seite 615-25.
- [109]Dirnagl, U.; Thoren, P.; Villringer, A.; Sixt, G.; Them, A. und Einhaupl, K. M. (1993): Global forebrain ischaemia in the rat: controlled reduction of cerebral blood flow by hypobaric hypotension and two-vessel occlusion, *Neurol Res* 15 [2], Seite 128-130.
- [110]Heimann, A.; Kroppenstedt, S.; Ulrich, P. und Kempfski, O. S. (1994): Cerebral blood flow autoregulation during hypobaric hypotension assessed by laser Doppler scanning, *J Cereb Blood Flow Metab* 14 [6], Seite 1100-1105.
- [111]Asgeirsson, B.; Grande, P. O.; Nordstrom, C. H.; Berntman, L.; Messeter, K. und Ryding, E. (1995): Effects of hypotensive treatment with alpha 2-agonist and beta 1- antagonist on cerebral haemodynamics in severely head injured patients, *Acta Anaesthesiol Scand* 39 [3], Seite 347-51.
- [112]Nilsson, P.; Gazelius, B.; Carlson, H. und Hillered, L. (1996): Continuous measurement of changes in regional cerebral blood flow following cortical compression contusion trauma in the rat, *J Neurotrauma* 13 [4], Seite 201-217.

- [113]Cherian, L.; Robertson, C. S. und Goodman, J. C. (1996): Secondary insults increase injury after controlled cortical impact in rats, *J Neurotrauma* 13 [7], Seite 371-383.
- [114]De Witt, D. S.; Prough, D. S.; Taylor, C. L. und Whitley, J. M. (1992): Reduced cerebral blood flow, oxygen delivery, and electroencephalographic activity after traumatic brain injury and mild hemorrhage in cats, *J Neurosurg* 76 [5], Seite 812-821.
- [115]Gopinath, S. P.; Robertson, C. S.; Contant, C. F.; Hayes, C.; Feldman, Z.; Narayan, R. K. und Grossman, R. G. (1994): Jugular venous desaturation and outcome after head injury, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 [6], Seite 717-723.
- [116]Sheinberg, M.; Kanter, M. J.; Robertson, C. S.; Contant, C. F.; Narayan, R. K. und Grossman, R. G. (1992): Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients, *J Neurosurg* 76 [2], Seite 212-217.
- [117]Unterberg, A. W.; Stroop, R.; Thomale, U.-W.; Kiening, K. L.; Päuser, S. und Vollmann, W. (1997): Characterization of brain edema following controlled cortical impact injury in rats, *Acta Neurochir (Suppl)* 70, Seite 106-108.
- [118]Kroppenstedt, S.-N.; Schneider, G.-H.; Thomale, U.-W. und Unterberg, A.W. (1998): Protective effects of aptiganel HCl (Cerestat) following controlled cortical impact injury in the rat, *J Neurotrauma* 15 [3], Seite 191-197.
- [119]Altura, B. M.; Gebrewold, A. und Lassoff, S. (1980): Biphasic responsiveness of rat pial arterioles to dopamine: direct observations on the microcirculation, *Br J Pharmacol* 69 [4], Seite 543-544.
- [120]Chan, K. H.; Dearden, N. M.; Miller, J. D.; Andrews, P. J. und Midgley, S. (1993): Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury, *Neurosurgery* 32 [4], Seite 547-552.
- [121]Kiening, K.L.; Unterberg, A.W.; Bardt, T.F.; Schneider, GH. und Lanksch, W.R. (1996): Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular oxygenation saturation, *J Neurosurgery* 85, Seite 751-757.

- [122] Mendelow, A.D.; Allcutt, D.A.; Chambers, I.R.; Jenkins, A. und Crawford, P.J. (1993): Intracranial and perfusion pressure monitoring in the head injured patient: which index?, Avezaat, C.J.J.; van Eijndhoven, J.H.M und Maas, AIR, Intracranial Pressure VIII Seite 544-548, Springer -Verlag, Berlin.
- [123] Bouma, G. J.; Muizelaar, J. P.; Stringer, W. A.; Choi, S. C.; Fatouros, P. und Young, H. F. (1992): Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography, J Neurosurg 77 [3], Seite 360-8.
- [124] De Witt, D. S.; Jenkins, L. W. und Prough, D. S. (1995): Enhanced vulnerability to secondary ischemic insults after experimental traumatic brain injury, New Horiz 3 [3], Seite 376-83.
- [125] Kroppenstedt, S. N.; Stroop, R.; Kern, M.; Thomale, U. W.; Schneider, G. H. und Unterberg, A. W. (1999): Lubeluzole following traumatic brain injury in the rat, J Neurotrauma 16 [7], Seite 629-37.
- [126] von Essen, C.; Zervas, N. T.; Brown, D. R.; Koltun, W. A. und Pickren, K. S. (1980): Local cerebral blood flow in the dog during intravenous infusion of dopamine, Surg Neurol 13 [3], Seite 181-8.
- [127] von Essen, C.; Kistler, J. P.; Lees, R. S. und Zervas, N. T. (1981): Cerebral blood flow and intracranial pressure in the dog during intravenous infusion of nitroglycerin alone and in combination with dopamine, Stroke 12 [3], Seite 331-8.
- [128] Nilsson, P.; Hillered, L.; Ponten, U. und Ungerstedt, U. (1990): Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats, J Cereb Blood Flow Metab 10 [5], Seite 631-7.
- [129] Shimada, N.; Graf, R.; Rosner, G. und Heiss, W. D. (1993): Ischemia-induced accumulation of extracellular amino acids in cerebral cortex, white matter, and cerebrospinal fluid, J Neurochem 60 [1], Seite 66-71.

- [130] Stover, J. F.; Morganti-Kosmann, M. C.; Lenzlinger, P. M.; Stocker, R.; Kempfski, O. S. und Kossmann, T. (1999): Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients, *J Neurotrauma* 16 [2], Seite 135-42.
- [131] Obrenovitch, T. P. und Urenjak, J. (1997): Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy, *Prog Neurobiol* 51 [1], Seite 39-87.
- [132] Harkness, R. A. (1988): Hypoxanthine, xanthine and uridine in body fluids, indicators of ATP depletion, *J Chromatogr* 429, Seite 255-78.
- [133] Kroppenstedt, S.; Ulrich, P.; Heimann, A. und Kempfski, O. (2000): Significance of resting and stimulated cerebral blood flow for predicting the risk of hemodynamic cerebral ischemia in a model of chronic hemodynamic insufficiency, *Neurosurgery* 46 [5], Seite 1204-10.
- [134] Kempfski, O.; Heimann, A. und Strecker, U. (1995): On the number of measurements necessary to assess regional cerebral blood flow by local laser Doppler recordings: a simulation study with data from 45 rabbits, *Int-J-Microcirc-Clin-Exp* 15 [1], Seite 37-42.
- [135] Maeda, T.; Katayama, Y.; Kawamata, T.; Aoyama, N. und Mori, T. (1997): Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor, *Acta Neurochir Suppl Wien* 70, Seite 102-5.
- [136] Armstead, W. M. (1999): Endothelin-1 contributes to normocapnic hyperoxic pial artery vasoconstriction, *Brain Res* 842 [1], Seite 252-5.
- [137] De Witt, D. S.; Smith, T. G.; Deyo, D. J.; Miller, K. R.; Uchida, T. und Prough, D. S. (1997): L-arginine and superoxide dismutase prevent or reverse cerebral hypoperfusion after fluid-percussion traumatic brain injury, *J Neurotrauma* 14 [4], Seite 223-33.

- [138]Golding, E. M.; Steenberg, M. L.; Contant, C. F.; Krishnappa, I.; Robertson, C. S. und Bryan, R. M. (1999): Cerebrovascular reactivity to CO₂ and hypotension after mild cortical impact injury, *Am J Physiol* 277, Seite 1457-1466.
- [139]Hendrich, K. S.; Kochanek, P. M.; Williams, D. S.; Schiding, J. K.; Marion, D. W. und Ho, C. (1999): Early perfusion after controlled cortical impact in rats: Quantification by arterial spin-labeled MRI and the influence of spin-lattice relaxation time heterogeneity, *Magn Reson Med* 42 [4], Seite 673-681.
- [140]Palmer, A. M.; Marion, D. W.; Botscheller, M. L.; Swedlow, P. E.; Styren, S. D. und DeKosky, S. T. (1993): Traumatic brain injury-induced excitotoxicity assessed in a controlled cortical impact model, *J Neurochem* 61 [6], Seite 2015-24.
- [141]Baethmann, A.; Maier Hauff, K.; Schurer, L.; Lange, M.; Guggenbichler, C.; Vogt, W.; Jacob, K. und Kempfski, O. (1989): Release of glutamate and of free fatty acids in vasogenic brain edema, *J Neurosurg* 70 [4], Seite 578-91.
- [142]Hagberg, H.; Andersson, P.; Lacarewicz, J.; Jacobson, I.; Butcher, S. und Sandberg, M. (1987): Extracellular adenosine, inosine, hypoxanthine, and xanthine in relation to tissue nucleotides and purines in rat striatum during transient ischemia, *J Neurochem* 49 [1], Seite 227-31.
- [143]Zauner, A.; Bullock, R.; Kuta, A. J.; Woodward, J. und Young, H. F. (1996): Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury, *Acta Neurochir Suppl Wien* 67, Seite 40-4.
- [144]Baskaya, M. K.; Rao, A. M.; Dogan, A.; Donaldson, D. und Dempsey, R. J. (1997): The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats, *Neurosci Lett* 226 [1], Seite 33-6.
- [145]Noh, J. S.; Kim, E. Y.; Kang, J. S.; Kim, H. R.; Oh, Y. J. und Gwag, B. J. (1999): Neurotoxic and neuroprotective actions of catecholamines in cortical neurons, *Exp Neurol* 159 [1], Seite 217-24.

- [146] Garnett, E. S.; Firnau, G.; Nahmias, C.; Sood, S. und Belbeck, L. (1980): Blood-brain barrier transport and cerebral utilization of dopa in living monkeys, *Am J Physiol* 238 [5], Seite R318-27.
- [147] Talmor, D.; Roytblat, L.; Artru, A. A.; Yuri, O.; Koyfman, L.; Katchko, L. und Shapira, Y. (1998): Phenylephrine-induced hypertension does not improve outcome after closed head trauma in rats, *Anesth Analg* 87 [3], Seite 574-8.
- [148] von Essen, C. (1972): Effects of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine on the cerebral blood flow in the dog, *J Pharm Pharmac* 24, Seite 668.
- [149] Beaumont, A.; Hayasaki, K.; Marmarou, A.; Barzo, P.; Fatouros, P. und Corwin, F. (2001): Contrasting effects of dopamine therapy in experimental brain injury, *J Neurotrauma* 18 [12], Seite 1359-72.
- [150] Nemoto, E. M.; Klementavicius, R.; Melick, J. A. und Yonas, H. (1996): Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) during hypothermia in rats, *Anesth Analg* 83 [6], Seite 1262-7.
- [151] Berridge, C. W.; Bolen, S. J.; Manley, M. S. und Foote, S. L. (1996): Modulation of forebrain electroencephalographic activity in halothane-anesthetized rat via actions of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region, *J Neurosci* 16 [21], Seite 7010-20.
- [152] Koizumi, H.; Fujisawa, H.; Ito, H.; Maekawa, T.; Di, X. und Bullock, R. (1997): Effects of mild hypothermia on cerebral blood flow-independent changes in cortical extracellular levels of amino acids following contusion trauma in the rat, *Brain Res* 747 [2], Seite 304-12.
- [153] Law Tho, D.; Crepel, F. und Hirsch, J. C. (1993): Noradrenaline decreases transmission of NMDA- and non-NMDA-receptor mediated monosynaptic EPSPs in rat prefrontal neurons in vitro, *Eur J Neurosci* 5 [11], Seite 1494-500.
- [154] Dunn Meynell, A. A.; Hassanain, M. und Levin, B. E. (1998): Norepinephrine and traumatic brain injury: a possible role in post-traumatic edema, *Brain Res* 800 [2], Seite 245-52.

- [155] Prasad, M. R.; Tzigaret, C. M.; Smith, D.; Soares, H. und McIntosh, T. K. (1992): Decreased alpha 1-adrenergic receptors after experimental brain injury, *J Neurotrauma* 9 [3], Seite 269-79.
- [156] Boyeson, M. G. und Feeney, D. M. (1990): Intraventricular norepinephrine facilitates motor recovery following sensorimotor cortex injury, *Pharmacol Biochem Behav* 35 [3], Seite 497-501.
- [157] Kikuchi, K.; Nishino, K. und Ohyu, H. (2000): Increasing CNS norepinephrine levels by the precursor L-DOPS facilitates beam-walking recovery after sensorimotor cortex ablation in rats, *Brain Res* 860 [1-2], Seite 130-5.
- [158] Sutton, R. L. und Feeney, D. M. (1992): α -Noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat, *Restor Neurol Neurosci* 4, Seite 1-11.
- [159] Feeney, D. M. und Westerberg, V. S. (1990): Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma, *Can J Psychol* 44 [2], Seite 233-52.
- [160] Stibick, D. L. und Feeney, D. M. (2001): Enduring vulnerability to transient reinstatement of hemiplegia by prazosin after traumatic brain injury, *J Neurotrauma* 18 [3], Seite 303-12.
- [161] Sebban, C.; Zhang, X. Q.; Tesolin Decros, B.; Millan, M. J. und Spedding, M. (1999): Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission, *Br J Pharmacol* 128 [5], Seite 1045-54.
- [162] Basar, E.; Gonder, A.; Ozesmi, C. und Ungan, P. (1975): Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. I. Some computational methods for the analysis of electrical signals from the brain, *Biol Cybern* 20 [3-4], Seite 137-43.
- [163] Giri, B. K.; Krishnappa, I. K.; Bryan, R. M., Jr.; Robertson, C. und Watson, J. (2000): Regional cerebral blood flow after cortical impact injury complicated by a secondary insult in rats, *Stroke* 31 [4], Seite 961-7.

- [164] Stover, J. F.; Kroppenstedt, S. N.; Thomale, U. W.; Kempfski, O. S. und Unterberg, A. W. (2000): Isoflurane doubles plasma glutamate and increases posttraumatic brain edema, *Acta Neurochir Suppl* 76, Seite 375-8.
- [165] Garthwaite, J.; Charles, S. L. und Chess-Williams, R. (1988): Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain, *Nature* 336 [6197], Seite 385-8.
- [166] Iadecola, C.; Beitz, A. J.; Renno, W.; Xu, X.; Mayer, B. und Zhang, F. (1993): Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels, *Brain Res* 606 [1], Seite 148-55.
- [167] Palmer, R. M.; Ferrige, A. G. und Moncada, S. (1987): Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature* 327 [6122], Seite 524-6.
- [168] Liu, J. und Mori, A. (1993): Monoamine metabolism provides an antioxidant defense in the brain against oxidant- and free radical-induced damage, *Arch Biochem Biophys* 302 [1], Seite 118-27.
- [169] Berridge, C. W. und Abercrombie, E. D. (1999): Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis, *Neuroscience* 93 [4], Seite 1263-70.
- [170] Huda, K.; Salunga, T. L. und Matsunami, K. (2001): Dopaminergic inhibition of excitatory inputs onto pyramidal tract neurons in cat motor cortex, *Neurosci Lett* 307 [3], Seite 175-8.
- [171] Yamakura, T.; Bertaccini, E.; Trudell, J. R. und Harris, R. A. (2001): Anesthetics and ion channels: molecular models and sites of action, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41, Seite 23-51.
- [172] Flint, R. S.; Murphy, J. M.; Calkins, P. M. und McBride, W. J. (1985): Monoamine, amino acid and cholinergic interactions in slices of rat cerebral cortex, *Brain Res Bull* 15 [2], Seite 197-202.

- [173] Sutin, J. und Shao, Y. (1992): Resting and reactive astrocytes express adrenergic receptors in the adult rat brain, *Brain Res Bull* 29 [3-4], Seite 277-84.
- [174] Hansson, E. und Ronnback, L. (1992): Adrenergic receptor regulation of amino acid neurotransmitter uptake in astrocytes, *Brain Res Bull* 29 [3-4], Seite 297-301.
- [175] Kawamata, T.; Katayama, Y.; Hovda, D. A.; Yoshino, A. und Becker, D. P. (1992): Administration of excitatory amino acid antagonists via microdialysis attenuates the increase in glucose utilization seen following concussive brain injury, *J Cereb Blood Flow Metab* 12 [1], Seite 12-24.
- [176] Dirnagl, U.; Niwa, K.; Lindauer, U. und Villringer, A. (1994): Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide, *Am J Physiol* 267 [1 Pt 2], Seite H296-301.
- [177] Pleines, U. E.; Stover, J. F.; Kossmann, T.; Trentz, O. und Morganti-Kossmann, M. C. (1998): Soluble ICAM-1 in CSF coincides with the extent of cerebral damage in patients with severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma* 15 [6], Seite 399-409.
- [178] Stover, J. F.; Pleines, U. E.; Morganti Kossmann, M. C.; Stocker, R. und Kossmann, T. (1999): Thiopental attenuates energetic impairment but fails to normalize cerebrospinal fluid glutamate in brain-injured patients, *Crit Care Med* 27 [1], Seite 1351-57.
- [179] Stover, J. F. und Unterberg, A. W. (2000): Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats, *Brain Res* 875 [1-2], Seite 51-5.
- [180] Unterberg, A. W.; Kiening, K. L.; Hartl, R.; Bardt, T. F.; Sarrafzadeh, A. S. und Lanksch, W. R. (1997): Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation, *J Trauma (Suppl.)* 42, Seite 32-37.

- [181] Groner, W.; Winkelman, J. W.; Harris, A. G.; Ince, C.; Bouma, G. J.; Messmer, K. und Nadeau, R. G. (1999): Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation, *Nat Med* 5 [10], Seite 1209-12.
- [182] Klyszcz, T.; Junger, M.; Jung, F. und Zeintl, H. (1997): Cap image--a new kind of computer-assisted video image analysis system for dynamic capillary microscopy, *Biomed Tech* 42 [6], Seite 168-75.
- [183] Chiueh, C. C.; Sun, C. L.; Kopin, I. J.; Fredericks, W. R. und Rapoport, S. I. (1978): Entry of [3H]norepinephrine, [125I]albumin and Evans blue from blood into brain following unilateral osmotic opening of the blood-brain barrier, *Brain Res* 145 [2], Seite 291-301.
- [184] Edvinsson, L.; Hardebo, J. E.; MacKenzie, E. T. und Owman, C. (1978): Effect of exogenous noradrenaline on local cerebral blood flow after osmotic opening of the blood-brain barrier in the rat, *J Physiol* 274, Seite 149-56.
- [185] Busija, D. W. und Leffler, C. W. (1987): Exogenous norepinephrine constricts cerebral arterioles via alpha 2-adrenoceptors in newborn pigs, *J Cereb Blood Flow Metab* 7 [2], Seite 184-8.
- [186] Hempelmann, R. G. und Ziegler, A. (1993): Endothelium-dependent noradrenaline-induced relaxation of rat isolated cerebral arteries: pharmacological characterization of receptor subtypes involved, *Br J Pharmacol* 110 [4], Seite 1321-8.
- [187] McCalden, T. A.; Eidelman, B. H. und Mendelow, A. D. (1977): Barrier and uptake mechanisms in the cerebrovascular response to noradrenaline, *Am J Physiol* 233 [4], Seite H458-65.
- [188] Burger, R.; Vince, G. H.; Meixensberger, J.; Bendszus, M. und Roosen, K. (1999): Interrelations of laser doppler flowmetry and brain tissue oxygen pressure during ischemia and reperfusion induced by an experimental mass lesion, *J Neurotrauma* 16 [12], Seite 1149-64.
- [189] Dings, J.; Jager, A.; Meixensberger, J. und Roosen, K. (1998): Brain tissue pO₂ and outcome after severe head injury, *Neurol Res* 20 Suppl 1, Seite S71-5.

- [190] Meixensberger, M. R.; Kunze, E.; Barcsay, E.; Vaeth, A. und Roosen, K. (2001): Clinical cerebral microdialysis: brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury, *Neurol Res* 23, Seite 801-806.
- [191] van den Brink, W. A.; Haitzma, I. K.; Avezaat, C. J.; Houtsmuller, A. B.; Kros, J. M. und Maas, A. I. (1998): Brain parenchyma/pO₂ catheter interface: a histopathological study in the rat, *J Neurotrauma* 15 [10], Seite 813-24.
- [192] Holtzer, S.; Vigue, B.; Ract, C.; Samii, K. und Escourrou, P. (2001): Hypoxia-hypotension decreases pressor responsiveness to exogenous catecholamines after severe traumatic brain injury in rats, *Crit Care Med* 29 [8], Seite 1609-14.
- [193] Koiv, L.; Merisalu, E.; Zilmer, K.; Tomberg, T. und Kaasik, A. E. (1997): Changes of sympatho-adrenal and hypothalamo-pituitary-adrenocortical system in patients with head injury, *Acta Neurol Scand* 96 [1], Seite 52-8.
- [194] Hu, Z.; Azhar, S. und Hoffman, B. B. (1992): Prolonged activation of alpha 1 adrenoceptors induces down-regulation of protein kinase C in vascular smooth muscle, *J Cardiovasc Pharmacol* 20 [6], Seite 982-9.
- [195] Heck, D. A. und Bylund, D. B. (1997): Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes, *J Pharmacol Exp Ther* 282 [3], Seite 1219-27.
- [196] Dong, E.; Yatani, A.; Mohan, A. und Liang, C. S. (1999): Myocardial beta-adrenoceptor down-regulation by norepinephrine is linked to reduced norepinephrine uptake activity, *Eur J Pharmacol* 384 [1], Seite 17-24.
- [197] Stover, J. F.; Sakowitz, O. W.; Thomale, U. W.; Kroppenstedt, S. N. und Unterberg, A. W. (2002): Norepinephrine-induced hyperglycemia does not increase cortical lactate-injured rats, *Intensive Care Med* 28, Seite 1491-1497.
- [198] Bullock, R.; Zauner, A.; Woodward, J. J.; Myseros, J.; Choi, S. C.; Ward, J. D.; Marmarou, A. und Young, H. F. (1998): Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury, *J Neurosurg* 89 [4], Seite 507-18.

- [199]Grande, P. O.; Asgeirsson, B. und H., Nordstrom C. (2002): Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments, *Acta Anaesthesiol Scand* 46, Seite 929-941.
- [200]Bouma, G. J. und Muizelaar, J. P. (1990): Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation, *J Neurosurg* 73 [3], Seite 368-74.
- [201]Bruce, D. A.; Langfitt, T. W. und Miller, J. D. (1972): Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients, *J Neurosurg* 38, Seite 131-144.
- [202]Cruz, J.; Jaggi, J. L. und Hoffstad, O. J. (1995): Cerebral blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure?, *Crit Care Med* 23 [8], Seite 1412-1417.
- [203]Kiening, K. L.; Hartl, R.; Unterberg, A. W.; Schneider, G. H.; Bardt, T. F. und Lanksch, W. R. (1997): Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: Implications for therapy, *Neurol Res* 19, Seite 233-240.
- [204]Chan, K. H.; Miller, J. D.; Dearden, N. M.; Andrews, P. J. und Midgley, S. (1992): The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury, *J Neurosurg* 77, Seite 55-61.
- [205]Bruzzone, P.; Dionigi, R.; Bellinzona, G.; Imberti, R. und Stocchetti, N. (1998): Effects of cerebral perfusion pressure on brain tissue PO₂ in patients with severe head injury, *Acta Neurochir Suppl* 71, Seite 111-113.
- [206]Stahl, N.; Ungerstedt, U. und Nordstrom, C. H. (2001): Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in severe head injuries, *Intensive Care Med* 27, Seite 1215-1223.

- [207] Hutchinson, P. J.; Gupta, A. K.; Fryer, T. F.; Al-Rawi, P. G.; Chatfield, D. A.; Coles, J. P.; O'Connell, M. T.; Kett-White, R.; Minhas, P. S.; Aigbirhio, F. I.; Clark, J. C.; Kirkpatrick, P. J.; Menon, D. K. und Pickard, J. D. (2002): Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: A combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study, *J Cereb Blood Flow Metab* 22 [735-745].
- [208] Juul, N.; Morris, G.; Marshall, S. und Marshall, L. (2000): Intracranial hypertension and cerebral perfusion: influence on neurosurgical deterioration and outcome in severe head injury, *J Neurosurg* 92, Seite 1-6.
- [209] Marmarou, A.; Anderson, R. L.; Ward, J. D.; Choi, S. C.; Young, H. F.; Eisenberg, H. M.; Foulkes, M. A.; Marshall, L. F. und Jane, H. A. (1991): Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head injury, *J Neurosurg* 75, Seite 59-64.
- [210] Struchen, M. A.; Hannay, H. J.; Contant, C. F. und Robertson, C. S. (2001): The relation between acute physiological variables and outcome on the Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale following severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma* 18, Seite 115-125.
- [211] Downard, C.; Hulka, F.; Mullins, R. J.; Piatt, J.; Chesnut, R.; Quint, P. und Mann, N. C. (2000): Relationship of cerebral perfusion pressure and survival in pediatric brain-injured patients, *J Trauma* 49, Seite 654-658.

Anhang

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AANS	American Association of Neurological Surgeons
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CBF	Zerebraler Blutfluss
CCII	Controlled Cortical Impact Injury
CMRO ₂	Zerebraler Sauerstoffmetabolismus
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CVR	Zerebrovaskulärer Widerstand
EBIC	European Brain Injury Consortium
EEG	Elektroenzephalogramm
FG	Feuchtgewicht
H&E	Hämatoxylin und Eosin
ICP	Intrakranieller Druck
iv	intravenös
ICBF	lokaler CBF
KG	Körpergewicht
LD	Laser Doppler
LDE	LD-Einheiten
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MD	Mikrodialyse
NO	Stickstoffmonoxid
N ₂ O	Distickstoffoxid
OPS	Orthogonal Polarization Spectral Imaging
pCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
pO ₂	O ₂ -Partialdruck
ptiO ₂	Gewebe-pO ₂
RBCV	Red Blood Cell Velocity
rCBF	regionaler CBF
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPECT	Single-Photon Emission Computer Tomographie
TG	Trockengewicht
tSAB	traumatische Subarachnoidalblutung

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Unterberg, der mir als Mentor stets zur Seite stand. Ich habe von seinen umfassenden Kenntnissen und Erfahrungen sowie seiner Art, wissenschaftlich zu arbeiten und schwierige Probleme zu lösen, viel lernen können. Seine sachliche, konstruktive und zugleich freundliche Kritik haben mich immer wieder beeindruckt und motiviert.

Herrn Professor Lanksch möchte ich für seine wohlwollende Unterstützung und stetige Förderung danken, ohne welche diese Habilitationsschrift nicht entstanden wäre.

Herr Dr. Stover hat mich bei meiner Arbeit in umfassender Weise unterstützt. Seine vielfältigen Anregungen und seine in freundschaftlicher Zusammenarbeit geleistete, selbstlose Hilfe waren für mich außerordentlich wertvoll. Hierfür möchte ich ihm herzlich danken.

Mein Dank gilt den Kollegen Herrn Dr. Kern, Dr. Sakowitz, Dr. Thomale und Dr. Schaser, die mich bereitwillig und tatkräftig in vielfältiger Weise unterstützt haben. Ihre Hilfsbereitschaft sowie die freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre die in unserer Arbeitsgruppe herrschte, haben mir die Arbeit sehr erleichtert. Zusammen mit Herrn Dr. Kern, den ich als Doktoranden betreute, wurden die Untersuchungen zum Effekt des Perfusionsdruckes auf die Kontusionsentwicklung durchgeführt.

Frau Seidlitz und Frau Kopetzki danke ich herzlichst für ihre gleichbleibende Freundlichkeit, die jederzeit gute Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung in allen Bereichen.

Herrn Professor Kempfski, meinem Doktorvater, danke ich für sehr fruchtbare Diskussionen.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Frau Brigitte Kroppenstedt für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre selbstlose Unterstützung während der ganzen Zeit recht herzlich bedanken.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst zu haben. Die beschriebenen Ergebnisse sind von mir selbst gewonnen worden. In Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern oder Mitarbeitern erhobene Teilergebnisse wurden im Zusammenhang mit den einzelnen Experimenten gekennzeichnet. Die Namen von beteiligten Mitarbeitern und ihr jeweiliger Anteil an den Versuchen wurden angegeben. Die verwendete Literatur und die verwendeten Hilfsmittel wurden vollständig aufgeführt.

Gegen mich sind keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig.

Weder früher noch gleichzeitig wurde ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet.

Dr. med. Stefan Nikolaus Kroppenstedt