

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung der
Ludwig-Maximilians-Universität-München

Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. U. Pohl

Einfluß hyperton-/hyperonkotischer Lösungen auf die
posttraumatische kortikale Durchblutung des Gehirns und
das sekundäre Nekrosewachstum bei fokaler kortikaler
Kälteläsion

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
David Hugo Friedrich
aus
München
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Ludwig-Maximilians-Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. N. Plesnila
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schad

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. P. Conzen
Priv. Doz. Dr. med. A. Giese

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Eriskat

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie, Verlauf und Sozioökonomie.....	1
1.1.1.	Epidemiologie	1
1.1.2.	Der Verlauf und Ausgang von SHT	3
1.1.3.	Sozioökonomische Auswirkungen	5
1.2.	Pathophysiologie des SHT.....	8
1.2.1.	Primärverletzung.....	8
1.2.2.	Folgen der Primärverletzung.....	10
1.2.3.	Zusatz- oder Sekundärschäden	13
1.3.	Aktuelle Therapie	14
1.3.1.	Therapie von Folgeschäden der Primärverletzung	14
1.3.2.	Therapie von Sekundär- und Zusatzschäden	16
1.4.	Alternative Therapie: Hyperton-Hyperonkotische-Lösungen.....	19
1.5.	Ziele dieser Untersuchung	20
2.	Material und Methoden	22
2.1.	Rahmenbedingungen, Versuchstiere und Vorversuche.....	22
2.1.1.	Rahmenbedingungen.....	22
2.1.2.	Versuchstiere.....	22
2.1.3.	Vorversuche.....	22
2.2.	Versuchsreihe: Kortikale Durchblutung.....	24
2.2.1.	Versuchsanordnung und -ablauf	24

Inhaltsverzeichnis

2.2.2. Chirurgische Präparation	27
2.3. Versuchsreihe: Nekrosewachstum.....	41
2.3.1. Versuchsanordnung und -ablauf	41
2.3.2. Chirurgische Präparation	43
2.4. Auswertung	45
2.4.1. Datenerfassung.....	45
2.4.2. Datenverarbeitung	48
2.4.3. Statistik	54
3. Ergebnisse	56
3.1. Versuchsreihe: Kortikale Durchblutung	56
3.1.1. Gewicht.....	57
3.1.2. Temperatur	58
3.1.3. Beatmungsparameter.....	59
3.1.4. Mittlerer arterieller Druck.....	62
3.1.5. Klinische Chemie	63
3.1.6. Hämatologie.....	66
3.1.7. Laser Doppler	67
3.1.8. Histologie	70
3.2. Versuchreihe Nekrosewachstum	71
3.2.1. Gewicht.....	71
3.2.2. Histologie	71
4. Diskussion.....	72

4.1.	Methodik	72
4.1.1.	Tiere.....	72
4.1.2.	Narkose	73
4.1.3.	Traumainduktion	74
4.1.4.	Hyperton-Hyperonkotische Lösungen (HHL)	75
4.1.5.	Bestimmung der Nekrosegröße	79
4.1.6.	Messung der kortikalen Durchblutung.....	79
4.2.	Ergebnisse	83
4.2.1.	Kontrollparameter	83
4.2.2.	Zielparameter.....	89
4.2.3.	HHL, kortikale Durchblutung und das sekundäre Nekrosewachstum ..	93
4.2.4.	Schlußfolgerung.....	94
4.3.	Ausblick	95
5.	Zusammenfassung	96
5.1.	Material und Methoden	96
5.2.	Ergebnisse	97
5.3.	Nebenbefunde der Studie	98
5.4.	Schlußfolgerung.....	98
6.	Anhang	99
6.1.	Tabellen	99
7.	Verzeichnis	100

Inhaltsverzeichnis

7.1.	Abbildungen	100
7.2.	Diagramme	100
7.3.	Tabellen	101
7.4.	Literatur	102
8.	Danksagung	128
9.	Lebenslauf	129

1. EINLEITUNG

Die Untersuchung von Schädel-Hirnverletzungen und deren Folgen gewinnt besonders in Hinblick auf die Epidemiologie sowie die sozialen und sozioökonomischen Auswirkungen an Bedeutung. Verlauf und Ausgang nehmen hierbei eine besondere Rolle ein.

1.1. Epidemiologie, Verlauf und Sozioökonomie

1.1.1. Epidemiologie

Patienten jünger als 45 Jahre sind von Schädel-Hirnverletzungen besonders häufig betroffen. So waren von allen vollstationären Krankenhausaufnahmen mit einer „Verletzung des Kopfes“ (ICD-10: S00-S09) im Jahr 2003 66 % jünger als 45 Jahre [Tabelle 1-1, S.1].

Diagnose (ICD-10)	Krankenhaus Einweisungen		Sterbefälle	
	Gesamt	< 45 Jahre	Gesamt	< 45 Jahre
Alle (A00-T98)	17 313 222	6 049 717	853 946	33 785
Äußere Ursachen (S00-T98)	1 721 509	765 477	34 606	10 453
Verletzungen des Kopfes (S00-S09)	314 369	206 427	7 447	2 292
Intrakranielle Verletzungen (S06)	212 120	137 944	4 671	1 358
Fraktur des Schädels und der Gesichtsschädelknochen (S02)	48 132	33 288	1 344	491

Tabelle 1-1: Epidemiologie von Schädel-Hirn-Verletzungen.

Die Tabelle zeigt die Häufigkeiten einzelner Hauptdiagnosen vollstationärer Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) der Krankenhäuser Deutschlands 2003, sowie die Häufigkeiten der Hauptdiagnosen aus dem Todesursachenregister im Jahr 2003. Quelle: Stat. Bundesamt Wiesbaden 2005

Ein ähnliches Bild zeichnet sich in der Todesursachenstatistik ab: die Kopfverletzung ist als Todesursache in der Gruppe der unter 45-jährigen etwa

sieben mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung. Kopfverletzungen (ICD-10: S00-S09) nehmen bei den unfallbedingten Todesursachen (ICD-10: S00-T98) die Hauptrolle ein: mit knapp 22 % stellen sie die häufigste Diagnosegruppe; die häufigste Einzeldiagnose ist hierbei die „intrakranielle Verletzung“ (ICD-10: S06) (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005a).

Um den Schweregrad von Schädel-Hirntraumata (SHT) epidemiologisch zu erfassen, wird der Bewußtseinszustand beim Auffinden des Patienten erhoben. Eine anerkannte Klassifikation hierfür ist die Glasgow-Coma-Scale (GCS) (Teasdale und Jennett, 1974). Die Scorewerte der GCS liegen zwischen 15 Punkten (kein neurologisches Defizit) und 3 Punkten (schwerstes Koma). In internationalen Studien sind leichte SHT (GCS: 15 - 13) mit 80 – 90 % am häufigsten, mittelschwere SHT (GCS: 12 - 9) mit 6 – 10 % und schwere SHT (GCS: \leq 8) mit 4 – 10 % etwa gleich häufig vertreten (Jennett et al., 1977; Turet et al., 1990; Tagliaferri et al., 2005; von Wild und Wenzlaff, 2005). Aus diesen Daten und anhand der Anzahl Krankenhauseinweisungen mit Kopfverletzung lassen sich für Deutschland Inzidenzen von etwa 251 500 – 282 900 leichte, 18 800 – 31 400 mittelschwere und 12 500 - 31 500 schwere SHT pro Jahr errechnen. Als Vergleich mag hier die Inzidenz der im öffentlichen Bewußtsein fest verankerten „ischämischen Herzkrankheit“ (ICD: I20-I25) mit 820 874 Krankenhauseinweisungen im selben Zeitraum dienen. (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005a).

1.1.2. Der Verlauf und Ausgang von SHT

a) Verlauf

Nach einem SHT ist der Krankheitsverlauf heterogen: ein initial bewußtloser Patient kann sich zur vollen Gesundheit erholen, ein initial bewußtseinsklarer, sprechender Patient hingegen sterben (patients who talk, walk and die) (Reilly et al., 1975). Der Prozeß des SHT läßt sich in vier Phasen einteilen: Primärverletzung, Folgeschäden der Primärverletzung, Sekundär- oder Zusatzschäden sowie Erholung und funktioneller Ausgang. Jede dieser Phasen kann durch vielfältige Faktoren beeinflusst werden. So haben beim Primärschaden nicht nur Schwere, Art, und Lokalisation des Schadens, sondern auch präexistente, unabhängige Variablen wie Alter, Drogenkonsum, Ernährung, Vorerkrankungen und psychosozialer Status einen Einfluß auf die Überlebenschancen sowie den Erfolg einer Rehabilitation (Oder et al., 1991; Mosenthal et al., 2004; Gan et al., 2004).

Die zelluläre Dysfunktion durch die Primärschädigung führt über eine Aktivierung von verschiedenen Mediator-Kaskaden zu weiteren zellulären Schäden, welche im Verlauf von Tagen bis Wochen das Ausmaß der Primärläsion bestimmen.

Sekundär- oder Zusatzschäden entstehen am Unfallort, während des Transports in das Krankenhaus und während des stationären Aufenthaltes. Sie stehen nicht unbedingt in direktem Zusammenhang mit der zerebralen Primärschädigung. Beteiligte Faktoren sind unter anderem: zerebrale Ischämie, erhöhter intrakranieller Druck, Krampfanfälle, Infektionen, Hirnödeme sowie extrakranielle Ursachen.

Letztendlich sind Erholung und der funktionelle Ausgang nach SHT ein Produkt aus Primärverletzung, verzögerten Konsequenzen der Primärverletzung und den Sekundär- oder Zusatzschäden sowie dem Heilungsprozeß und der erreichten Rehabilitation.

b) Ausgang

Es konnte gezeigt werden, daß die innerhalb von 48 Stunden nach Trauma erreichten Punkte auf der GCS eine inverse Beziehung zur Mortalität und Morbidität haben (Fearnside et al., 1993; Gennarelli et al., 1994).

Nach einem leichten bis mittelschweren SHT überleben die meisten Betroffenen ohne bleibende Behinderung, nach schwerem SHT hingegen sterben etwa 60 %, davon etwa die Hälfte in der Prähospitalphase (van der Naalt J. et al., 1999; Baethmann et al., 2002). Von den Überlebenden nach schwerem SHT verbleibt ein Großteil mit bleibenden Behinderungen. Der Glasgow Outcome Score (GOS) ist ein Maßstab für die funktionelle Erholung nach SHT. Die Skala reicht von 1 (Tod) bis 5 (Volle Gesundheit) (Jennett und Bond, 1975). Sechs Monate nach einem schweren SHT waren 40 % der Patienten genesen (GOS 5), 30 % mäßig behindert (GOS 4), 25 % schwer behindert (GOS 3) und etwa 5 % verblieben in einem vegetativen Zustand (GOS2) (Jennett et al. 1977).

Anhand von Inzidenz und Mortalität des schweren SHT läßt sich die Anzahl der Überlebenden nach schwerem SHT auf 5000 - 12 500 Personen pro Jahr in Deutschland schätzen. Hieraus ergibt sich unter Verwendung der Morbiditätsziffern, daß jährlich etwa 3000 – 7 500 Patienten mit bleibender

Behinderung entlassen werden; etwa ein Zehntel davon im vegetativen Zustand.

Schädel-Hirn-Verletzungen sind folglich nicht nur die häufigste Todesursache der unter 45-jährigen, sie sind auch der häufigste Auslöser für bleibende Behinderungen in dieser Altersgruppe (Gurdjian und Gurdjian, 1978; Jennett, 1996).

1.1.3. Sozioökonomische Auswirkungen

a) Kosten pro Jahr

Pflegefälle

Einer Schätzung aus den USA zufolge verursachen alle Überlebenden nach SHT jährlich insgesamt Kosten von 31,7 Mrd. US\$ (Lewin, 1992). Anhand der Inzidenzen der SHT auf Deutschland umgerechnet, entspräche dies laufenden Kosten von etwa 7,1 Mrd. € nach SHT pro Jahr (1 US\$=0,84 €). Von den 239 Mrd. € der jährlichen Ausgaben im Deutschen Gesundheitswesen (2003) würden demnach etwa 3 % für die Überlebenden nach SHT verwendet (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005c).

Diese Zahl setzt sich aus den Kosten für Rettung, Krankenhausaufenthalt, Pflege und verminderter bzw. aufgehobener Erwerbsfähigkeit zusammen. Mitgerechnet wurden außerdem Faktoren wie erforderlicher Hausumbau, Rehabilitation und die finanzielle Unterstützung bei Wiedereingliederungsmaßnahmen (Lewin, 1992; Wehman et al., 1994; Whitlock, Jr. und Hamilton, 1995; Brooks et al., 1995).

Betrachtet man die Aufwendungen für die Pflege isoliert, werden in den USA Kosten für neu aufgetretene SHT mit etwa 6,5 Mrd. US\$ pro Jahr angegeben. Die jährlichen Kosten für eine weiterführende Pflege bei bereits manifestem SHT werden mit 13,5 Mrd. US\$ angegeben (Kraus und McArthur, 1999). Auf die Inzidenz der SHT in Deutschland umgerechnet entspräche dies Ausgaben von etwa 1,4 Mrd. € für die Pflege der neu aufgetretenen SHT und ungefähr 3 Mrd. € für die weiterführende Pflege alter SHT pro Jahr.

Die Betreuung schwerst Behinderter nimmt hier eine besondere Position ein, da sie, aufgrund des personellen Einsatzes sehr teuer ist; in verschiedenen Beispielrechnungen werden Kosten pro Monat für die ständige Pflege eines Schädel-Hirn-Verletzten in Deutschland auf 10 192 € für die Heimpflege laut Opferentschädigungsgesetz (Opferentschädigungsgesetz, 1985), bzw. 12 060 € für die Versorgung in einer besonderen Einrichtung für Schwerst-Schädel-Hirn-Verletzte (DRG Entgelttarif, 2005) und 24 907 € in einer häuslichen Pflegesituation mit ambulantem Pflegepersonal angesetzt (Bieker und Schenk, 2003). Allein durch die Pflege der 300 - 600 neu hinzugekommenen, in vegetativem Zustand Überlebenden, entstehen somit jährlich laufende Kosten von etwa 30 – 188 Mio. €.

Der finanzielle Aufwand für die Versorgung weniger behinderter Patienten ist auf Grund der Bandbreite der Behinderungen schwer zu schätzen.

Todesfälle

Von sozioökonomischer Bedeutung sind nicht nur die durch die Langzeitpflege entstehenden Kosten, sondern auch der Erwerbsverlust durch Tod nach SHT.

In den USA wird der volkswirtschaftliche Schaden durch tödlich verlaufende Schädel-Hirn-Verletzungen auf 16,6 Mrd. US\$ geschätzt (Lewin, 1992). Auf die Mortalität der SHT in Deutschland bezogen hieße dies, daß jährlich ein Schaden von etwa 3,7 Mrd. € entstünde. Eigene Berechnungen des durch Todesfälle verursachten volkswirtschaftlichen Schadens bestätigen diese Zahl. Geht man nämlich von einem Erwerbsbeginn mit 20 Jahren und einer Berentung mit 65 Jahren aus, so läßt sich anhand der Todeszahlen pro Altersgruppe in Deutschland ein Verlust von insgesamt 64 795 Lebensarbeitsjahren bedingt durch intrakranielle Verletzungen im Jahr 2003 errechnen (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005a). Bei einer durchschnittlichen Bruttowertschöpfung von 51.800 € pro Person und Jahr mindert sich die Bruttowertschöpfung um etwa 3,3 Mrd. € pro Jahr (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005b).

Rechnet man die Kosten für Pflege- und Todesfälle zusammen, so entstehen jährlich etwa 10,5 Mrd. € Kosten als Folge von SHT für Deutschland.

b) Lebenszeitkosten

Eine weitere Möglichkeit die Kosten einer Erkrankung für die Gesellschaft zu errechnen, sind die Lebenszeitkosten, d.h. die Kosten die während des gesamten Lebens des Betroffenen anfallen. In den USA werden pro Patient im vegetativem Stadium über 4 Mio. US\$ als Lebenszeitkosten errechnet, über 3 Mio. US\$ pro Patient mit schweren SHT; 941 000 US\$ für mittelschwere SHT; und 85 000 US\$ für leichte SHT (Kraus and McArthur, 1999). Legt man die Inzidenzen der einzelnen Schweregrade von SHT in Deutschland

zugrunde, würde das analog dieser Kosten bedeuten, daß durch SHT jedes Jahr Lebenszeitkosten von 65 – 125 Mrd. € entstehen.

Da die Kosten für die Pflege exponential mit dem Grad der Behinderung steigen, gilt unter sozioökonomischer Sicht, nicht nur das Überleben zu sichern, sondern den Anteil jener Patienten mit einer funktionell zufriedenstellenden Erholung zu erhöhen.

1.2. Pathophysiologie des SHT

1.2.1. Primärverletzung

Die Art der Primärverletzung bedingt die Art der Gewebeverletzung, wobei Mischformen möglich sind. Man unterscheidet hier zwischen Beschleunigungsbelastungen und Stoßbelastungen. Unter Beschränkung auf intrakranielle Verletzungen (ICD-10: S06), führen diese Belastungen zu zwei Arten von Gewebeschäden: Rhexis (Gewebsreiung) und Kontusion (Gewebsquetschung) (Ommaya und Gennarelli, 1974; Adams et al., 1983).

a) Trauma durch Beschleunigungsbelastung

Die während einer Beschleunigungsbelastung auftretenden Schäden werden durch die trägheitsbedingte Relativbewegung des Gehirns zu den festen Strukturen im Schädel und den Verschiebewegungen innerhalb des Gehirns verursacht. Bei leichten Belastungen kommt es zur Axondehnung durch Bewegungen innerhalb des Gehirns – man spricht hier von einer Gehirnerschütterung (Concussio cerebri). Wirken stärkere Kräfte, insbesondere bei Seitbeschleunigungen des Kopfes wie z.B. dem Rotationstrauma eines Boxhiebs, entsteht ein struktureller Streß durch

Bewegungen des Gehirns gegen Tentorium, Falx und Calvarium. Ist die Beschleunigung sehr groß, kann sich sogar das Gewebe an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz verschieben („gliding contusions“). (Adams et al., 1986).

In der Folge der auftretenden Scher- und Dehnkräfte können auch durale und kortikale Gefäße sowie tief liegende Hirngefäße verletzt werden. Dementsprechend entstehen epidurale, subdurale und intrazerebrale Blutungen (Adams et al., 1977).

b) Trauma durch Stoßbelastung

Die Schäden durch Stoßbelastungen werden durch das Verhältnis der beteiligten Massen von Kopf und Kollisionsobjekt geprägt. Bei einem Stoß mit hochenergetischen, kleinen Objekten (z.B. Hammer) verteilt sich die meiste Energie am Aufprallort. Der Schädelknochen deformiert sich am Ort des Aufpralls und kehrt nach elastischer Deformierung wieder in seine ursprüngliche Position zurück, dabei tritt ein negativer Druck auf, welcher die lokale Coup Verletzung verursacht.

Ist das Verhältnis der bewegten Massen so, daß der Schädel die kleinere Masse besitzt (z.B. Aufprall auf den Fußboden) wird die Energie des Aufpralls erst am Ende der Bewegung verteilt. Der Schädel und die Dura mater fangen an, sich beim Aufprall zu bewegen, noch bevor die Hirnmasse in Bewegung tritt. Hierbei entsteht ein Unterdruck diametral gegenüber dem Ort des Aufpralls - der Contre coup resultiert (Ommaya et al., 1971).

Ist die Kontusion ausgeprägt, werden oberflächliche kortikale Gefäße verletzt; bei einer solchen hämorrhagischen Kontusion tritt Blut in den Subarachnoidalraum aus.

1.2.2. Folgen der Primärverletzung

Als Folge der Primärverletzung entstehen weitere Schäden innerhalb von Stunden bis Tagen. Die Folgeschäden unterscheiden sich nach ihrer Genese.

a) Folgeschäden nach diffusem Axonschaden

Die diffuse axonale Schädigung ist eine primäre traumatische Schädigung des Marklagers. Sie entsteht durch die Unterbrechung der Kontinuität von Axonen. Experimentell konnte gezeigt werden, daß bei traumatischen Hirnschäden die sekundäre Axotomie den Großteil der axonalen Schäden einnimmt (Povlishock und Christman, 1995). Je nach Schweregrad der Verletzung, führt der Primärschaden im Sinne einer Dehnung der Axone zu einer Veränderung der Membranpermeabilität oder zu einem direkten zytoskelettalen Schaden mit einer Fehlausrichtung der Zytoarchitektur. Beides resultiert in einer Störung des axonalen Transports welche zur Axonschwellung und ultimativ zur Diskonnektion führt, bei der das distale Axonfragment zugrunde geht (Waller'sche Degeneration) (Povlishock, 1992). Eine zerebrale Ischämie verstärkt den Influx von Calciumionen in das Axon nach einer axonalen Schädigung, wodurch die axonale Degeneration aggraviert werden kann (Gennarelli, 1993). Letztendlich kann durch den Axonschaden ein um Wochen bis Monate verzögerter retrograder diffuser neuronaler Zelluntergang induziert werden (Koliatsos und Price, 1996; Klocker et al., 2001).

b) Folgeschäden nach Kontusion

Nach Kontusion liegt fokal Zelldebris vor: der Zellinhalt verteilt sich im Extrazellulärraum und induziert die Freisetzung z.B. der exzitatorischen Aminosäure Glutamat, von Arachidon- und weiteren Fettsäuren, von Bradykinin, ferner von freien Sauerstoffradikalen, lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen (Baethmann et al., 1980; Unterberg et al., 1986; Baethmann et al., 1988; Baethmann et al., 1989; Schürer et al., 1992; Baethmann und Kempfski, 1992; Hall und Braugher, 1993; Staub et al., 1994; Baethmann et al. 2002).

Die hierdurch herbeigeführten Milieuveränderungen und die Freisetzung von intrazellulärem Kalium können zur Entstehung eines Hirnödems und zum sekundären Untergang des benachbarten Gewebes in der Umgebung des Primärschadens führen.

Hirnödem

Das posttraumatische Hirnödem ist als wichtige Erscheinungsform des kontusionsbedingten Sekundärschadens gut untersucht. Die freigesetzten Mediatorsubstanzen führen zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und zur Beeinträchtigung der Mikrozirkulation (Mendelow und Teasdale, 1983; Baethmann et al. 1988; Lipton, 1993; Bazan et al., 1995). Durch die Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt es zum vasogenen Ödem, die Störung der Mikrozirkulation führt über einen ATP-Mangel zum zytogenen Ödem. Darüber hinaus wird die erhöhte Kaliumkonzentration im Extrazellulärraum von Gliazellen aufgenommen, welche dadurch schwellen. Durch das Ödem steigt der intrakranielle Druck; primär wird der zerebrale Perfusionsdruck vermindert,

im weiteren Verlauf kommt es über die Einklemmung am Tentorium zur Drosselung der zerebralen Blutzufuhr und damit zur weiteren Ischämie – ein Circulus vitiosus ist gebahnt.

Sekundäres Nekrosewachstum

Die Mechanismen des sekundären Wachstums einer fokalen Kontusionsnekrose sind hingegen noch weitgehend ungeklärt. Als mögliche Mediatoren des sekundären Zellschadens werden die exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat diskutiert (Bullock et al., 1992a; Ikonomidou und Turski, 1996). Auch die erhöhte Konzentration von extrazellulärem Kalium durch die traumatische Zellyse steht in Verdacht die Neurotoxizität zu aggravieren (Chang et al., 2000). Es ist naheliegend, daß auch die beobachtete Störung der Mikrozirkulation ursächlich an der Entstehung der Sekundärnekrose beteiligt sein könnte, da erstere insbesondere perifokal gestört ist (Kochanek et al., 1995; Eriskat et al., 1997).

Experimentell konnte anhand unterschiedlicher Modelle der fokalen kortikalen Läsion ein Nekrosewachstum auf 130 % bis 400 % des Ausgangsvolumens innerhalb von 24 Stunden nachgewiesen werden (Eggert et al., 1985; Lindsberg et al., 1991; Wyrwich, 1994; Vonhof, 1995). Mittels einer hochstandardisierten kryogenen Läsion wurde in unserem Labor die Kinetik des sekundären Nekrosewachstums an der Ratte untersucht. Der Verlauf zeigte sich zweiphasig: nach einem Wachstum auf 120 % des Ausgangsvolumens in den ersten drei Stunden sistierte das Wachstum für etwa acht Stunden. Ein weiteres Wachstum auf die endgültige Nekrosegröße von 145 % fand erst in den darauffolgenden zwölf Stunden statt. (Eriskat et al.,

1994). Dies könnte ein Hinweis auf unterschiedliche Pathomechanismen in der Entstehung der Sekundärnekrose sein.

1.2.3. Zusatz- oder Sekundärschäden

Sekundär- oder Zusatzschäden sind im wesentlichen durch Faktoren, welche über eine Störung des Gleichgewichts zwischen Stoffwechselanforderung und –versorgung zu einer Mangelversorgung des Gehirns mit Blut (Ischämie) oder Sauerstoff (Hypoxie) führen, bedingt. Aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität des Gehirns, sind selbst geringe Störungen in dieser Hinsicht von fundamentaler Bedeutung.

In einer Studie bei Patienten mit schwerem SHT (GCS: ≤ 8) wurden elf Faktoren in ihrer Bedeutung für den Zusatzschaden untersucht. Hierbei zeigte sich, daß eine Hypotension oder eine Hypoxie am häufigsten nachweisbar war (60 – 80 % der Fälle) (Jeremitsky et al., 2003). Perioden der Hypotension und Hypoxie spielen neben dem präklinischen GCS-Score eine prädominante Rolle als prognostisches Kriterium für den Ausgang nach SHT (Thomas et al., 2000). Werden Episoden mit einem Blutdruck < 90 mmHg in der Erstversorgung registriert, so verdoppelt sich die Sterblichkeit nach SHT von 27 % auf 55 % (Chesnut et al., 1993). Die erhöhte Mortalität bei SHT ohne Hypotension, aber in Kombination mit einer Lungenverletzung, weist auf die Bedeutung der Hypoxie als Sekundärschaden hin (Kotwica und Brzezinski, 1990; Orliaguet et al., 2000).

Da die zerebrale Durchblutung durch einen erhöhten intrakraniellen Druck vermindert wird, stellen akute Raumforderungen wie das Hirnödem,

intrakranielle Blutungen und posttraumatische Hydrozephalus eine ebenfalls akute Bedrohung der Hirndurchblutung dar. Eine um Tage verzögerte Kompromittierung der Hirndurchblutung kann hingegen bei Vasospasmus der hirnversorgenden Gefäße nach Subarachnoidalblutung auftreten (Torner et al., 1990).

In Anbetracht der Häufigkeit und der Auswirkung auf den Ausgang, stellt die Verhinderung, bzw. Behandlung von Zusatzschäden durch Hypoxie und Hypotension die wahrscheinlich bedeutendste therapeutisch zugängliche Determinante des Ausgangs nach SHT dar (Chesnut, 1995).

1.3. Aktuelle Therapie

Da die primäre Verletzung nur durch Prävention verhindert werden kann, steht die Verhinderung von Folgeschäden der Primärverletzung, sowie von Sekundär- und Zusatzschäden als therapeutischer Ansatzpunkt im Vordergrund.

1.3.1. Therapie von Folgeschäden der Primärverletzung

Die medikamentöse Verhinderung von Folgeschäden der Primärverletzung während der Initialversorgung wird möglicherweise zukünftig an Bedeutung gewinnen, da hier ein bisher ungenutztes therapeutisches Zeitfenster vorliegt. Derzeit können jedoch spezifische Therapien entweder wegen des fehlenden Nachweises der klinischen Wirksamkeit nicht empfohlen werden (z.B. Glukokortikoide), oder bleiben speziellen Indikationen vorbehalten (z.B. Kalzium-Antagonisten bei traumatischer Subarachnoidalblutung).

Glukokortikoide

Indikation und Wirksamkeit einer Therapie mit Glukokortikoiden bei Neurotraumen werden kontrovers beurteilt: Wohingegen einzelne Studien insbesondere bei fokalen Läsionen eine niedrigere Mortalität und Morbidität belegen, wurde in anderen Studien in denen ein erhöhter Hirndruck im Vordergrund war, keine günstige Wirkung auf das neurologische Ergebnis nachgewiesen (Gudeman et al., 1979; Cooper et al., 1979; Dearden et al., 1986; Grumme et al., 1995).

Kalziumantagonisten

Da die posttraumatische Störung des Kalziumgleichgewichts in der Zelle zahlreiche zelluläre Funktionen beeinflusst, wird vermutet, daß sie an den verzögerten neuronalen und axonalen Schäden beteiligt ist. Aus diesem Grund hat sich das wissenschaftliche Interesse unter anderem auf die Reduktion der Kalziumfreisetzung gerichtet (Tymianski und Tator, 1996). Durch die Blockade von Kalziumkanälen mit Nimodipin konnte eine durch Vasospasmus induzierte Hypoperfusion nach traumatischer Subarachnoidalblutung vermieden und der Ausgang verbessert werden (Anonym, 1994; Harders et al., 1996). Ein überzeugender Beweis für darüber hinausgehende günstige Wirkungen, wie zum Beispiel eine Verbesserung der perifokalen Hypoperfusion nach fokalem Trauma, steht aus.

Hypothermie

Tierexperimentelle Untersuchungen deuten auf eine neuroprotektive Wirkung von milder Hypothermie bei Ischämie. Die Wirkung variiert jedoch nicht nur mit der untersuchten Hirnregion, sondern auch stark mit dem Zeitpunkt der

Hypothermie (Berntman et al., 1981; Minamisawa et al., 1990; Dietrich et al., 1993). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß durch milde Hypothermie der zerebrale Sauerstoffverbrauch und die Hirndurchblutung gesenkt wird. Zeitgleich wird ein erhöhter ICP reduziert und der zerebrale Perfusionsdruck erhöht. Der neurologische Ausgang konnte verbessert werden (Clifton et al., 1993; Marion et al., 1993; Shiozaki et al., 1993). Die Hypothermie birgt jedoch Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen und Gerinnungsstörungen. Da diese vom Ausmaß und der Dauer der Hypothermie abhängig sind, genaue Wechselwirkungen aber nicht bekannt sind, kann die aktive Kühlung derzeit nicht als Routineverfahren empfohlen werden. (Schubert, 1992).

1.3.2. Therapie von Sekundär- und Zusatzschäden

Die Vermeidung ischämischer und hypoxischer Hirnschäden nach SHT steht insbesondere in der präklinischen Phase im Vordergrund, da weitere Sekundärschäden wie Infektion, Ödem, Vasospasmus und zerebrale Krampfanfälle erst mit einer zeitlichen Verzögerung nach Trauma auftreten.

Ischämie

Zur Vermeidung ischämischer zerebraler Sekundärschäden sollte ein zerebraler Perfusionsdruck (CPP) von 70 mmHg nicht unterschritten werden (Pigula et al., 1993; Larsen et al., 1994; Rosner et al., 1995). Der zerebrale Perfusionsdruck entspricht der Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck (MAP) und intrakraniellm Druck (ICP) [CPP = MAP - ICP]. Folglich läßt sich ein ausreichender CPP über eine Erhöhung des MAP bzw. eine Senkung des ICP sicherstellen.

Erhöhung des MAP

Durch Blutverlust und Schock im Rahmen eines Traumas wird der MAP kompromittiert. Therapeutisch stehen kolloidale und isotone kristalloide Lösungen sowie Vasopressoren zu Verfügung (Scalea et al., 1994; Drummond, 1995). Experimentell konnte gezeigt werden, daß weder isotone kristalloide noch kolloidale Lösungen ein Hirnödem induzieren (Goulin et al., 1994; Zhuang et al., 1995). Hypotone Infusionslösungen sind hingegen kontraindiziert, da sie ein Hirnödem aggravieren können (Shackford et al., 1992). Glukose sollte ebenfalls nicht infundiert werden, da sie ein Hirnödem induziert, neurologische Schäden aggraviert und den Ausgang verschlechtert (Shapira et al., 1995; Rovlias und Kotsou, 2000). Wird der Kreislauf durch eine Volumentherapie nicht erfolgreich hergestellt, können Vasopressoren eingesetzt werden. Die Wahl des optimalen Vasopressors im Hinblick auf Hirndurchblutung und Hirnödem wird derzeit noch diskutiert, so daß keine Empfehlung diesbezüglich vorliegt (Beaumont et al., 2000; Ract und Vigue, 2001; Ract et al., 2001).

Senkung des ICP

Liegen durch eine intrakranielle Druckmessung ($ICP > 20$ mmHg), eine CCT oder durch klinische Zeichen Hinweise auf eine drohende Einklemmung vor, muß der intrakranielle Druck gesenkt werden. Die Beseitigung intra- und extrakranieller Ursachen einer ICP-Erhöhung (z.B. Hämatome, Hyperkapnie) hat Vorrang vor symptomatischen Maßnahmen. Signifikant raumfordernde epidurale und akute subdurale Hämatome sollten zügig operiert werden um die Mortalität zu senken (Seelig et al., 1981). Sowohl die Liquordrainage als

auch die Gabe von Mannitol werden als wichtige Zusatzmaßnahmen eingesetzt. Wenn der ICP unter diesen Maßnahmen nicht sinkt, ist die therapeutische Hyperventilation zu erwägen. Hierbei wird der intrakranielle Druck durch eine reaktive Vasokonstriktion der Hirngefäße erniedrigt. Dabei besteht das Risiko, daß die Hirndurchblutung kompromittiert wird und hypoxische Folgeschäden entstehen (Muizelaar et al., 1991). Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt das "Barbituratcoma" dar. Hierbei wird der zerebrale Stoffwechsel maximal supprimiert, die Hirndurchblutung sinkt reaktiv und der ICP wird erniedrigt. Jedoch ist diese Therapie nur unter EEG-Überwachung im Rahmen einer intensivmedizinischen Überwachung möglich (Messeter et al., 1986; Eisenberg et al., 1988; Nordstrom et al., 1988; Lee et al., 1994; Cormio et al., 1999).

Hypoxie

Neben einem ausreichenden CPP trägt vor allem die Prävention von Hypoxämie und Hyperkapnie zur Prognoseverbesserung nach SHT bei (Ong et al., 1996). Es konnte gezeigt werden, daß die Schwere der initialen Bewußtseinsstörung nach SHT die Ventilation negativ beeinflusst (Pfenninger und Lindner, 1991). So zeigen initial bis zu 70 % aller Patienten mit einem schweren SHT neben einer Hypoxämie eine Hyperkapnie (Chesnut, 1995). Dies kann neben einer zerebralen Hypoxie über die Hyperkapnie durch Dilatation der zerebralen Gefäße zu einem erhöhten Hirndruck führen.

Die Therapieziele sind daher Normoxämie (SaO_2 : > 95 %, PaO_2 : > 100 mmHg) und Normokapnie (PaCO_2 : 35 – 40 mmHg). Aus diesem Grund sollten bewußtlose Patienten (GCS : ≤ 8) und alle Patienten mit einer eingeschränkten

Sauerstofftransportkapazität, oder mit einer die Vitalfunktionen beeinträchtigen Analgosedierung primär intubiert und kontrolliert beatmet werden.

1.4. Alternative Therapie: Hyperton-Hyperonkotische-Lösungen

Im Vergleich zur Therapie von Folgeschäden der Primärverletzung durch Einflußnahme auf vielschichtige Mediatorokaskaden, bietet sich die symptomorientierte Therapie der Sekundär- und Zusatzschäden als vergleichsweise unkompliziert an. Eine vielversprechende Therapieoption stellen in diesem Hinblick Hyperton-Hyperonkotische-Lösungen (HHL) dar.

Hyperton-Hyperonkotische Lösungen werden seit Anfang der neunziger Jahre zur Volumenersatztherapie in der Erstversorgung nach Polytrauma eingesetzt. Sie bestehen aus einer hypertonen kristalloiden Komponente kombiniert mit einer kolloidalen Komponente. Die intravenöse Gabe von HHL führt auf Grund des hohen osmotischen Gradienten zu einer raschen intravasalen Flüssigkeitsakkumulation hauptsächlich aus den Gefäßendothelien und dem Interstitium (Meßmer, 1968). Hierdurch wird der Gefäßwiderstand verringert und die Viskosität des Blutes erniedrigt. Neben diesen primär rheologischen Wirkungen zeichnen sich HHL durch eine spezifisch kardiale Wirkung aus: Sie wirken positiv inotrop und steigern so den Blutdruck (Mouren et al., 1995). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß HHL den intrakraniellen Druck nach vasogenem Hirnödem reduzieren können (Berger et al., 1995).

Somit bietet sich die Gabe von HHL in der Initialversorgung nach SHT an, da sie versprechen, durch eine Verbesserung der Kreislaufsituation und einer

Reduktion des intrakraniellen Drucks den zerebralen Perfusionsdruck zu erhöhen. Zusätzlich wird erwartet, daß sie durch eine verbesserte Rheologie die perifokale posttraumatische Minderdurchblutung der Hirnrinde mindern und dadurch gegebenenfalls das sekundäre Nekrosewachstum eindämmen.

1.5. Ziele dieser Untersuchung

Aufgrund der positiven Wirkung HHL auf Rheologie und zerebralen Perfusionsdruck, Faktoren die insbesondere in der präklinischen Phase nach SHT eine kritische Rolle spielen, bieten sie sich zur präklinischen Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten an. Aus diesem Grund sollte in dieser Arbeit die Wirkung der kommerziell erhältlichen Hyperton-Hyperonkotischen Lösung HyperHAES® (Fresenius, Pharma Austria GmbH, Graz, A) auf Kreislauf, zerebrale Durchblutung und das sekundäre Nekrosewachstum nach SHT am Tiermodell untersucht werden.

Um eine Vergleichbarkeit der Messungen zu ermöglichen, sollten die physiologischen Parameter der Tiere über den gesamten Versuchsverlauf regelmäßig überprüft und im Normbereich gehalten werden.

Als Modell für ein SHT sollte eine homogene, reproduzierbare, fokale kortikale Läsion gesetzt werden. Die Läsion sollte histologisch isomorph zu einer Kontusion sein.

Die HHL Gabe sollte in Anlehnung an das Eintreffen von Rettungskräften 10 Minuten nach Trauma erfolgen. Die rheologische Wirkung sollte durch die

Messung des Hämatokrits und die kardiale Wirkung über eine kontinuierliche Messung des arteriellen Drucks nachgewiesen werden.

Die Hirnrindendurchblutung sollte nicht invasiv sowohl im traumatisierten wie im traumafernen Bereich gemessen werden. Eine kontinuierliche Messung von bis zu 6 Stunden nach Trauma sollte gewährleistet sein, da in diesem Zeitfenster die größte Hämodynamik zu erwarten ist.

Das sekundäre Nekrosewachstum sollte über die Messung des Nekrosevolumens 5 Minuten und 24 Stunden nach Trauma erfaßt werden. Da eine möglichst objektive Messung angestrebt wird, sollte die Histomorphometrie rechnergestützt erfolgen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Rahmenbedingungen, Versuchstiere und Vorversuche

2.1.1. Rahmenbedingungen

Die Versuche wurden in dem Zeitraum von Oktober 1996 bis Juni 2000 am Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern durchgeführt. Das Forschungsvorhaben wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Förderschwerpunktes „Neurotraumatologie und Neuropsychologische Rehabilitation“ FKZ 90 30 911 unterstützt.

2.1.2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche Sprague-Dawley Ratten CD BR (Charles River, Sulzfeld, D) verwendet. Sie wurden im Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung bei 24° C und 50 % relativer Luftfeuchte bei einem künstlichen Tag/Nacht Rhythmus von 12 Stunden gehalten. Futter (Pellets der Firma Sniff, Soest, D) und Wasser wurden ad libitum zu Verfügung gestellt. Die Tiere wurden mit einem Gewicht zwischen 260 und 290 Gramm geliefert, nach Akklimatisation waren sie zum Versuchstermin 284 ± 21 (MW \pm SD) Gramm schwer.

2.1.3. Vorversuche

Die mikrochirurgische Operationstechnik und Intubation wurde an 13 Tieren erlernt.

Um die Laser-Doppler-Scan-Methode unter Superfusion zu etablieren wurden 25 Tiere verwendet, davon wurden zehn Tiere scheinoperiert, fünfzehn Tiere erhielten ein Trauma. Während dieser Versuche zeigte sich, daß die Beobachtungsdauer durch eine etwa 3,5 Stunden nach Intubation einsetzende, progrediente respiratorische Insuffizienz limitiert wurde. Wir entwickelten daraufhin ein Beatmungsprotokoll, mit dem durch Lungenblähung und tracheale Absaugung, Versuchszeiten von bis zu 11 Stunden bei physiologischen Blutgasen realisiert werden konnten. Zeitgleich wurden die Protokolle zur Erfassung der Vitalparameter und zur Auswertung der Laser-Doppler-Daten und Histologie festgelegt.

Die kortikale Durchblutung der scheinoperierten Tiere war nach einer Vorlaufzeit von 60 Minuten konstant. Bei den traumatisierten Tieren wurde ein posttraumatischer Durchblutungsabfall, wie bereits beschrieben (Friedrich et al., 2000; Plesnila et al., 2003), festgestellt. Das Nekrosewachstum dieser Tiere war jedoch im Gegensatz zum Nekrosewachstum der bereits im Labor etablierten Versuche (Eriskat et al. 1994; Stoffel et al., 2001), nicht statistisch signifikant.

Wir vermuteten, daß das Nekrosewachstum durch die extrem lange Versuchsdauer beeinflusst wurde. Aus diesem Grund wurde neben der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“, eine zweite Versuchsreihe zur gezielten Untersuchung der sekundären Nekrose konzipiert. Diese zweite Versuchsreihe sollte sich durch eine sehr kurze, minimal-chirurgische Intervention auszeichnen, um die Effekte der langen Versuchsdauer auszuschließen. Zu diesem Zweck wurde an sechs Tieren die Methode der

Präparation und Maskenbeatmung geübt. In diesen Versuchen war das sekundäre Nekrosewachstum statistisch hoch signifikant, so daß die Methode für die Versuchsreihe „Nekrosewachstum“ verwendet wurde.

2.2. Versuchsreihe: Kortikale Durchblutung

2.2.1. Versuchsanordnung und -ablauf

Ziel dieser Versuchsreihe war die Untersuchung des räumlichen und zeitlichen Verlaufs der kortikalen Durchblutung vor und nach fokalem kryogenem kortikalem Trauma mit und ohne HHL Therapie. Zudem sollte das sekundäre Nekrosewachstum ermittelt werden.

a) Versuchsanordnung

Der Arbeitsplatz wurde so konzipiert, daß der Kortex orotracheal intubierter Ratten stereotaktisch zugänglich war. Für die transdurale LD-Messung der kortikalen Durchblutung wurde ein rechnergesteuerter 3-D Mikromanipulator verwendet, durch den eine LD-Sonde repetitiv über die Duraoberfläche geführt werden konnte. Das Meßareal auf der Dura bestand aus einer Matrix von 6 x 10 Meßpunkten im Abstand von 500 µm. Einer Austrocknung der Dura und Auskühlung des Gehirns wurde durch kontinuierliche Superfusion mit angewärmter 0,9 % -iger Kochsalzlösung vorgebeugt. Der Haltearm der LD-Sonde wurde, um einen freien Zugang zur Duraoberfläche zu ermöglichen, zur Traumaapplikation hochgeklappt. Das kryogene Trauma wurde mittels rechnergesteuertem Roboterarm appliziert. Nach Trauma wurde der Haltearm heruntergeklappt um die LD-Messung fortzuführen [Abb. 2-1, S. 25].

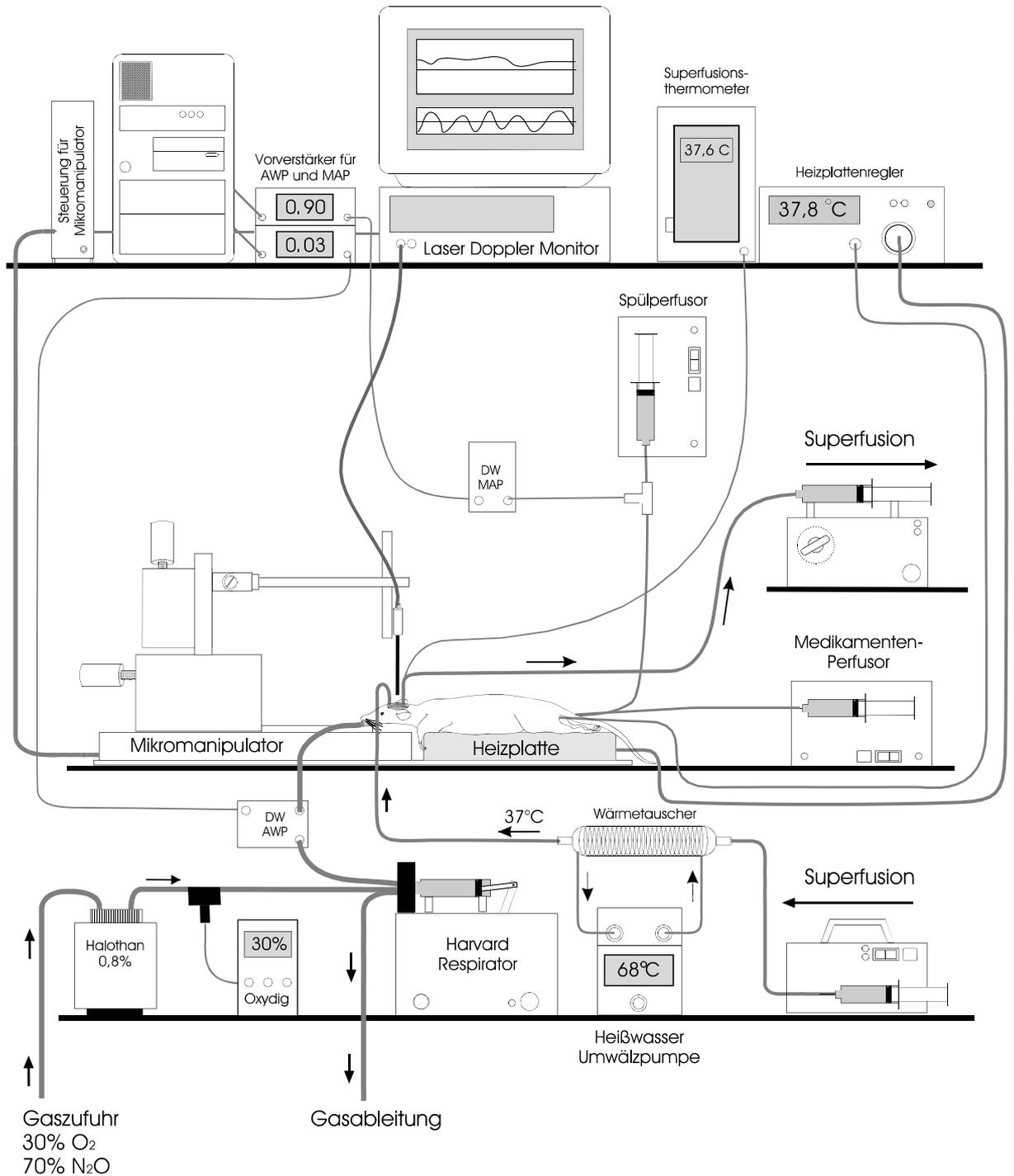


Abb. 2-1: Versuchsanordnung zur transduralen Messung der kortikalen Durchblutung.

b) Versuchsablauf

Die chirurgische Präparation dauerte etwa 1,5 Stunden. Das Trauma folgte nach Messung der Ausgangsdurchblutung für 1,5 Stunden. Nach der

Traumaapplikation wurden die Tiere per Losverfahren den Gruppen zugeteilt. Tiere der Akut Gruppe wurden 5 Minuten nach Trauma perfusionsfixiert und das Hirn entnommen. Tieren der Kontroll- und HHL-Gruppe wurden die Therapeutika exakt 10 Minuten nach Trauma verabreicht. Die Hirnrindendurchblutung der Tiere dieser beiden Gruppen wurde unter Einhaltung der physiologischen Grenzen der Vitalparameter für weitere 5 1/2 Stunden nach Trauma gemessen. Nach dieser Zeit wurden die Wunden verschlossen, und die Tiere extubiert. Die Perfusionsfixierung und Hirnentnahme folgte 24 Stunden nach Trauma [Abb. 2-2, S. 26].

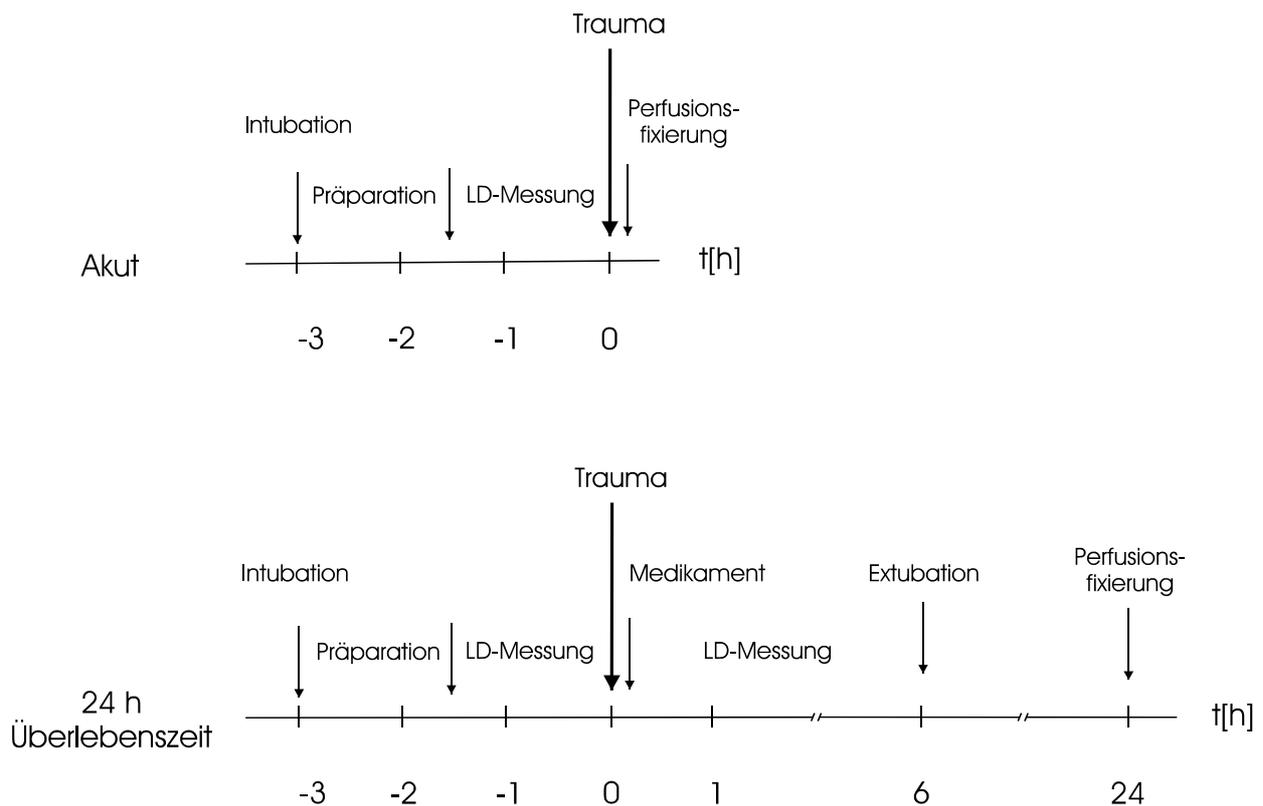


Abb. 2-2: Versuchsprotokoll zur Bestimmung der kortikalen Durchblutung

c) Versuchsgruppen:

1. Akut (n=15) Zur Bestimmung der primären Läsionsgröße: Die Hirne wurden 5 Minuten nach Trauma zur histologischen Aufbereitung entnommen.
2. Kontrolle (n=15) Messung der posttraumatischen kortikalen Durchblutung für 5,5 Stunden und des sekundären Nekrosewachstums nach 24 Stunden. Die Tiere erhielten 10 Minuten nach Trauma 4ml/kg KG 0,9 % NaCl in einem Bolus über 90 Sekunden als Scheintherapie.
3. Therapie (n=15) Messung der posttraumatischen kortikalen Durchblutung für 5,5 Stunden und des sekundären Nekrosewachstums nach 24 Stunden. Die Tiere erhielten 10 Minuten nach Trauma 4ml/kg KG 7,2 % NaCl + 6 % HAES MW 200 000 in einem Bolus über 90 Sekunden als Therapeutikum. Wir verwendeten das kommerziell erhältliche HyperHAES® der Firma Fresenius.

2.2.2. Chirurgische Präparation

a) Intubation, Ventilation, Narkose und Basispräparation

Die Tiere wurden ca. ½ Stunde vor Versuchsbeginn in den Versuchsraum gebracht, so daß sie sich während der Aufheiz- und Vorbereitungszeit der Geräte akklimatisieren konnten.

Als Vorbereitung zur Intubation wurden die Tiere in einen durchsichtigen Plexiglasbehälter gesetzt, in dem sie durch ein Gemisch von 4 % Halothan, 30 % O₂, und 66 % N₂O sediert wurden. Es folgte eine intramuskuläre Injektion von 0,25 mg Atropin (Atropinsulfat 0,5 mg, B. Braun, Melsungen, D) in den rechten Oberschenkel um die Speichelsekretion zu mindern. Der Rachenraum wurde mit einem in Gingicain getränkten Wattestäbchen ausgetupft um

intubationsbedingte Reizungen des Larynx zu mindern. Es folgte Rasur des Skalps und der Oberschenkelinnenseite links mit einem Langhaarschneider (Elektra II GH204, Aesculap, Tuttlingen, D).

Zur eigentlichen Intubation wurde die Ratte solange einem 4 %-igen Halothan-Gasgemisch ausgesetzt, bis die Atemfrequenz - als Maß für eine ausreichende Narkosetiefe - auf etwa 60 Atemzüge pro Minute gesunken war. In Folge wurde die Ratte in Rückenlage auf einer Schräge zur Intubation gelagert. Die Zunge wurde zur Kehlkopfdarstellung herausgezogen und angehoben. Unter mikroskopischer Kontrolle (K90/47, Carl. Zeiss, Wetzlar, D) wurde mit Hilfe eines Intubationstrokars ein Plastikkatheter mit 2,08 mm Außendurchmesser (SIMS Portex Ltd. CT21 6JL, UK) in die Trachea vorgeschoben. Nach Lagekontrolle des Tubus wurde das Tier an den Harvard Rodent Ventilator (Model 683, Harvard Apparatus, South Natick, MA, USA) mit einer Beatmungsfrequenz von ca. 70 Atemzügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von 0,9 ml / 100 g KG angeschlossen. Die Halothan-konzentration wurde auf 0,8 % Vol. eingestellt. Der Tubus wurde mit Klebestreifen am Unterkiefer fixiert.

Über eine per rektaler Temperatursonde rückgekoppelte Heizplatte (Eigenbau, ICF Klinikum Großhadern, München, D) wurden die Tiere auf einer konstanten Körperkerntemperatur von $38,0 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ gehalten.

Zur Medikamentengabe wurde ein Katheter (Außendurchmesser 0,61 mm, SIMS Portex Ltd. CT21 6JL, UK) in die linke Vena saphena gelegt. Ein weiterer Katheter (Außendurchmesser 0,96 mm, SIMS Portex Ltd. CT21 6JL,

UK) wurde in die Arteria caudalis medialis gelegt. Von diesem Katheter wurde über einen Dreiwegehahn eine Verbindung zu einem Druckwandler (DTX Plus, Spectra Med, Oxnard, CA, USA) für die kontinuierliche Blutdruckmessung geschaffen. Die Signale des kalibrierten Druckwandlers wurden per Analog/Digitalwandler dem Rechner zugeführt und während des Versuches auf Festplatte aufgezeichnet. Durch temporäre Diskonnektion konnten über diesen Katheter arterielle Blutproben (60 µl) zur Blutgasbestimmung entnommen werden.

Die Beatmungsfrequenz wurde laut der Formel:

$$\text{Atemfrequenz}_{\text{ soll}} = \text{Af}_{\text{ ist}} \cdot \text{pCO}_2_{\text{ ist}} / \text{pCO}_2_{\text{ soll}}$$

nach jeder Blutgasbestimmung eingestellt. Auf die Blutentnahme erfolgte eine sofortige Spülung des Katheters mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,5 ml/h physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl, B. Braun, Melsungen, D) über eine Perfusorpumpe (sp 250i, wpi, Berlin, D).

Die während der langen Narkose auftretenden Ventilationsschwierigkeiten wurden durch steigenden Atemwegsdruck (AWP) und/oder Veränderungen der Blutgase identifiziert. Differentialdiagnostisch mußte zwischen Atelektasenbildung und Tubusobstruktion durch getrocknetes Sekret unterschieden werden. Bei rasch steigendem AWP und Hyperkapnie wurde der Verdacht auf eine Tubusobstruktion erhoben und der Tubus gereinigt. Dies erfolgte mit Hilfe eines Plastikkatheters (I.D.: 0,75 mm, A.D.: 1,22 mm, SIMS Portex Ltd. CT21 6JL, UK), durch den ca. 0,1 ml einer 0,9 % Kochsalzlösung in den Tubus eingespritzt wurde. Es wurde für ca. 2 Minuten beatmet, dann

wurde mit einer 50 ml Perfusorspritze und dem nun daran angeschlossenen Plastikkatheter der angelöste Schleim abgesaugt. Im Falle einer langsamen AWP Erhöhung bei zunehmender Hypoxie, erhoben wir den Verdacht einer Atelektase. In diesem Fall wurde die Lunge der Ratte gebläht. Dies wurde durch Abklemmen des abführenden Beatmungsschlauches während 3 - 4 Atemhüben bis zu einem maximalen AWP von 20 mm Hg erreicht.

b) Kontrollparameter

Aufgrund der langen Untersuchungszeiten und der daraus resultierenden möglichen kumulativen Effekte auf den physiologischen Zustand der Tiere wurde besonderer Wert auf die Erfassung und Konstanthaltung der Vitalparameter gelegt. Die Parameter wurden in den angegebenen physiologischen Grenzen gehalten [Tabelle 2-1, S. 30]; die angegebenen Meßintervalle wurden bei Bedarf durch Zusatzmessungen ergänzt:

Kontrollparameter	Zielbereich	Meßintervall
Arterieller Druck (MAP)	80 ± 10 mm Hg	kontinuierlich
Atemwegsdruck	3 ± 2 mm Hg	kontinuierlich
Rektale Temperatur (T _{rektal})	38 ± 0,5° C	30 Minuten
Superfusionstemperatur (T _{superfusion})	37,5 ± 0,5° C	30 Minuten
arterieller pO ₂	>100 mm Hg	60 Minuten
arterieller pCO ₂	40 ± 3 mm Hg	60 Minuten
arterieller pH	7,37 ± 0,05.	60 Minuten

Tabelle 2-1: Erhobene Kontrollparameter

c) Schädelpräparation

Zur Präparation des Schädels wurde der Kopf des Tieres in einen stereotaktischen Rahmen (Model 900, Kopf Instruments Tujunga, CA, USA) eingespannt. Der Skalp wurde in medianer Linie von der Höhe des hinteren Augenwinkels bis zur Protuberantia occipitalis externa inzidiert und stumpf abgelöst. Die rechte parietale Schuppe wurde von Bindegewebe und Knochenhaut befreit. Eventuelle Blutungen aus den venösen Emissarien wurden mittels Knochenwachs (W31G, Ethicon Inc., Piscataway, NJ, USA) gestillt. Mit einem Dental-Turbinenbohrer (Kaltenbach & Voigt GmbH & Co., Biberach-Riss, D) wurde unter kontinuierlicher Kühlung mit 0,9 % NaCl das Bregma punktförmig markiert und die rechte parietale Schuppe trepaniert. Die Trepanation erstreckt sich von 1 mm kaudal der Sutura coronalis bis zur Sutura lambdoidea und von 1 mm lateral der Sutura sagittalis bis 1 mm medial der Crista musculus temporalis [Abb. 2-4, S. 35]. Es wurde darauf geachtet, daß die darunterliegende Dura intakt blieb. Von einem PVC Rohr mit Durchmesser 25 mm wurde ein 15 mm langes Stück abgeschnitten und mit glühenden Kanülen so gespickt, daß ein Krönchen entstand. Das Superfusionskrönchen wurde aufgesetzt, der umgebende Skalp hochgezogen und an den Dornen des Krönchens eingehakt um ein Reservoir zu bilden [Abb. 2-3, S. 32].

d) Superfusion

Um die Dura vor dem Austrocknen zu bewahren und um einem Auskühlen des Gehirns entgegen zu wirken, wurde das durch den Skalp und Krönchen gebildete Reservoir mit auf 37,5° C temperierter Kochsalzlösung gespült.

Hierzu verwendeten wir zwei Spritzenpumpen (Perfusor Secura, B.Braun, Melsungen, D) um das Superfusat kontrolliert zu- und abzuleiten. Das zugeführte Superfusat (0,9 % NaCl, B.Braun, Melsungen, D) wurde durch einen von einem Warmwasserbad (K2D, Meßgerätewerk LAUDA, Lauda-Königshofen, D) gespeisten Wärmetauscher (Model 158821, Radnoti Glass Technology Inc., Monrovia, CA, USA) erhitzt. Die Temperatur des abgeführten Superfusats wurde durch ein in der abführenden Leitung gelegenes Nadelthermometer (KS40, Koninklijke Philips Electronics N.V, Eindhoven, NL) gemessen [Abb. 2-3, S. 32].

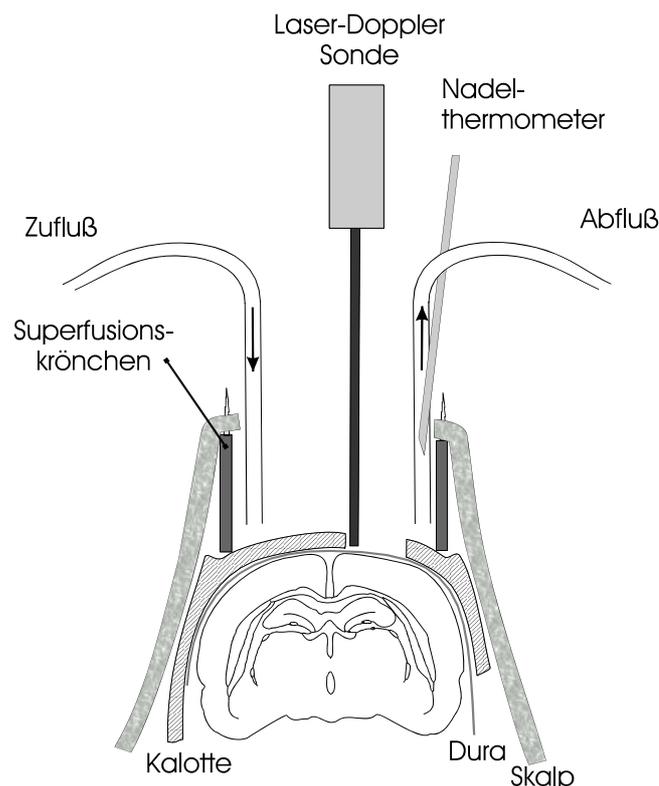


Abb. 2-3 Schemazeichnung der Superfusion als Frontalschnitt durch die Trepanation

Die Flußgeschwindigkeit der Perfusoren wurde auf 120 ml/h gestellt. Um ein Temperaturequilibrium der Apparatur und Leitungen zu Beginn der Superfusion zu erreichen, wurden die Superfusionsperfusoren bereits vor der Schädelpräparation gestartet. Zu- und Abflußkatheter wurden in ein kleines Plastikgefäß gelegt und das Warmwasserbad so temperiert, daß im Abflußkatheter $37,5 \pm 0,5^\circ \text{C}$ gemessen wurden. Mit Ende der Schädelpräparation wurden Zu- und Abflußkatheter der Superfusion in das Skalpreservoir gebracht. Dabei wurde darauf geachtet, daß das Reservoir zur Erhöhung der Temperaturkonstanz möglichst voll war. Die Superfusion wurde über die gesamte Dauer der Durchblutungsmessung aufrecht gehalten.

e) Laser-Doppler (LD)

Zur Durchblutungsmessung verwendeten wir einen Laser-Doppler-Perfusions-Monitor (Perimed Master 4001, Perimed, Järfälla, S) mit einer speziell für diese Untersuchung angefertigten Sondenspitze. Um die kortikale Perfusion räumlich zu erfassen, wurde ein Meßareal mit einer Matrix von 6 x 10 Meßpunkten über der Dura definiert. Der Abstand zwischen den einzelnen Meßpunkten betrug 500 µm. Mittels eines rechnergesteuerten 3-D Mikromanipulators (KM 10 MOT, Wagner Instrumentenbau, Schöffengrund, D) konnte die LD-Sonde wiederholt präzise über den Meßpunkten positioniert werden. Das Steuerprogramm für den Mikromanipulator erlaubte neben der Führung der LD-Sonde die kontinuierliche Aufzeichnung des Laser-Doppler-Fluxes (LDF), des Atemwegsdruckes (AWP) und des mittleren arteriellen Druckes (MAP). Die Daten wurden zur späteren Auswertung als Tabulator getrennte ASCII Datei

auf der Festplatte des Rechners gespeichert. In dieser Datei konnten zudem einzelne Zeitpunkte markiert werden, um z.B. Scanstart und Scanstopp, Trauma, Medikamentengabe und ähnliches zu protokollieren.

Nach der Präparation des Tieres wurde der Haltearm für die LD-Sonde am 3-D Mikromanipulator montiert und kalibriert. Die LD-Sonde wurde anhand des emittierten Lichtes so orientiert, daß die emittierende Faser kaudal und die kollektierende Faser rostral war. Vom Bregma als Referenzpunkt ausgehend, wurden die Koordinaten der rostro-medialen und der kaudo-lateralen Ecke des Scanfeldes definiert (Schwarze Felder in [Abb. 2-4, S. 35]). Durch das Steuerprogramm wurden die horizontalen Koordinaten der Meßpunkte für die Meßmatrix anhand dieser Eckdaten interpoliert. Für jeden so definierten Meßpunkt wurde unter mikroskopischer Kontrolle der Abstand der LD-Sondenspitze zur Dura so eingestellt, daß die LD-Sondenspitze knapp über der Dura schwebend positioniert war. Die vertikalen Koordinaten wurden den einzelnen Meßpunkten zugehörig gespeichert und dienten während der folgenden Messungen zur Sondenpositionierung.

Während des ersten LD-Scans wurde die Positionierung der LD-Sonde mikroskopisch kontrolliert. In den folgenden Scans wurde während der Sondenpositionierung der Verlauf der kortikalen Venen unter mikroskopischer Kontrolle den Sondenpositionen entsprechend auf dem Versuchsprotokoll skizziert [Abb. 2-13, S. 53].

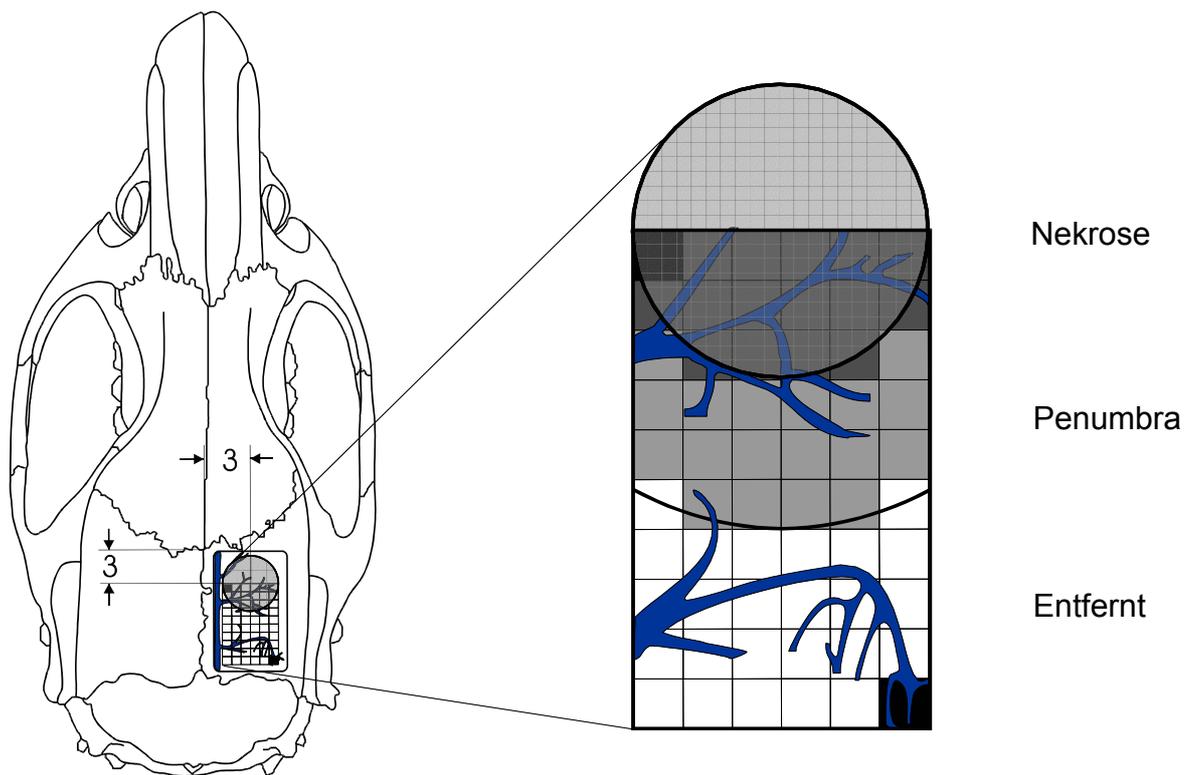


Abb. 2-4 Schemazeichnung für Trepanation und LD Position.

f) Trauma

Um eine reproduzierbare fokale kortikale Nekrose zu schaffen, wurde nach der Methode von Klatzo der Kortex lokal vereist. Zu diesem Zweck wurde mittels Traumaapplikator ein auf -68°C gekühlter Traumastempel über einem vordefinierten Punkt auf der Duraoberfläche aufgesetzt.

Der verwendete Traumastempel bestand aus einem konisch auslaufenden Messingbehälter und einem, im Konus axial angelöteten 3 mm dicken Kupferdraht, welcher 5 mm aus dem Konus herausragte [Abb. 2-5, S. 36]. Der Traumastempel wurde gekühlt, indem wir ihn zur besseren Wärmeübertragung mit Azeton füllten und pelletiertes Trockeneis vorsichtig

zugaben. Unsere Vorversuche zeigten, daß die Stempelspitze 5 Minuten nach Zugabe des letzten Trockeneises zuverlässig auf exakt -68°C abgekühlt war.

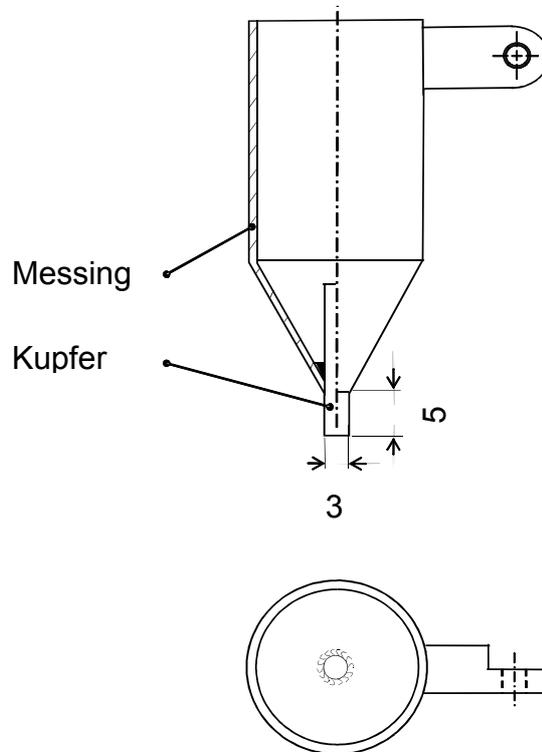


Abb. 2-5 Konstruktionsskizze des Traumastempels

Zur stereotaktischen Positionierung über dem Kortex wurde der Traumastempel an den horizontalen Arm eines Elektrodenmanipulators (Model 960, David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) montiert. Um Kontaktzeit und Anpreßdruck des Traumastempels während des Traumas zu standardisieren, wurde die vertikale Spindel des Elektrodenmanipulators per Schrittmotor angetrieben [Abb. 2-6, S. 37]. Die Steuereinheit des Schrittmotors bestand aus einem tragbaren Rechner mit Intel 80286 Prozessor und einer über die parallele Schnittstelle angeschlossene Steuerkarte für Schrittmotoren (SMC 800, Conrad Electronic GmbH, Hirschau, D). Das Steuerprogramm

verrechnete die Parameter: *Kortexhöhe*, *zusätzliche Einpreßtiefe* und *Traumadauer* um den Traumastempel zu positionieren.

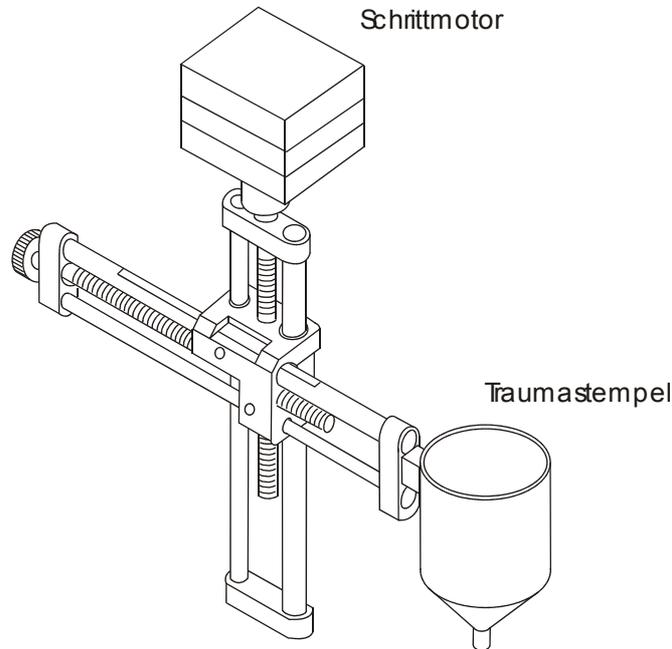


Abb. 2-6 Konstruktionsskizze des Elektrodenmanipulators mit Schrittmotor

Nach Messung der Grunddurchblutung über 1,5 Stunden wurde der LD-Meßvorgang gestoppt und die Superfusion angehalten. Der LD-Haltearm wurde nach oben weggeklappt und der Traumaapplikator wurde auf den stereotaktischen Rahmen (Model 902, David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) montiert. Das Zentrum des Traumastempels wurde, vom Bregma als Referenzpunkt ausgehend, 3 mm lateral und 3 mm kaudal über der Dura positioniert [Abb. 2-4, S. 35] und die Stempelunterfläche parallel zur Kortexoberfläche ausgerichtet. Unter mikroskopischer Kontrolle wurde der Stempel abwärts bewegt bis er die Dura gleichmäßig berührte. Diese Position wurde als Kortexhöhe im Rechner gespeichert. Die übrigen Applikationsdaten

wurden wie folgt festgelegt: Dauer des Kortexkontaktes 6 Sekunden, zusätzliche Einpreßtiefe 0,5 mm.

Der Traumastempel wurde wieder hochgefahren und der Schädel der Ratte mit angefeuchteten, gewärmten Kompressen abgedeckt, um eine Auskühlung des Kopfes und eine Austrocknung der Dura zu verhindern. Azeton und Trockeneis wurden in den Traumastempel eingefüllt. Nach exakt 5 Minuten Kühlung wurde der sich durch die Luftfeuchtigkeit an der Stempelunterseite niederschlagende Reif mit einem trockenen Wattestäbchen entfernt. Die Dura wurde mit einem Tupfer (Sugi, Kettenbach, Eschenburg, D) abgetrocknet und das Trauma appliziert. Das Trauma zeichnete sich daraufhin kurzzeitig als kreisförmige Frostfläche auf der Dura ab. Der Traumazeitpunkt wurde in der Datei der Versuchsdaten und im Versuchsprotokoll protokolliert. Anschließend wurden der Traumaapplikator entfernt, der LD-Haltearm heruntergeklappt und die Superfusion sowie die LD-Messung wieder aufgenommen.

g) Therapeutikagabe

Die Therapeutika wurden 10 Minuten nach Trauma gegeben. Da die Wirkung von HyperHAES[®] (7,2 % NaCl + 6 % HAES MW 200 000) von der Infusionsrate abhängt (Stern et al., 2000), wurde eine Perfusorpumpe [sp 100i, wpi, Berlin, D] zur präzisen Administration verwendet. Es wurden 4ml/kg KG 0,9 % NaCl (Kontrolle) bzw. HyperHAES[®] (Therapie) in einem Bolus über 90 Sekunden in die Vena saphena infundiert. Anfang und Ende der Infusion wurde in der Datei der Versuchsdaten und im Versuchsprotokoll protokolliert. Nach Therapeutikagabe wurde der Katheter der Vena saphena entfernt, die Vene proximal ligiert und der Zugang chirurgisch verschlossen.

h) Beenden der Messung und Ausleitung der Narkose

Nach einer posttraumatischen Beobachtungszeit von 5,5 Stunden wurde die Superfusion abgestellt, die LD-Sonde sowie das Superfusionskrönchen entfernt und die Kopfhaut vernäht. Das Tier wurde aus dem stereotaktischen Rahmen entfernt, die Sauerstoffkonzentration auf 50 % gestellt und das Tier in Rückenlage gebracht. Der arterielle Zugang wurde proximal ligiert, der Katheter gezogen und die Wunden vernäht. Die Halothanzufuhr wurde abgestellt und die Tiere bis zur ersten Aufwachreaktion mit 100 % Sauerstoff nachbeatmet. Sodann wurde der Tubus entfernt und die Ratte beobachtet, bis die motorische Aktivität annähernd normal war. Das Tier wurde in einem Käfig mit frischem Einstreu in den Tierstall gebracht.

i) Fixierung

Als Vorbereitung zur Hirnentnahme wurde das Hirngewebe durch intrakardiale Perfusion mit einer neutral gepufferten 4 % Paraformaldehydlösung fixiert. Je nach Gruppe wurde entweder die Intubationsnarkose während der Fixierung fortgeführt (Akutgruppe) oder die Tiere wurden mit Chloralhydrat (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Hohenlockstedt, D) anästhesiert (Therapie- und Kontrollgruppe).

Da die für die Perfusionsfixierung notwendige Thorakotomie sehr schmerzhaft ist, wurde Wert auf eine tiefe Narkose gelegt. Aus diesem Grund wurde die Halothankonzentration für die weiterbeatmeten Tiere der Akutgruppe vor der Fixierung auf 2 % Vol. erhöht. Die Tiere der 24 Stunden Gruppe wurden aus dem Tierstall geholt und mit dem bereits beschriebenen Verfahren in dem halothanbegasteten Plexiglasbehälter sediert. Es wurden dann 10 ml/kg KG

Chloralhydrat (3,6 % Chloralhydrat, Apotheke Innenstadt Universität München, München, D) intra-peritoneal gegeben und gewartet bis die Atmung sistierte.

Die weitergehende Präparation ist für alle Gruppen gleich. Über einen abdominalen Zugang wurde die Aorta descendens abgeklemmt, das Zwerchfell eröffnet und der Perfusionskatheter liksventrikulär in die Aorta ascendens vorgeschoben und fixiert. Das rechte Herzohr wurde eröffnet. Um intravasale Koagulationen durch das Paraformaldehyd zu vermeiden, wurde mit isotoner Kochsalzlösung gespült, bis die aus dem rechten Herzohr ausgetretene Flüssigkeit klar war. Sodann wurde die Infusion auf Paraformaldehyd umgestellt und für 15 Minuten zur Fixierung aufrecht erhalten.

j) Hirnentnahme

Zur Hirnentnahme wurden die Tiere dekapitiert. Die Haut des dorsalen Schädels wurde entfernt, der Musculus temporalis stumpf abgedrängt. Das Nasenbein wurde knapp hinter den Augen mit einer Hohlmeißelzange nach Luer durchtrennt. Die Branche einer Schere wurde durch das Foramen magnum in die Schädelhöhle eingeführt um die senkrecht stehenden Wände der Kalotte basisnah zu durchtrennen. Die okzipitale Schuppe wurde in medianer Linie durchtrennt und die Kalotte durch Spreizen der Schere im Foramen magnum gesprengt. Mit einer Pinzette wurden die dissoziierten Schuppen vorsichtig entfernt und das nun freiliegende Gehirn in ein mit 4 % Paraformaldehyd gefülltes Gefäß zur weiteren Fixierung und Aufbewahrung bei 4° C verbracht.

k) Histologische Aufbereitung

Die Gehirne wurden mittels histotechnischer Standardverfahren aufbereitet.

Zu diesem Zweck wurden die fixierten Gehirne in einem Automaten entwässert und paraffiniert. Das gesamte Gehirn wurde daraufhin in 5 µm dicke koronare Schnitte lamelliert. Pro Objektträger wurden 4 konsekutive Schnitte aufgezogen, die folgenden 26 Schnitte wurden verworfen. Dadurch erhielten wir mehrere repräsentative Schnitte des Gehirns pro Objektträger, mit einem Abstand von 150 µm zwischen den Objektträgern. Da für die rechnergestützte Morphometrie ein starker Kontrast zwischen Nekrose und intaktem Gehirn benötigt wurde, wurde eine besonders intensive Färbung nach Nissl durchgeführt

2.3. Versuchsreihe: Nekrosewachstum

2.3.1. Versuchsanordnung und -ablauf

Das Ziel dieser Versuchsreihe war, durch minimale Präparation und kurze Anästhesie eine möglichst von chirurgischen Einflüssen unbeeinflusste Untersuchung des sekundären Nekrosewachstums mit und ohne HHL-Therapie durchzuführen. Dabei sollte diese Präparation mit der Präparation der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“ vergleichbar sein.

a) Versuchsanordnung

Die Tiere wurden mittels Maskennarkose analgosediert und analog den Tieren der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“ in dem gleichen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die bereits beschriebene, computergesteuerte, standardisierte

Kälteläsion nach Klatzo wurde durchgeführt. Die Medikamente wurden auch hier durch eine Perfusorpumpe intravenös appliziert.

b) Versuchsablauf

Narkoseeinleitung und Präparation dauerten etwa 20 Minuten. Das Trauma wurde sofort nach der Trepanation appliziert. Die Gruppenzuordnung erfolgte sofort nach Trauma. Tiere der Akutgruppe wurden 5 Minuten nach Trauma getötet und die Hirne entnommen. Die beiden anderen Gruppen erhielten 10 Minuten nach Trauma das Medikament verblindet, daraufhin wurde die Narkose beendet. Die Hirne der Tiere dieser beiden Gruppen wurden 24 Stunden nach Trauma entnommen [Abb. 2-7, S. 43].

c) Versuchsgruppen:

4. Akut (n=12) Diese Tiere wurden 5 Minuten nach Trauma devitalisiert um die Größe der Primärnekrose zu bestimmen.
5. Kontrolle (n=12) Um das sekundäre Nekrosewachstums über 24 Stunden ohne Therapie zu bestimmen.
6. Therapie (n=12) Um das sekundäre Nekrosewachstums über 24 Stunden mit HHL als Therapeutikum zu bestimmen.

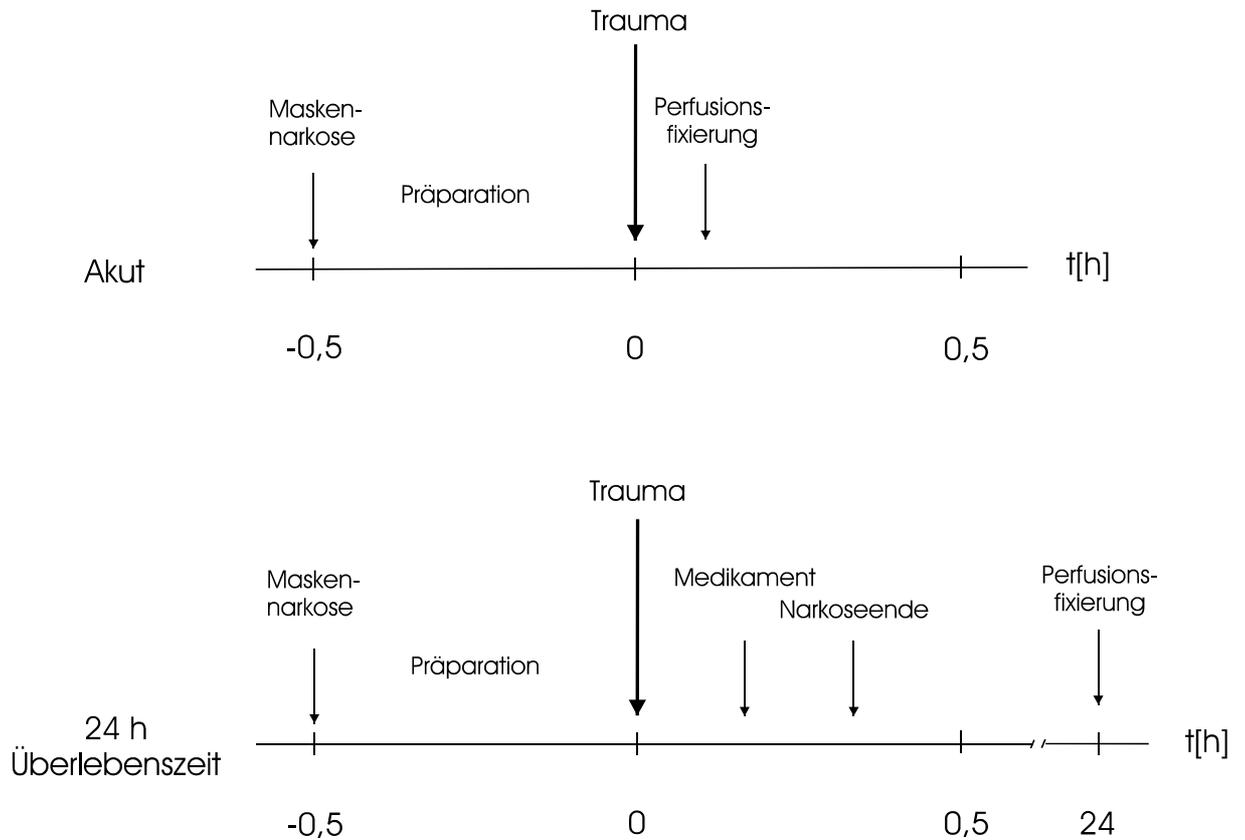


Abb. 2-7 Versuchsprotokoll zur Bestimmung der sekundären Nekrose

2.3.2. Chirurgische Präparation

a) Anästhesie, Ventilation, Basispräparation

Die Anästhesie und Präparation erfolgte, mit einigen Ausnahmen, analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“. So wurde das Tier nicht orotracheal intubiert, sondern über eine Maske beatmet. Außerdem konnte, da aufgrund der kurzen Versuchsdauer keine wesentlichen Verschiebungen der physiologischen Parameter zu erwarten waren, auf eine Kanülierung der Arteria caudalis medialis und die Einlage einer rektalen Temperatursonde verzichtet werden.

b) Schädelpräparation

Die Präparation erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“, außer daß der Skalp nur minimal mobilisiert und kein Krönchen verwendet wurde, da nicht superfundiert wurde.

c) Trauma

Erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“.

d) Therapeutikagabe

Erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“.

e) Beenden des Versuchs und Ausleitung der Narkose

Sofort nach Therapeutikagabe wurde die Vena saphena proximal ligiert, die OP Wunden vernäht und die Beatmung auf 100 % Sauerstoff umgestellt. Die Tiere wurden beobachtet, bis sie aus der Narkose komplett erwacht waren.

f) Fixierung

Erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“.

g) Hirnentnahme

Erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“.

h) Histologische Aufbereitung

Erfolgte analog der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“.

2.4. Auswertung

2.4.1. Datenerfassung

a) Vitalparameter

Die Kontrollparameter (T_{rektal} , $T_{\text{superfusion}}$, MAP, AWP, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und pH) wurden in den bereits beschriebenen Intervallen erhoben und im Versuchsprotokoll notiert. Bei jeder Blutgasbestimmung wurden zusätzlich folgende laborchemische Parameter der Blutproben mitgemessen: Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Laktat, Anionenlücke, Glucose, O_2 -Sättigung, Basenüberschuß, HCO_3^- . Der Hämatokrit wurde mittels Zentrifuge (Mikro 12-24, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, D) 10 Minuten vor Trauma und 30 Minuten nach Trauma gemessen. Alle gemessenen Vitalparameter wurden in ein Tabellenverarbeitungsprogramm (Excel 10, Microsoft, Richmond, VA, USA) eingegeben und auf Festplatte gespeichert.

b) Kortikale Durchblutung

Während der mäanderförmigen Abtastung der Meßmatrix durch den Mikromanipulator [Abb. 2-4, S. 35] wurde der LD-Flux mit einem Intervall von 500 ms registriert. Jeder Meßpunkt wurde für 5 Sekunden gemessen. Ein Meßzyklus (Scan) mit 60 Meßpunkten dauerte somit 5 Minuten. Aufgrund der resultierenden, enormen Datenmenge von bis zu 65 000 LD-Meßwerten pro Versuch, wurden die Daten vor der Auswertung aufbereitet. Die LD Rohdaten wurden hierzu mit einem Makro für STATA Version 8.5 (Stata Corp., College Station, TX, USA) bereinigt, normiert und kondensiert. Mit diesem Makro wurde, da die Bewegung der LD-Sonde während der Positionierung zum Meßpunkt einen ungewünschten Dopplershift verursachte, der erste und letzte

Meßwert jedes Meßpunktes eliminiert. Außerdem wurde die Zeitmessung anhand des Traumazeitpunktes normiert. Meßdaten mehr als 1,5 Stunden vor und mehr als 5,5 Stunden nach Trauma wurden verworfen. Pro Scan wurde für jeden Meßpunkt der Median errechnet. Es ergaben sich so 5040 Meßwerte pro Versuch, welche nun in einer Datei auf Festplatte gespeichert wurden.

c) Sekundäres Nekrosewachstum

Das sekundäre Nekrosewachstum wurde durch das Verhältnis der Nekrosevolumina von Therapie- und Kontrollgruppe zur Akutgruppe errechnet. Das Nekrosevolumen wurde aus der Summe der Nekroseflächen und dem Schnittabstand (150 µm) berechnet.

Die Flächenmessung erfolgte mit einem Bildverarbeitungsprogramm (Optimas 5.1, Media Cybernetics Inc., Silver Spring, MD, USA). Hierzu wurden die histologischen Schnitte mittels CCD Kamera (HC300Z, Fuji Film Co. Ltd, Tokyo, JP) und einem Leuchttisch (Proscan 5000, Hama GmbH & Co KG, Monheim, D) aufgenommen und in einen Intel 80486 Rechner übertragen. Die so entstandenen Bilder wurden mit einem entsprechenden Maßstab auf der Festplatte gespeichert.

Es zeigten sich eindeutige morphologische Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärnekrose. Die Primärnekrose demarkierte sich durch pyknotische Neurone, bei einem gleichzeitig zwischen feinblasig und grobporig aufgelockertem Neuropil. Weder alleinige Karyopyknose der Neurone, noch alleinige Auflockerung des Neuropils wurden als Nekrose gewertet [Abb. 2-8, S. 47].

In den Schnitten der Sekundärnekrose sah man reife Kolliquationsnekrosen mit Zellverlust, Zelldebris und Karyopyknosen in fein- und grobporig aufgelockertem Neuropil. Durch die Kolliquation ergaben sich häufig Bereiche, in denen das Gewebe auf dem Objektträger fehlte. Die Grenze der Nekrose markierte sich durch den Übergang des vesikulären in das normale Neuropil [Abb. 2-9, S. 47].

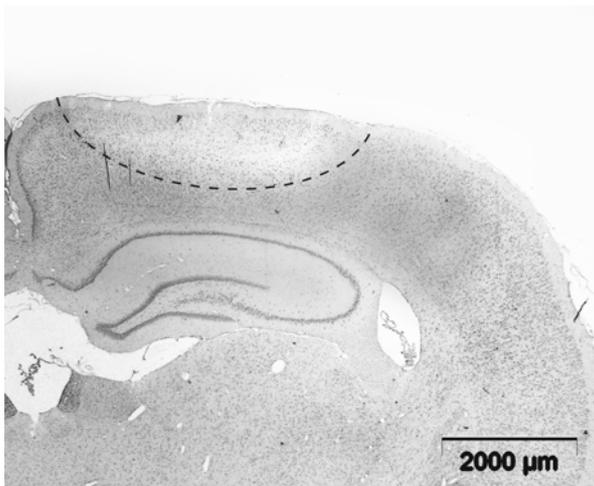


Abb. 2-8 Histologie der Primärnekrose.

Die Nekrose demarkiert sich durch eine Auflockerung des Neuropils und pyknotische Neurone bei zusammenhängendem Gewebe. Die Grenze zum normalen Gewebe ist zur Verdeutlichung als gestrichelte Linie eingezeichnet.

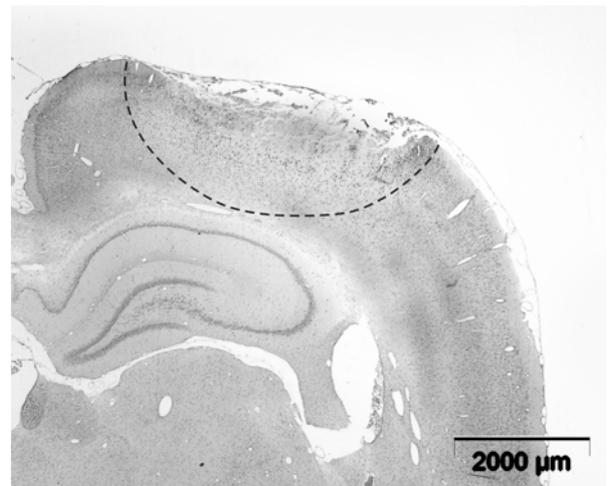


Abb. 2-9 Histologie der Sekundärnekrose nach 24 h.

Das Nekroseareal zeigt einen Gewebszerfall als Zeichen der Kolliquationsnekrose mit Zellverlust, Zelldebris und umgebender vesikulärer Auflockerung des Neuropils. Die Grenze zum normalen Gewebe ist zur Verdeutlichung als gestrichelte Linie eingezeichnet.

Vor jeder Auswertungsserie wurde das Morphometrieprogramm mit einer dafür entwickelten Skala kalibriert. Von den 4 Schnitten eines Objektträgers wurde der Schnitt mit den geringsten Artefakten ausgewählt und digitalisiert. Der zugehörige Hirnschnitt wurde mit einem herkömmlichen Mikroskop begutachtet und die Befunde mit dem Computerbild korreliert.

Da die Sekundärnekrose zum Teil mit einem Gewebsdefekt einherging, wurde die Nekrosefläche mit zwei unterschiedlichen Verfahren bestimmt. Bei intaktem Gewebe wurde zur Flächenbestimmung die Nekrose umfahren. Bei einem Gewebsdefekt wurde die Basis der Nekrose umfahren und das fehlende Gewebe durch Interpolation mit einer Tangente über der Kortexoberfläche ausgeglichen. Zusätzlich zur Nekrosefläche wurden Nekrosedurchmesser und -tiefe gemessen. [Abb. 2-10, S. 48] Die ermittelten Werte wurden in einer Datei zur späteren Auswertung auf der Festplatte gespeichert.

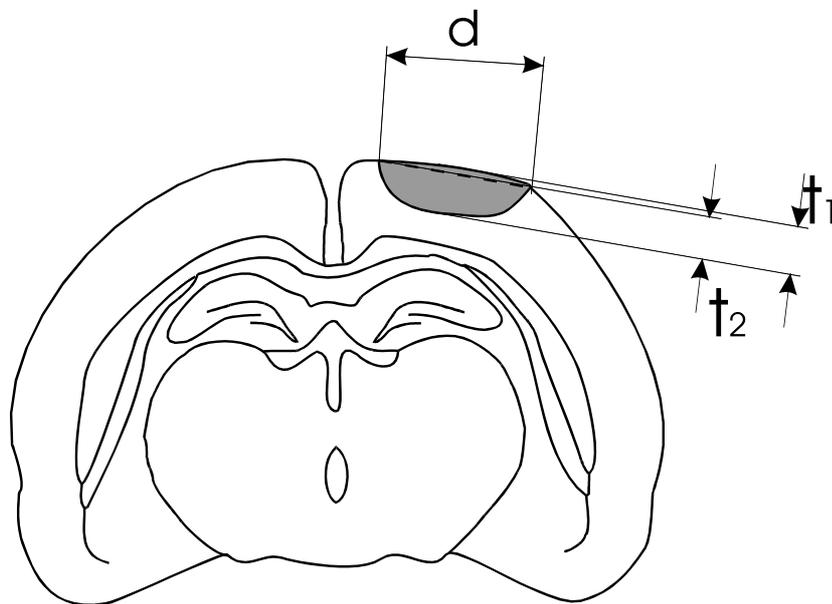


Abb. 2-10 Schema zur Vermessung der Nekrose

d: Durchmesser; t_1 : Nekrosentiefe bei intaktem Gewebe; t_2 : Nekrosentiefe bei Gewebsdefekt

2.4.2. Datenverarbeitung

Sämtliche erfaßten Daten wurden zur weiteren Verarbeitung in SPSS Version 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) importiert.

a) Vitalparameter und Sekundäres Nekrosewachstum

Die Daten der Vitalparameter und des Sekundären Nekrosewachstums wurden ohne weitere Vorverarbeitung statistisch analysiert.

b) LD-Daten: Herkömmliche Auswertung

Beim Scannen der Duraoberfläche wurde neben dem transduralen LDF des Kortex auch der LDF der oberflächlichen Gefäße erfaßt. Da der LDF in Blutgefäßen höher als im Parenchym ist, waren die lokalen LDF Werte bimodal verteilt [Abb. 2-11, S. 49].

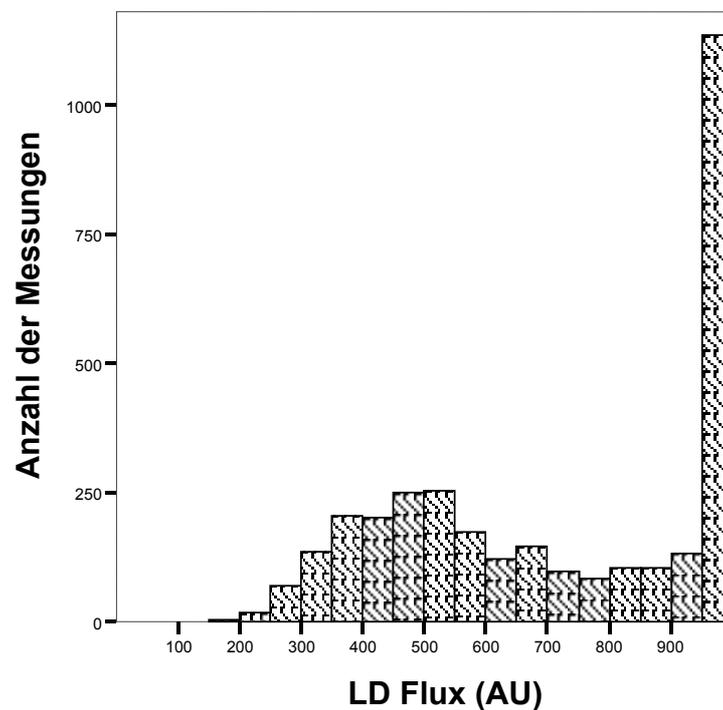


Abb. 2-11: Häufigkeitsverteilung der LDF Werte aus drei Scans vor Trauma

Durch den individuellen Verlauf kortikaler Gefäße waren lokale LDF Messungen verschiedener Tiere nicht vergleichbar. Aus diesem Grund wurden lokale LDF Messungen durch Berechnung des Medians zu regionalen LDF Messungen zusammengefaßt (Soehle et al., 2000; Soehle et al., 2001). Der Einfluß kortikaler Gefäße auf die Berechnung des regionalen LDF wurde durch den Ausschluß hoher LDF Werte reduziert (Steinmeier et al., 2002).

Für die vorliegende Fragestellung wurde die Meßmatrix anhand des radialen Abstandes vom Nekrosezentrum in die Regionen „Nekrose“ (bis 1,5 mm), „Penumbra“ (1,5 bis 3,0 mm) und „Entfernt“ (mehr als 3,0 mm) aufgeteilt [Abb. 2-4, S. 35].

Anhand der LDF Häufigkeitsverteilungen der Vorversuche [Abb. 2-11, S. 49] wurde der Grenzwert zum Ausschluß von Gefäßdaten auf 990 LD Einheiten festgelegt. Um absolute Meßfehler zu reduzieren, wurde zusätzlich für jeden Versuch der regionale LDF relativ zum Mittelwert des regionalen LDF der letzten drei Scans vor Trauma gerechnet.

Die relativen und absoluten regionalen LDF Werte jedes Scans wurden für die einzelnen Gruppen gemittelt und der Standardfehler berechnet. Die so errechneten Meßwerte wurden graphisch dargestellt und statistisch untersucht.

c) LD-Daten: Clusteranalyse

Die herkömmliche Auswertung birgt zwei Nachteile: zum einen wird durch das Errechnen eines regionalen Fluxes die räumliche Auflösung reduziert, zum anderen können gefäßbedingte LDF-Werte nicht sicher von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Aus diesem Grund wurde die herkömmliche Auswertung durch eine statistische Komponente (Clusteranalyse) zur objektiven Identifikation von Gefäßdaten erweitert.

Die Clusteranalyse ist ein mathematisches Instrument zur Gruppierung von Elementen aus einer Menge von Elementen anhand ihrer Merkmale, sodaß

Elemente einer Gruppe (Cluster) möglichst ähnlich und Elemente unterschiedlicher Gruppen möglichst unähnlich sind. Die Ähnlichkeit wird über den Abstand zwischen den Elementen definiert. Hierfür wird generell die Quadrierte Euklidische Distanz verwendet. Die Euklidische Distanz zwischen zwei Elementen ist die Quadratwurzel aus der Summe der quadratischen Differenzen der Werte jedes Merkmals des entsprechenden Elements. (Wernecke und Klaus-Dieter, 1995)

Die Gruppenbildung kann über einen agglomerativen oder einen divisiven Algorithmus erfolgen. Das divisive Verfahren beruht auf einer schrittweisen Aufteilung der Gesamtmenge in immer kleiner werdende Cluster bis jedes Einzelement einen Cluster bildet. Im agglomerativen Algorithmus wird von den Einzelementen ausgegangen, welche sukzessive immer größer werdenden Clustern zugeordnet werden. Da wir die Gesamtmenge der LDF-Daten in nur zwei Teilmengen (Gefäße und Parenchym) unterteilen wollten, wählten wir das agglomerative Verfahren.

Für die Berechnung der Zugehörigkeit eines Elements zu einem Cluster existieren unterschiedliche Verfahren. Für unseren Datensatz kamen das Single Linkage (nearest neighbour) und das Complete Linkage (furthest neighbour) Verfahren in Frage. Durch das Single Linkage Verfahren wird ein Element einem Cluster zugeordnet, insofern die Distanz zu den Elementen des Clusters die Mindestdistanz zwischen den Clustern unterschreitet. Dieses Verfahren tendiert zur Bildung großer Cluster, die Trennschärfe ist schwach. Durch das Complete Linkage Verfahren wird ein Element dann einem Cluster zugeordnet, wenn die Distanz zu den Elementen des Clusters höchstens der

Maximaldistanz zwischen den Clustern entspricht [Abb. 2-12, S. 52]. Hierdurch werden die Cluster scharf getrennt, es entstehen kleine Cluster. Da eine möglichst scharfe Trennung zwischen Parenchym- und Gefäßdaten gewünscht war, wurde das Complete Linkage Verfahren verwendet.

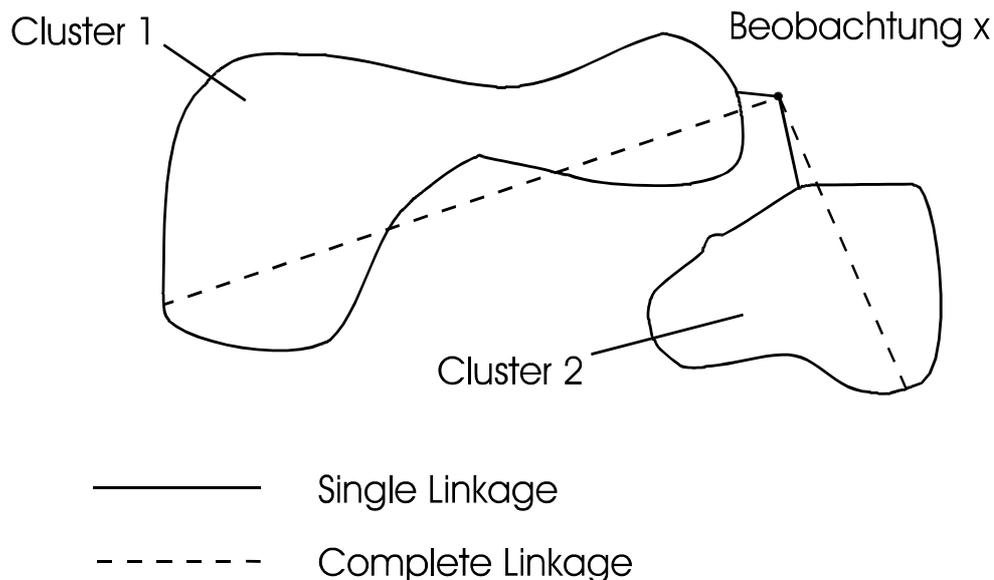


Abb. 2-12 Schema der Clusterzuordnung mittels Single- und Complete Linkage

Um die einzelnen Meßpunkte aus jedem Versuch einem der Cluster für Gefäße oder für Parenchym zuzuordnen, wurden konstante LDF Messungen benötigt. Dies war in den letzten drei Scans vor Trauma der Fall, so daß für jeden Meßpunkt eines jeden Versuches in diesem Intervall der Mittelwert gebildet wurde. Die so berechneten LDF Mittelwerte wurden der Clusteranalyse zugeführt und die errechnete Clusterzugehörigkeit den jeweiligen Meßpunkten zugeordnet.

Die Häufigkeitsverteilung der als Parenchym identifizierten Meßwerte ist symmetrisch und normalverteilt ($p < 0,851$). Die Gefäßdaten zeigen eine rechtsschiefe Verteilung. [Abb. 2-13, S.53]

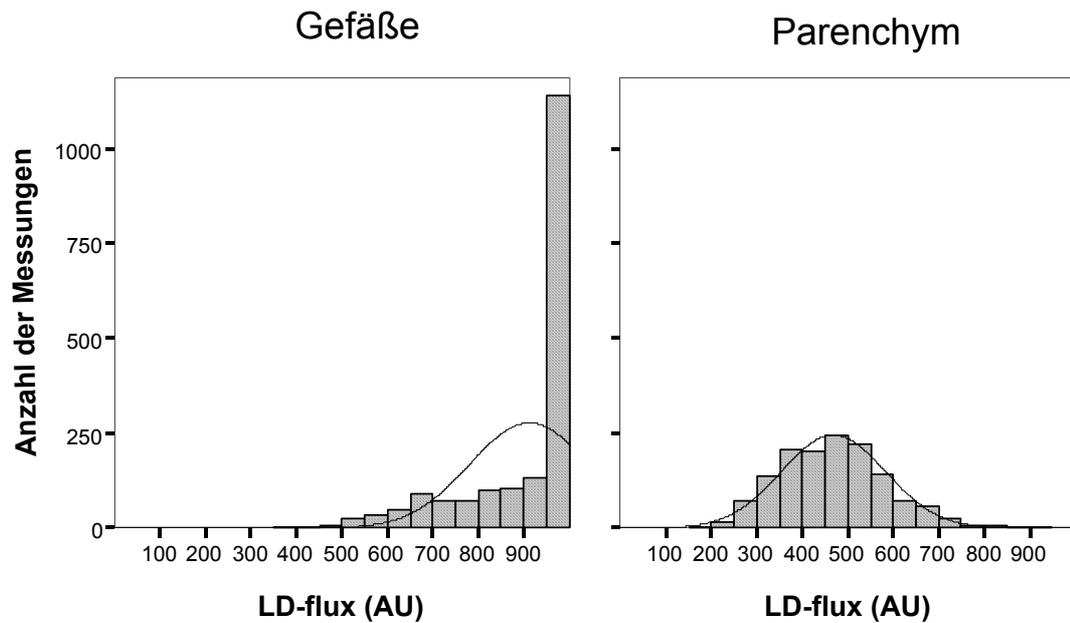


Abb. 2-13 Häufigkeitsverteilung der LDF Werte nach Clusteranalyse

In dem wir die Meßpunkte, welche als Gefäß identifiziert wurden auf die Meßmatrix mit den Gefäßskizzen auftrugen, konnten wir zeigen, daß die als Gefäß identifizierten Positionen dem skizzierten Gefäßverlauf folgen. [Abb. 2-14, S. 54]



Abb. 2-14: Gefäßverlauf und als Gefäß identifizierte Meßpositionen

Die als Gefäß identifizierten Positionen sind grau schattiert dargestellt. Die Gefäße wurden während der Abtastung skizziert.

Nach der Clusteranalyse erfolgte die weitere Datenauswertung weitgehend analog dem herkömmlichen Verfahren. Die Meßmatrix wurde in die gleichen Regionen aufgeteilt, zur Berechnung des absoluten regionalen LDF wurde jedoch statt des Median der genauere Mittelwert verwendet. Der Ausschluß der LDF Messungen über 990 LD-Einheiten war zwar nicht notwendig, erfolgte aber aus Gründen der Vergleichbarkeit. Der relative regionale LDF wurde auf gleiche Weise und aus gleichem Grund berechnet. Die relativen und absoluten regionalen LDF Werte jedes Scans wurden für die jeweiligen Cluster der einzelnen Gruppen gemittelt und der Standardfehler berechnet. Die so errechneten Meßwerte wurden graphisch dargestellt und statistisch untersucht.

2.4.3. Statistik

Sämtliche Daten (Gewicht, systemische Parameter, Median des MAP, Klinische Chemie, Hämatologie und LDF), wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest auf eine Gauß'sche Normalverteilung geprüft.

Mittelwertsunterschiede wurden bei allen normalverteilten Daten mit dem Student t-Test geprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Mittelwertsunterschiede geprüft. Statistische Signifikanz wurde bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen. Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ wurden als hochsignifikant gewertet. In den Abbildungen und Tabellen werden, wenn nicht anders gekennzeichnet, Mittelwerte und Standardfehler ($MW \pm SE$) angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences Version 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. ERGEBNISSE

3.1. Versuchsreihe: Kortikale Durchblutung

Es wurden insgesamt 12 Tiere pro Gruppe verwendet. Akut (n=12), Kontrolle (n=12) und Therapie (n=12).

Für diese Teiluntersuchung wurden auf Grund eines Todes während oder nach der Präparation (n=4), einer gestörten LD-Datenaufnahme (n=3), einer fehlerhaften Medikamentenapplikationsrate (n=1), oder einer nicht auswertbaren Histologie (n=2) insgesamt 10 Tiere von der Auswertung ausgeschlossen, so daß die Daten von insgesamt 26 Tieren (Akut: n=11, HHL: n=8, NaCl: n=7) für die Auswertung verwendet wurden.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in den Diagrammen der Langzeitmessungen nur die Daten der HHL und NaCl Gruppen dargestellt. Die einzelnen Meßwerte wurden zur Übersichtlichkeit von der Achsenmarkierung leicht nach links (HHL) und rechts (NaCl) versetzt dargestellt.

Die Meßwerte für die Vitalparameter der Akut-Gruppe befanden sich während der 90 Minuten vor Trauma alle im Normbereich [Tabelle 6-1 Seite 99].

3.1.1. Gewicht

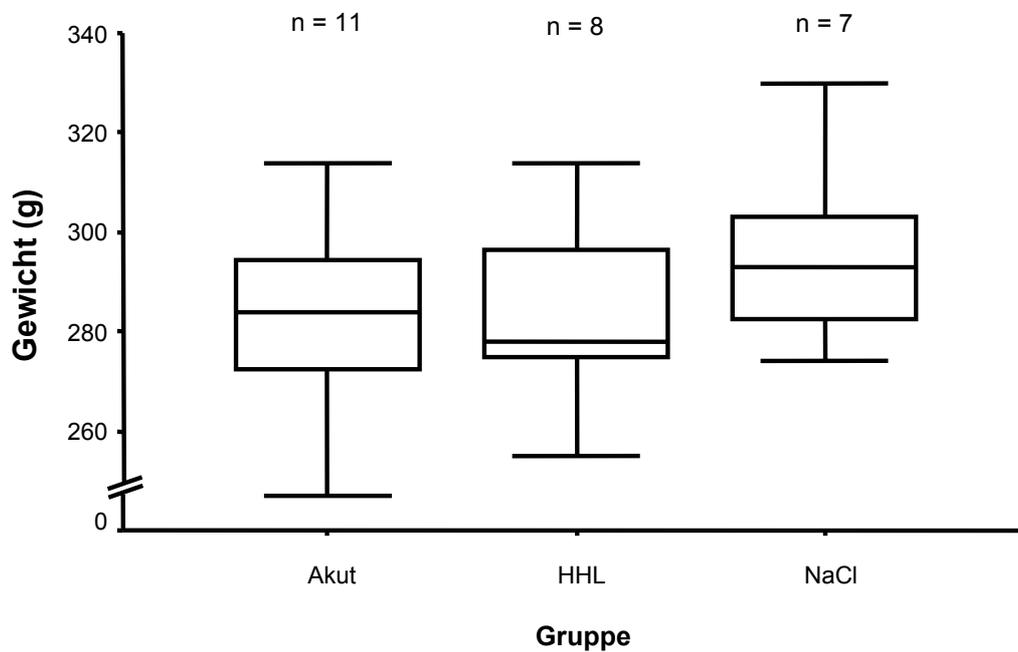


Diagramm 3-1: Körpergewicht der Serie Kortikale Durchblutung

Das Diagramm zeigt Boxplots der Körpergewichte der einzelnen Gruppen. Die Tiere wogen im Durchschnitt: Akut: 281 g; HHL: 284 g; NaCl: 295 g. Die Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

3.1.2. Temperatur

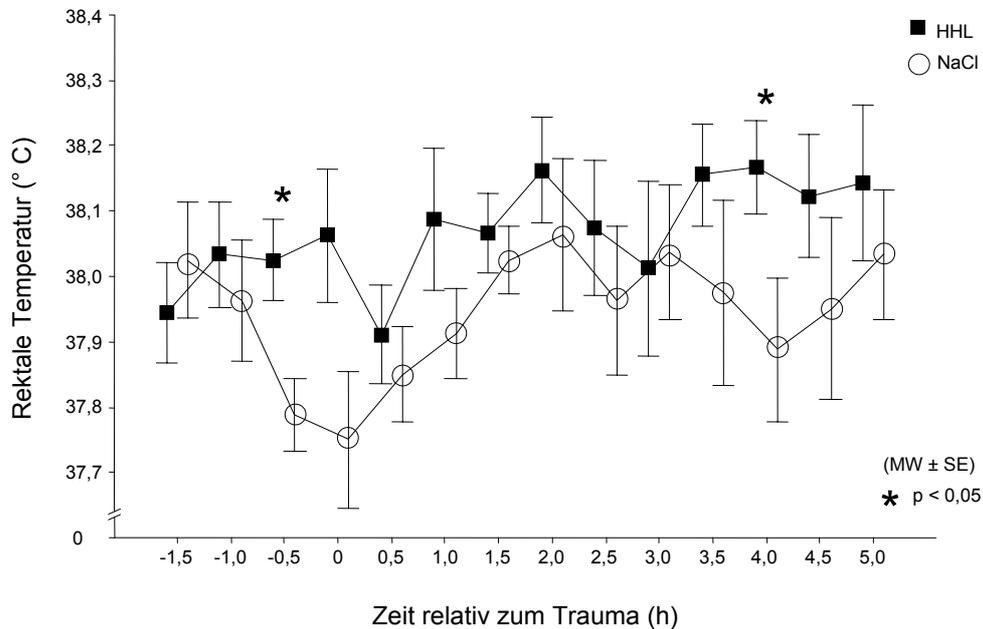


Diagramm 3-2: Verlauf der rektalen Temperatur

Die rektale Temperatur als gesteuerte Größe (Zielwert 38,0° C (Kim et al., 1998)) schwankt um 38° C. Die rektale Temperatur der HHL Gruppe ist 0,5 Stunde vor und 4,0 Stunden nach Trauma bei einer mittleren Differenz zwischen den Gruppen von weniger als 0,3° C allenfalls statistisch signifikant erhöht.

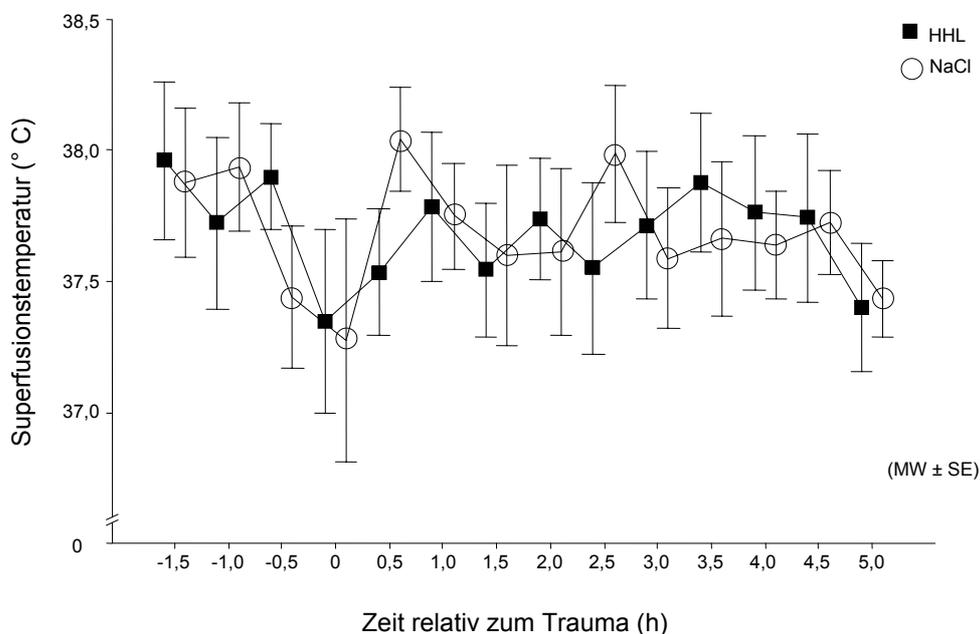


Diagramm 3-3: Verlauf der Superfusionstemperatur

Die Superfusionstemperatur schwankt um 37,7° C. Zum Traumazeitpunkt ist die Temperatur beider Gruppen erniedrigt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Zielwert 37,5° C (Inamasu et al., 2000))

3.1.3. Beatmungsparameter

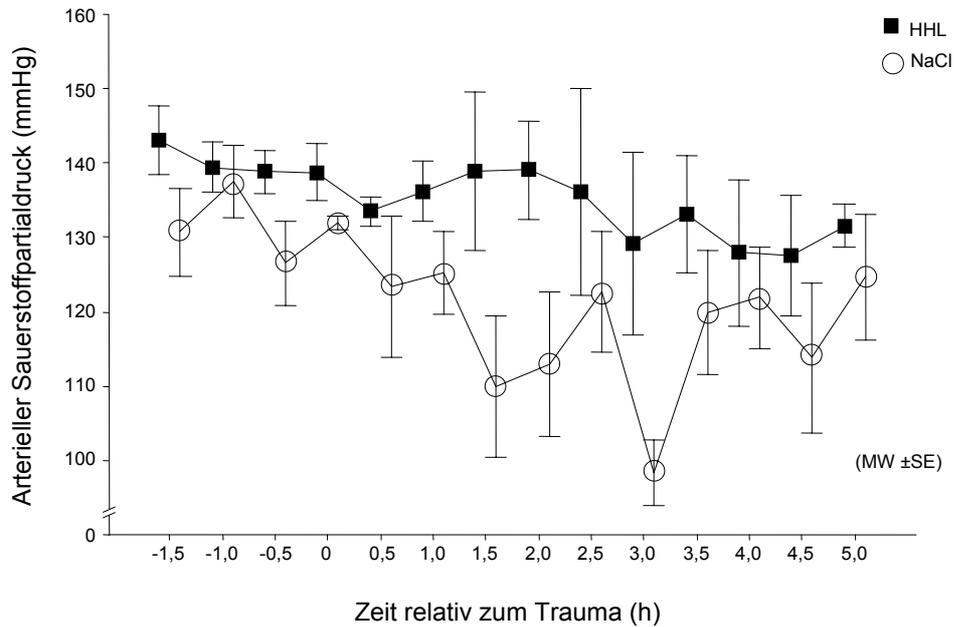


Diagramm 3-4 Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks

Der Sauerstoffpartialdruck ist im Verlauf des Versuches für beide Gruppen degredient. Besonders deutlich ist dies in der NaCl Gruppe zu sehen. Hier zeigt sich eine deutliche Abnahme 1,5 Stunden nach Trauma mit einem Nadir von 100 mmHg 3,0 Stunden nach Trauma. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant. (Zielwert: > 100 mmHg)

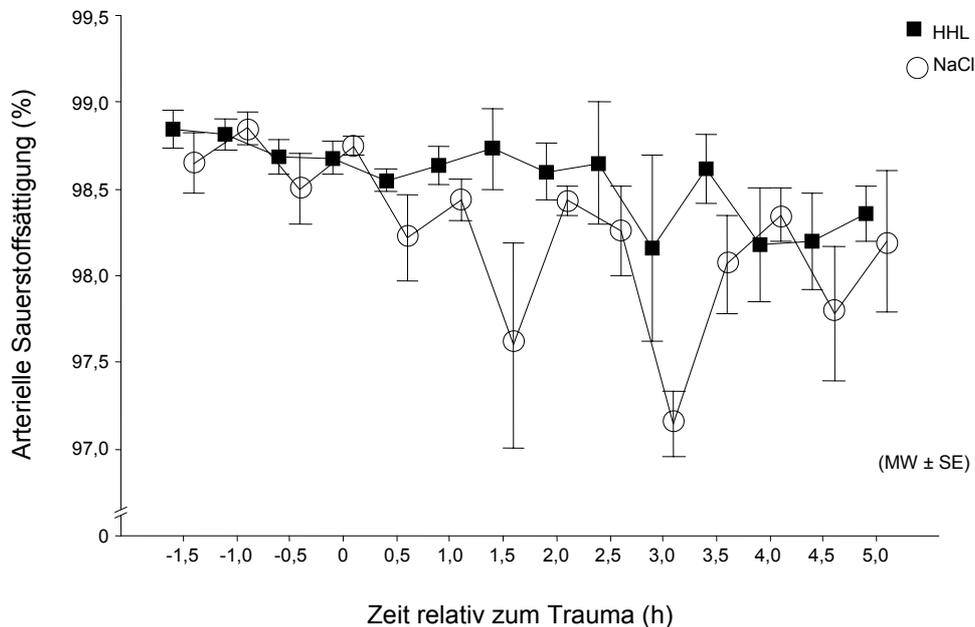


Diagramm 3-5: Verlauf der Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung zeigt sich im Verlauf des Versuches für beide Gruppen degredient. Besonders deutlich zeigt sich dies in der NaCl Gruppe. Zu 1,5 und 3,0 Stunden post Trauma zeigen sich starke Senkungen in der Sauerstoffsättigung. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant. (Normwert: > 95 %)

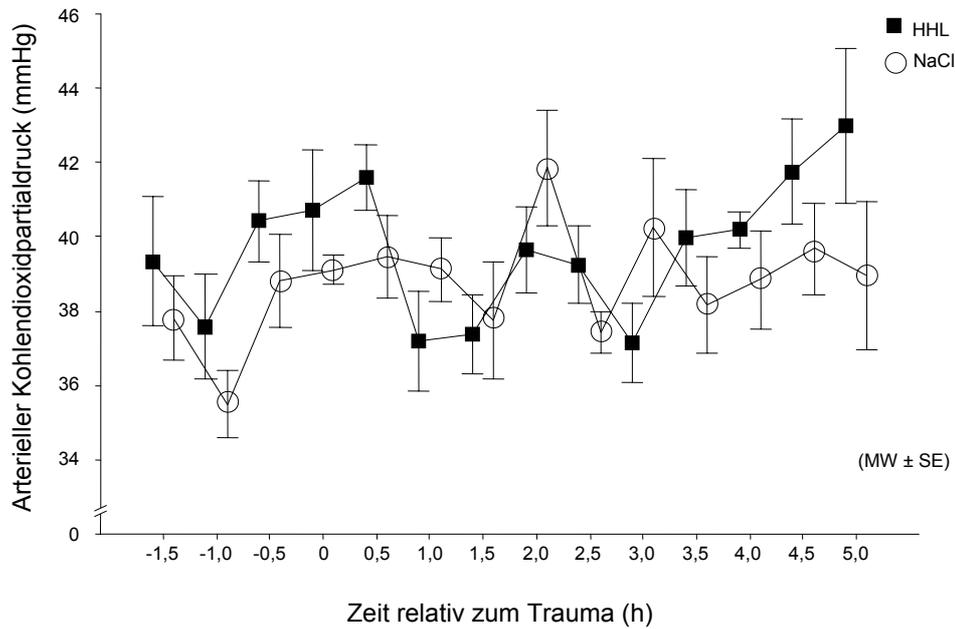


Diagramm 3-6: Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks

Als gesteuerte Größe befindet sich der Kohlendioxidpartialdruck für die gesamte Dauer des Versuchs im Normbereich. (Normwert: $39,6 \pm 5,4$ mmHg (Boden et al., 2000) Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

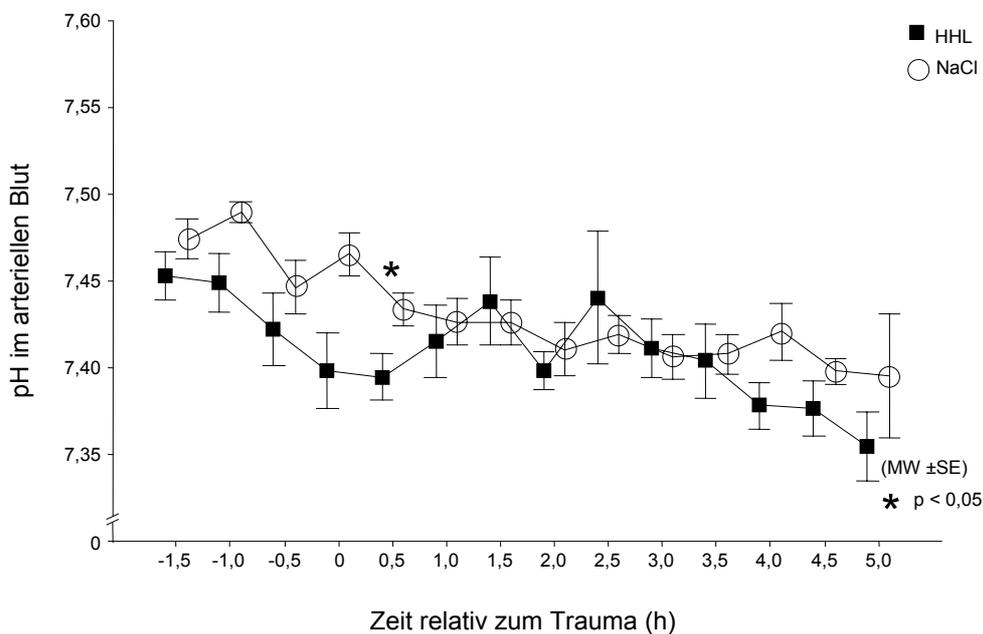


Diagramm 3-7: Verlauf des pH im Blut

Der pH sinkt über die Versuchsdauer. Die NaCl Gruppe zeigt 0,5 Stunde nach Trauma eine statistisch signifikante Erhöhung des pH. Die mittlere Differenz beträgt hier weniger als 0,04. Die Meßwerte liegen während des gesamten Versuchs für beide Gruppen im Normbereich. (Normwert: 7,47 (Ponten und Siesjö, 1967))

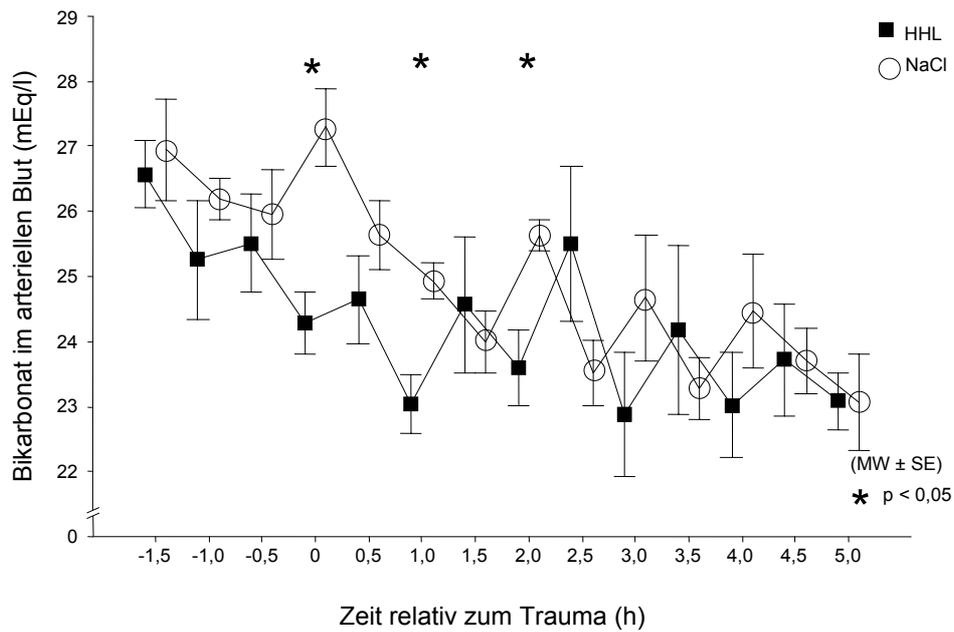


Diagramm 3-8: Verlauf der Bikarbonatkonzentration

Die Bikarbonatkonzentration sinkt im Verlauf des Versuchs. Zum Traumazeitpunkt, 1,0 und 1,5 Stunden nach Trauma ist die HCO₃ Konzentration in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Therapiegruppe.

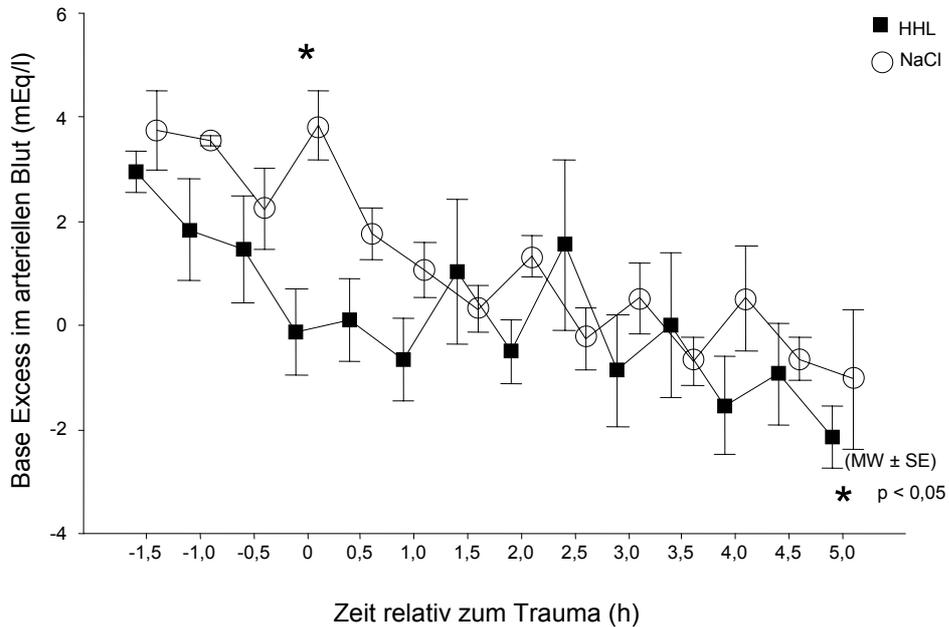


Diagramm 3-9: Verlauf des Basenüberschusses

Der errechnete Basenüberschuß tendiert im Verlauf der Untersuchung gegen 0, ist jedoch stets im physiologischen Normbereich (0 ± 4 mEq/l). Zwischen den Gruppen zeigt sich zum Traumazeitpunkt eine statistisch signifikante mittlere Differenz von 4 mEq/l.

3.1.4. Mittlerer arterieller Druck

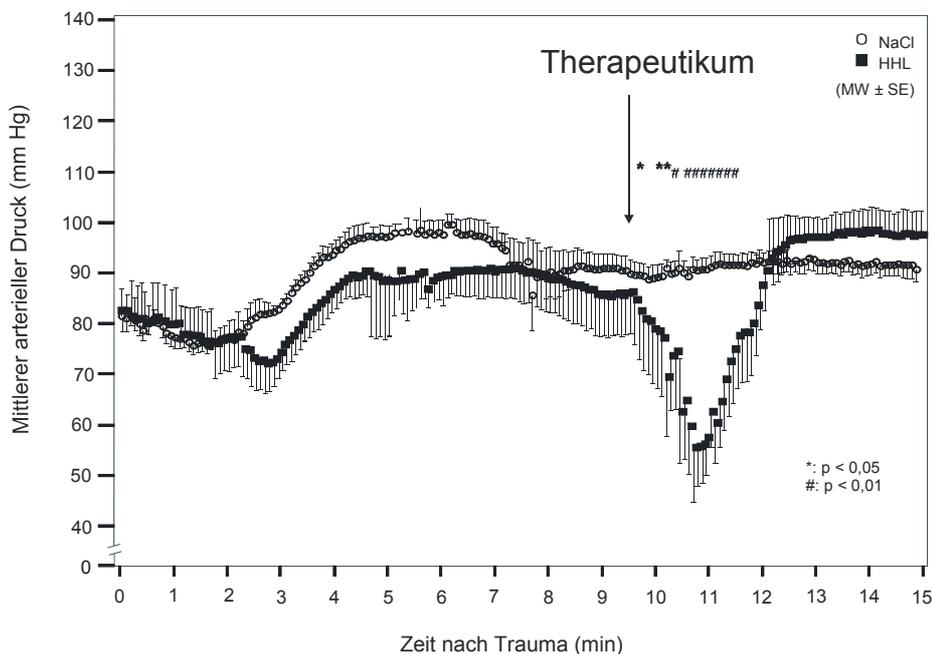


Diagramm 3-10: Mittlerer arterieller Druck in den ersten 15 Minuten nach Trauma

Hier zeigt die Messung den Median des MAP im 5 Sekunden Intervall. Drei Minuten nach Trauma steigt der MAP beider Gruppen an, um ein Maximum nach sechs Minuten zu erreichen. Zehn Minuten nach Trauma d.h. nach Gabe von HHL fällt der MAP der Therapiegruppe mit einem Nadir von 30 mm Hg 45 Sekunden nach HHL Gabe. Der MAP ist zwischen 16 und 94 Sekunden nach HHL Gabe signifikant niedriger als nach NaCl Gabe.

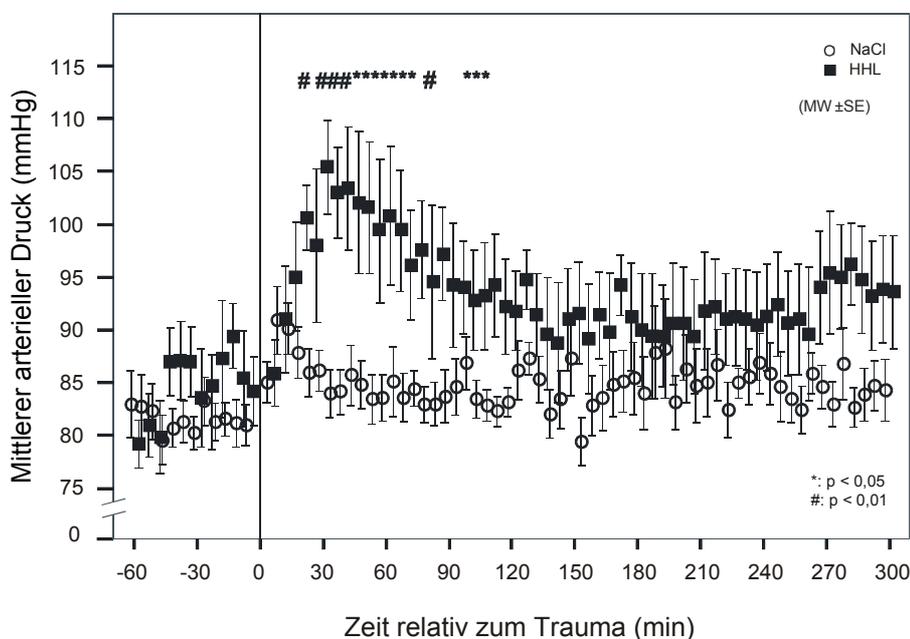


Diagramm 3-11: Verlauf des Mittleren arteriellen Drucks für den gesamten Versuch

Hier zeigt die Messung den Median des MAP im Intervall eines Scans (5 min.) Der arterielle Druck der Kontrollgruppe ist während des Versuchs, bis auf eine kurzzeitige Erhöhung 5 und 10 Minuten nach Trauma konstant. In der Therapiegruppe hingegen ist der MAP ab 20 Minuten nach Trauma (10 Minuten nach HHL Gabe) signifikant erhöht. Der letzte Zeitpunkt einer signifikanten Druckerhöhung ist 120 Minuten nach Trauma.

3.1.5. Klinische Chemie

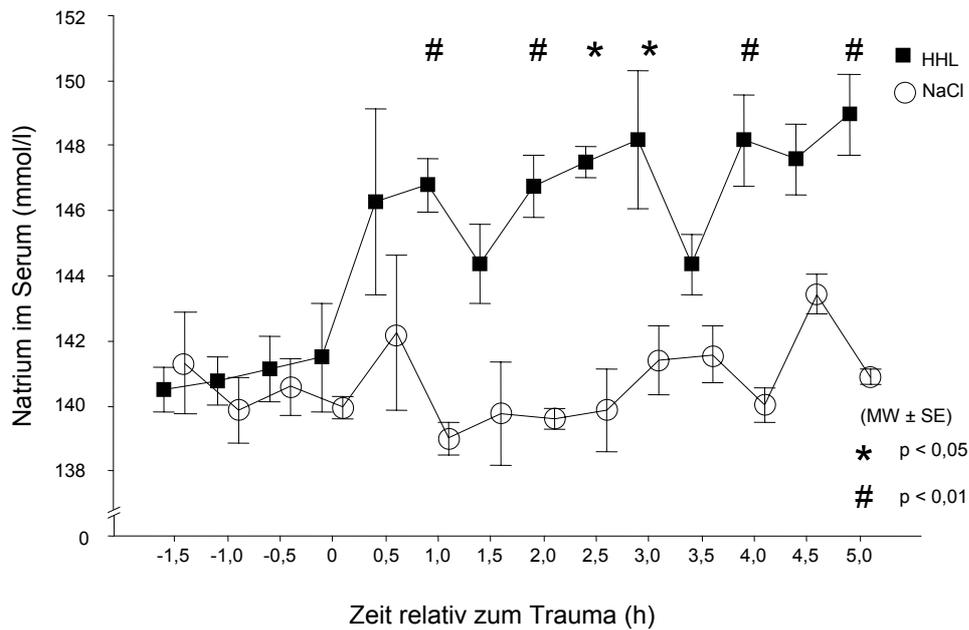


Diagramm 3-12: Verlauf der Natriumkonzentration

Die Natriumkonzentration steigt in der Therapiegruppe 1 h post Trauma hoch signifikant ($p=0,00001$) an. Der Natriumspiegel ist im Vergleich mit der Kontrollgruppe bis zum Ende des Versuchs mehrfach signifikant erhöht. In der Kontrollgruppe ist die Natriumkonzentration während des gesamten Versuches im Normbereich (140 ± 2 mmol/l). (Meingassner J.G. und Schmoock, 1990)

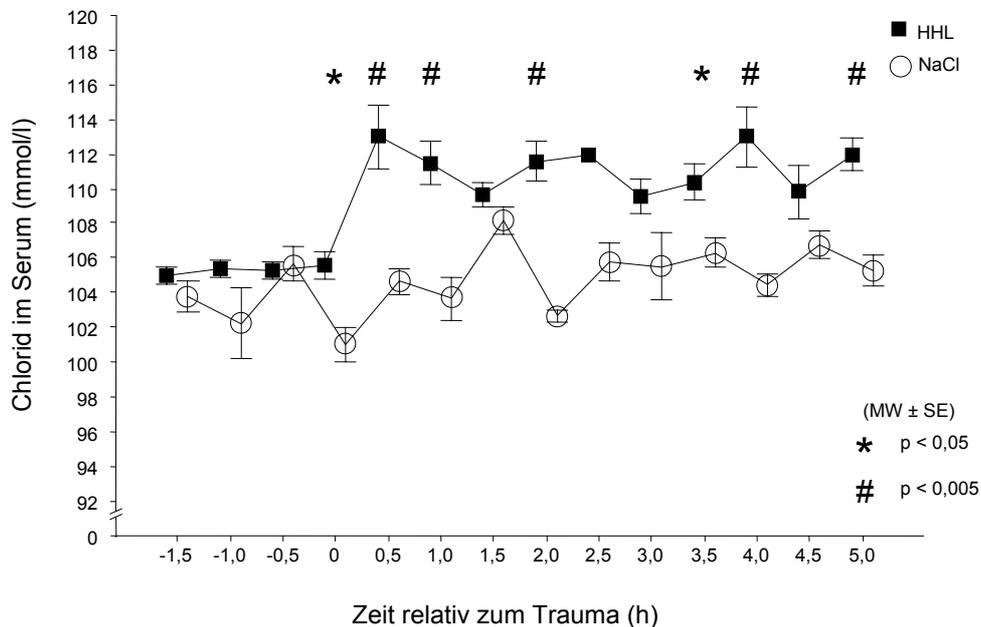


Diagramm 3-13: Verlauf der Chloridkonzentration

Die Serumkonzentration der Chloridionen ist nach Gabe von HHL bis zum Ende des Versuchs mehrfach signifikant erhöht. In der Kontrollgruppe wurden stets physiologische Werte gemessen (104 ± 2 mmol/l) (Meingassner J.G. and Schmoock, 1990).

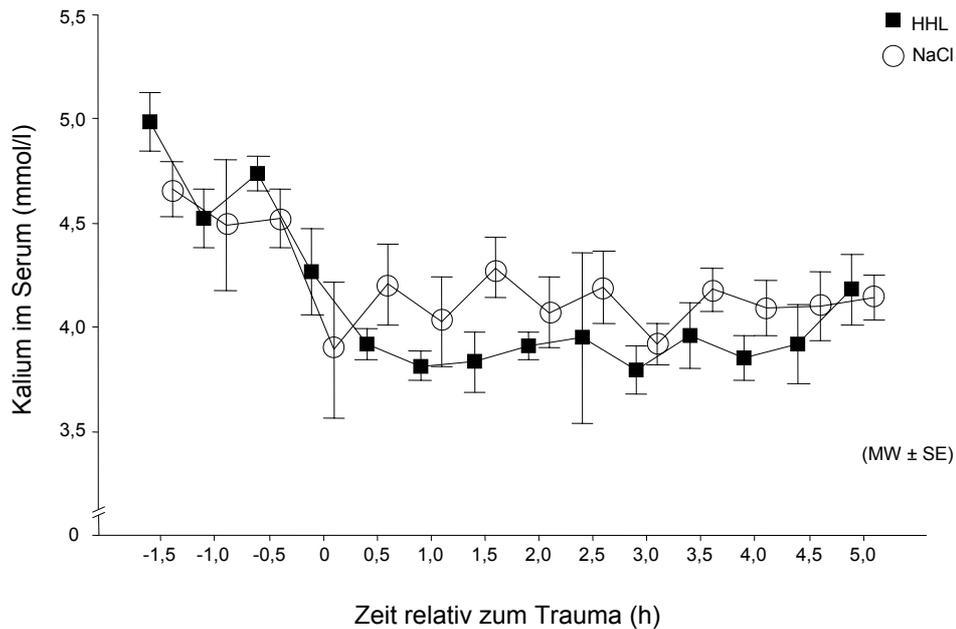


Diagramm 3-14: Verlauf der Kaliumkonzentration

Die Kalium Konzentration sinkt von initial normalen Werten ($5 \pm 0,3$ mmol/l) (Meingassner J.G. and Schmoock, 1990) bis zum Trauma auf einen Wert von 4 mmol/l. Für die Restdauer des Versuches bleiben die Werte annähernd konstant. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

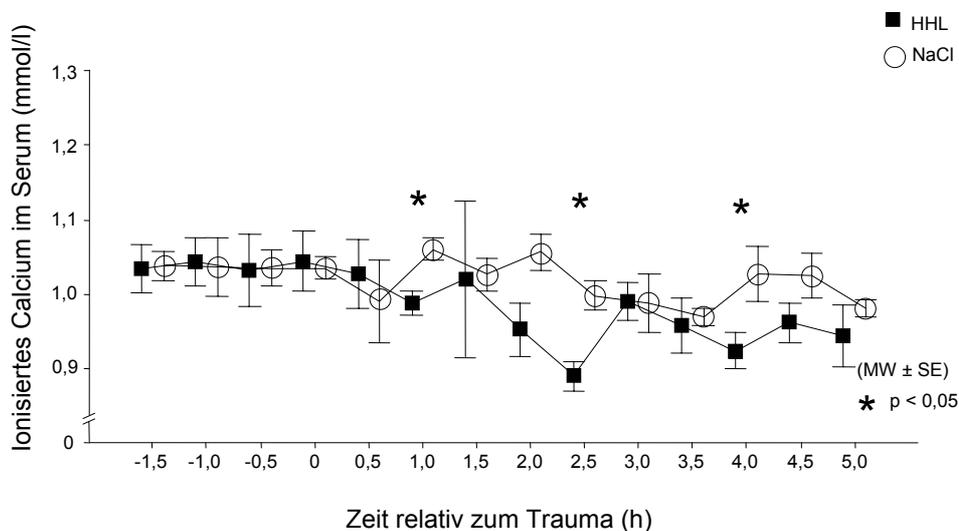


Diagramm 3-15: Verlauf der Calciumkonzentration

Die Calciumkonzentration im Blut war im Verlauf der Untersuchung weitgehend konstant. Die Werte lagen während der gesamten Untersuchung im physiologischen Bereich ($1,0 \pm 0,15$ (Meingassner J.G. and Schmoock, 1990)). Die Calciumspiegel der behandelten Tiere waren zu 1,0, 2,5 und 4,0 Stunden nach Trauma statistisch signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Die mittlere Differenz war hier 0,07, 0,11 und 0,10 mmol/l respektive.

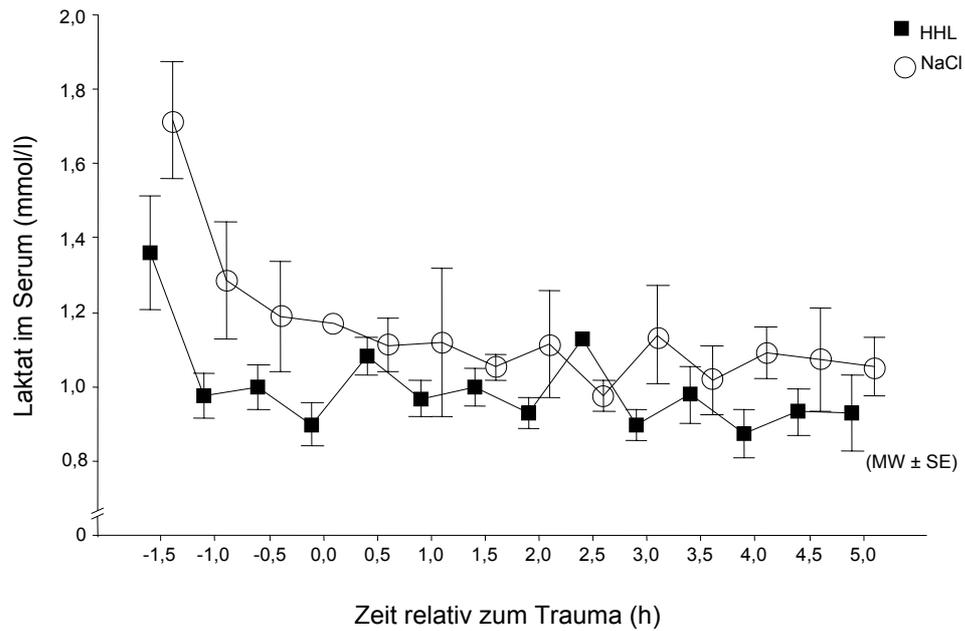


Diagramm 3-16: Verlauf der Laktatkonzentration

Die Laktatkonzentration sank während des Versuches annähernd exponential auf 1,0 mmol/l. Ab dem Traumzeitpunkt sind die Laktatspiegel weitgehend konstant und im Normbereich (Meingassner J.G. and Schmoock, 1990). Die untersuchten Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

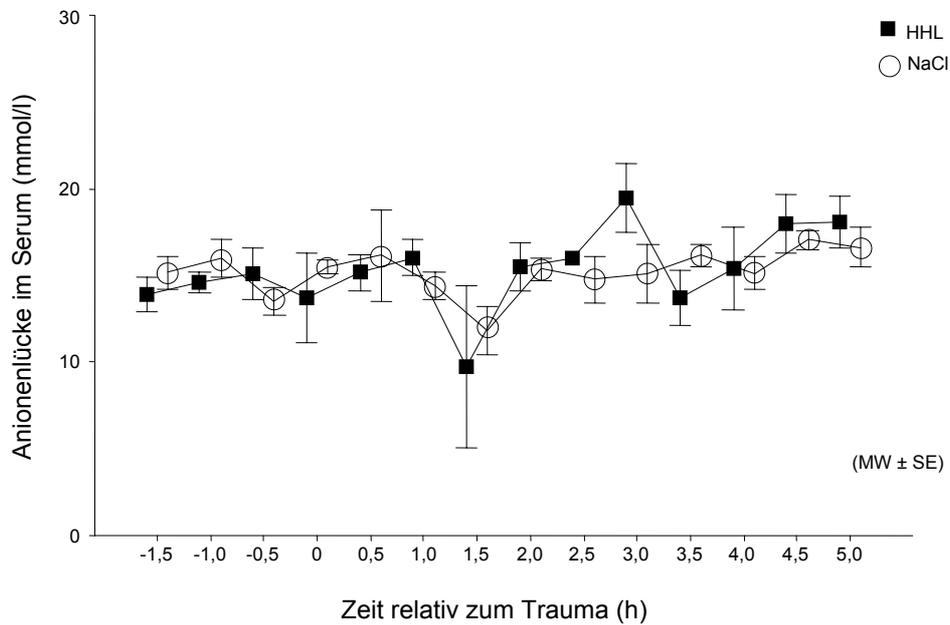


Diagramm 3-17: Verlauf der Anionenlücke

Die errechnete Anionenlücke ist während des Versuches weitgehend konstant, wobei die Werte im physiologischen Bereich liegen. Zwischen den beiden Gruppen findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

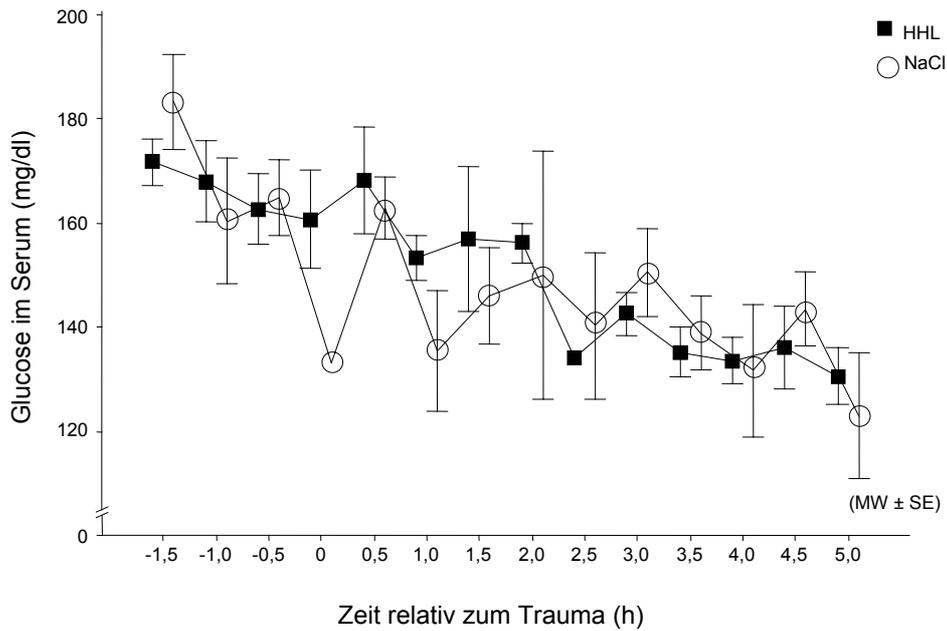


Diagramm 3-18: Verlauf der Glucosekonzentration

Die Blutzuckerkonzentration zeigt einen degressiven Verlauf. Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.1.6. Hämatologie

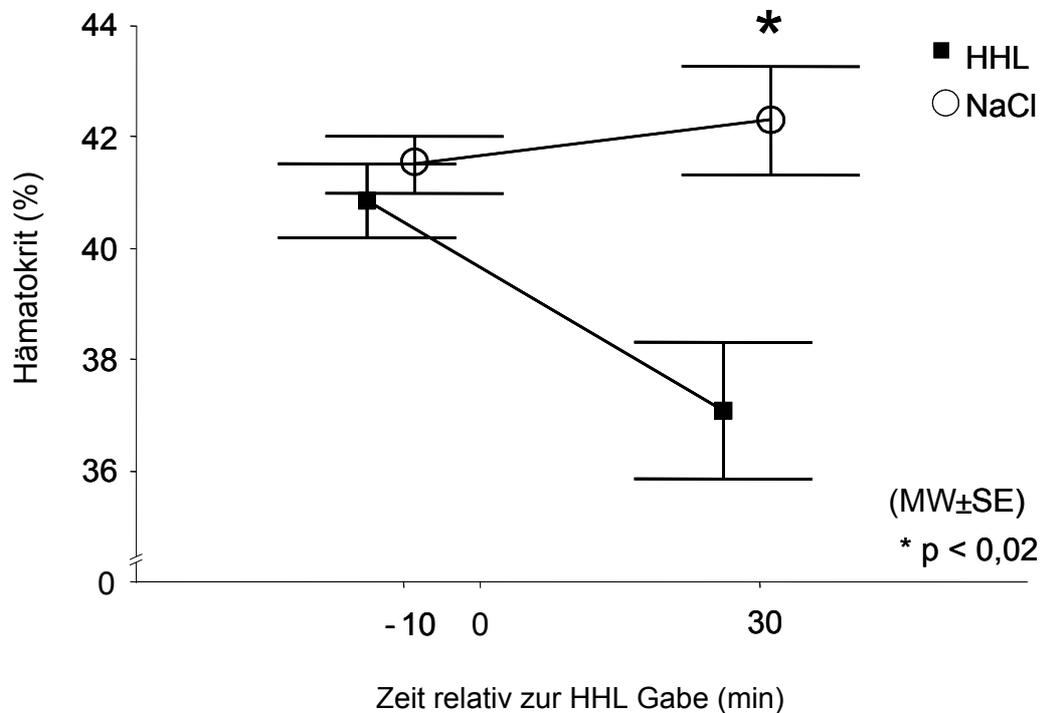


Diagramm 3-19: Hämatokrit vor und nach HHL Gabe

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Erniedrigung des Hämatokrits der Therapie Gruppe mit einer mittleren Differenz von 5 % zur unbehandelten Gruppe ($p=0,016$) 30 Minuten nach Trauma.

3.1.7. Laser Doppler

a) Herkömmliche Auswertung

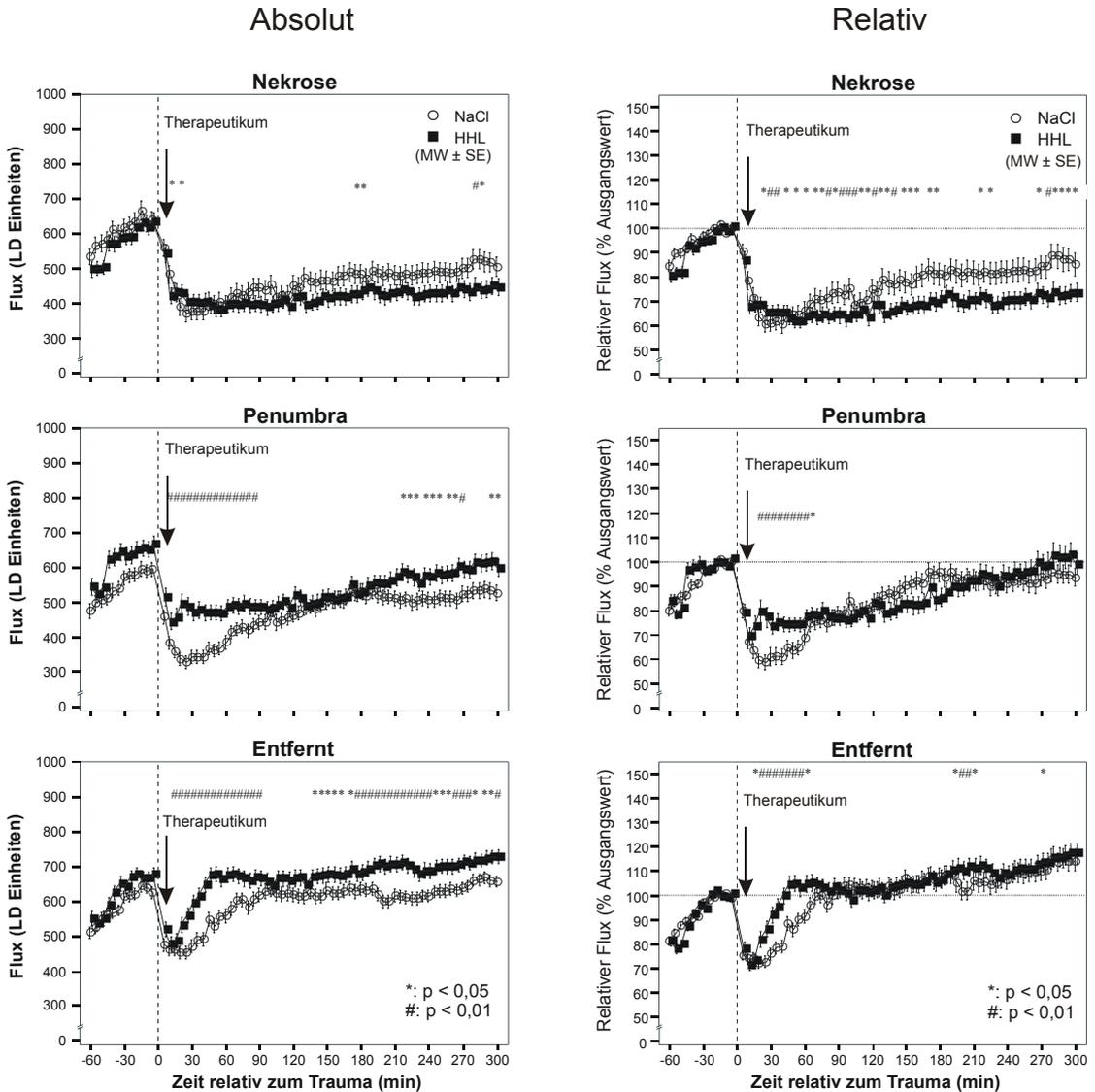


Diagramm 3-20: Verlauf der kortikalen Durchblutung: herkömmliche Auswertung

In der linken Spalte ist der absolute LD-Flux aufgetragen. Der Flux der HHL Gruppe ist im Nekroseareal 30 Minuten nach Trauma kurzzeitig höher und ist ab 30 Minuten dauerhaft niedriger als in der NaCl Gruppe. In der Penumbra ist der absolute Flux der HHL Gruppe höher als der der NaCl Gruppe. Der Flux ist 20 Minuten nach Trauma für 60 Minuten statistisch hoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Im entfernten Areal ist der Flux der HHL Gruppe ab 20 Minuten nach Trauma bis zum Ende des Versuchs meist hochsignifikant erhöht.

Die rechte Spalte zeigt den Flux relativ zu dem Mittelwert der letzten drei Scans vor Trauma. In der Nekrose ist der relative Flux der HHL Gruppe ab 20 Minuten nach Trauma bis zum Ende des Versuches signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Penumbra und im entfernten Areal ist der LD Flux der HHL Gruppe im Vergleich zur NaCl Gruppe ab der 20. Minute nach Trauma für 40 Minuten statistisch hochsignifikant erhöht. Im entfernten Areal wird der Ausgangswerte des Flux von der HHL Gruppe früher (45 Minuten) als von der NaCl Gruppe (85 Minuten) erreicht.

b) Cluster Verfahren

Absolute LD Werte

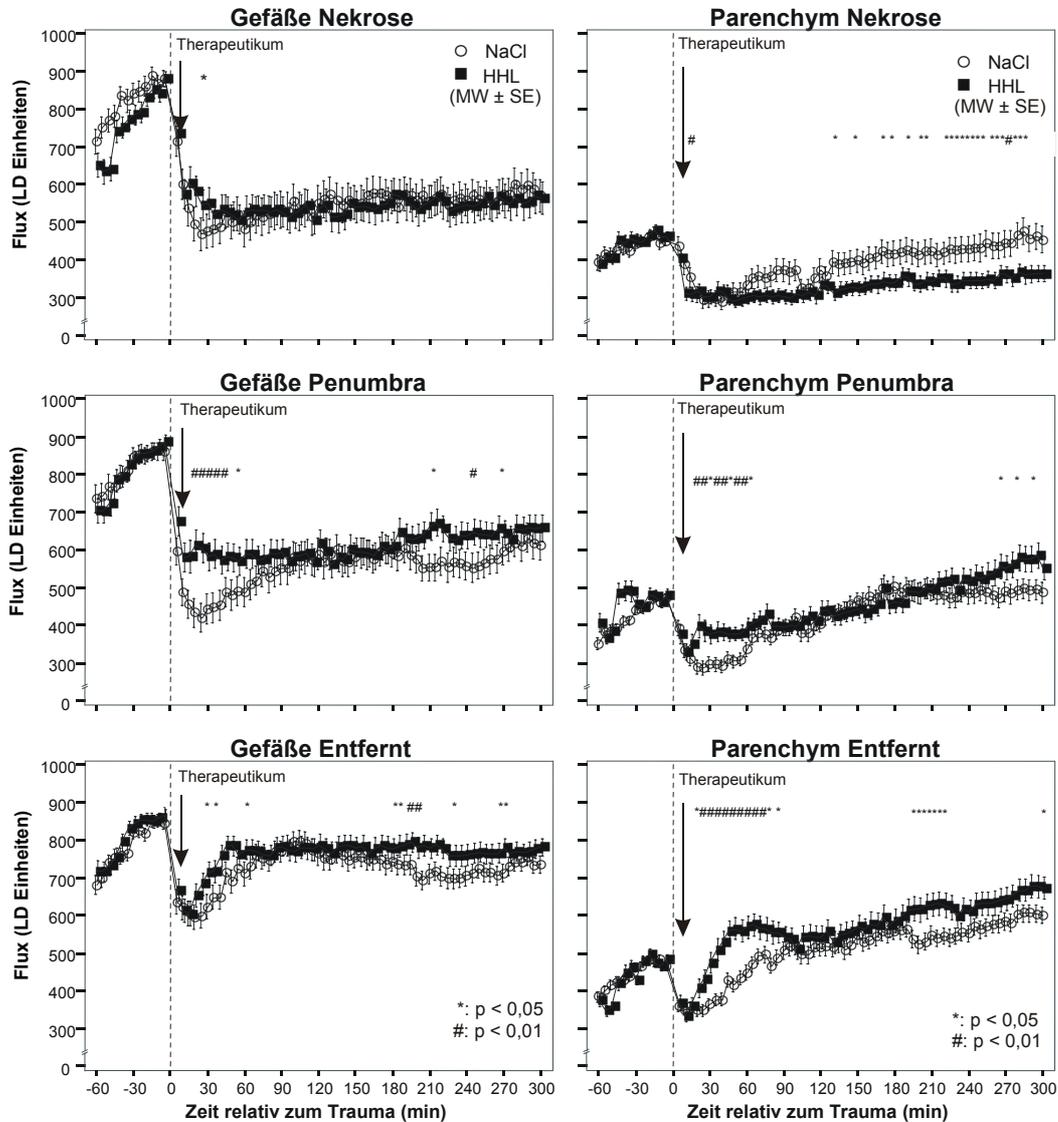


Diagramm 3-21: Verlauf der kortikalen Durchblutung: Cluster Analyse: Absolute Werte

In den Gefäßen der Nekrose sind, bis auf eine einmalige signifikante Erhöhung des Flux der HHL Gruppe, keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar. In der Penumbra ist der Flux der HHL Gruppe ab 20 Minuten nach Trauma für 30 Minuten signifikant höher als in der NaCl Gruppe. Im entfernten Bereich zeigt die HHL Gruppe zu einzelnen Zeitpunkten einen signifikant höheren Flux als in der Kontrollgruppe.

Im Parenchym der Nekrose ist der Flux in der HHL Gruppe allgemein niedriger als in der NaCl Gruppe. Gegen Ende des Versuches ist der Unterschied signifikant. Das Parenchym der Penumbra der HHL Gruppe hat 20 bis 80 Minuten nach Trauma einen signifikant erhöhten Flux im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im entfernten Bereich des Parenchyms ist der Flux in der HHL Gruppe 20 bis 80 Minuten nach Trauma signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Relative LD Werte

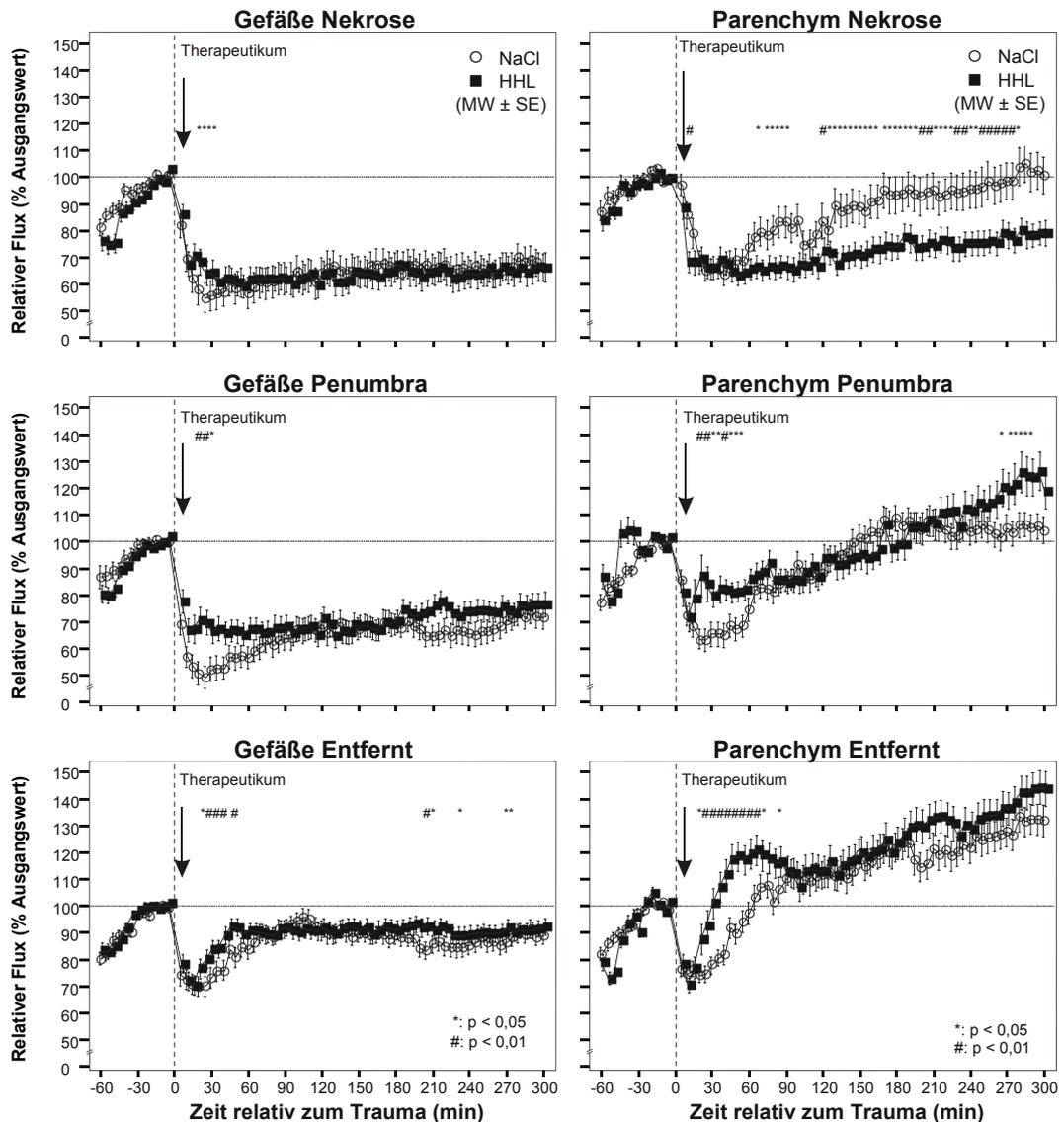


Diagramm 3-22: Verlauf der kortikalen Durchblutung: Cluster Analyse: Relative Werte

Das Diagramm zeigt den Flux relativ zum Mittelwert von 3 Scans vor Trauma für das mittels Clusteranalyse identifizierte Gewebe. In den Gefäßen von Nekrose und Penumbra ist der Flux der HHL Gruppe ab 10 Minuten nach Trauma für 15 Minuten signifikant erhöht, für den Rest des Versuches gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In den traumafernen Gefäßen ist der Flux der HHL Gruppe ab 10 Minuten nach Trauma für 30 Minuten hoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Im Parenchym des Nekroseareals ist der Flux der Therapiegruppe nach Gabe von HHL bis zum Ende des Versuchs signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Sowohl in der Penumbra, als auch im entfernten Bereich führt HHL 20 bis 85 Minuten nach Trauma zu einer z.T. statistisch hoch signifikanten Fluxerhöhung. Der Parenchymflux überschreitet in der Penumbra den Ausgangswert nach 150 Minuten und im entfernten Areal nach 30 Minuten (HHL) bzw. 60 Minuten (NaCl).

3.1.8. Histologie

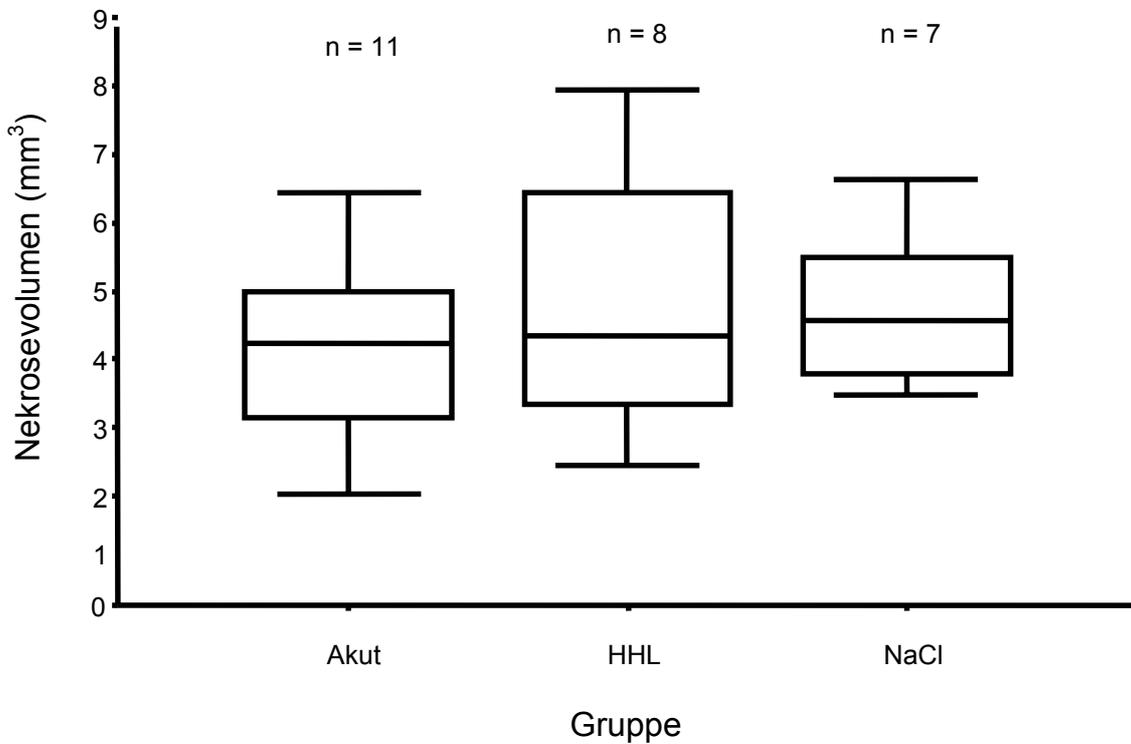


Diagramm 3-23: Nekrosevolumina der Serie Kortikale Durchblutung

Die induzierte Läsion wächst in der Gruppe der Kontrolltiere um $0,65 \text{ mm}^3$ (auf 116 %) in den folgenden 24 Stunden. Der Unterschied zur Akutgruppe ist nicht signifikant. Das Nekrosewachstum von $0,74 \text{ mm}^3$ in der Therapiegruppe (auf 117 %) ist ebenfalls nicht statistisch signifikant. Zwischen den beiden Gruppen NaCl und HHL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei das Nekrosevolumen der Therapiegruppe mit einer mittleren Differenz von $0,077 \text{ mm}^3$ größer (102 %) als das der Kontrollgruppe ist.

3.2. Versuchreihe Nekrosewachstum

Es wurden pro Gruppe 12 Versuchstiere verwendet. Davon starben zwei Tiere während der Präparation, so daß folgende Gruppen untersucht wurden: Akut (n=11), Kontrolle mit NaCl (n=11) und Therapie mit HHL (n=12).

3.2.1. Gewicht

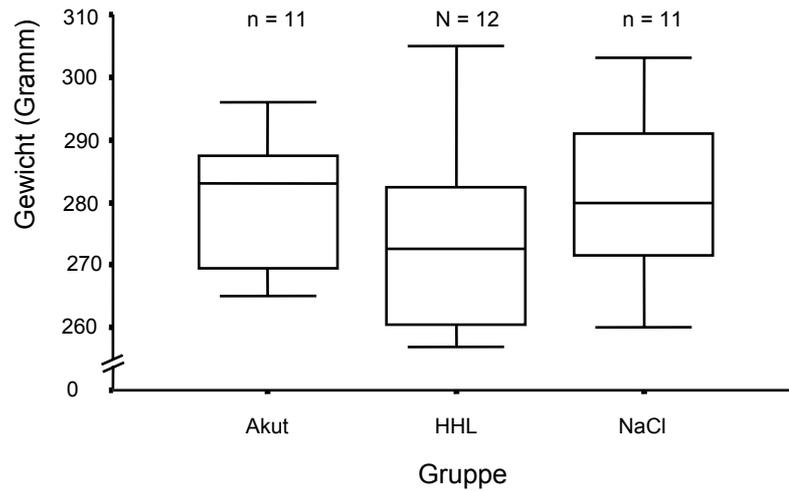


Diagramm 3-24: Körpergewicht der Serie Nekrosewachstum

Die Versuchstiere wogen im Durchschnitt 280 Gramm. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

3.2.2. Histologie

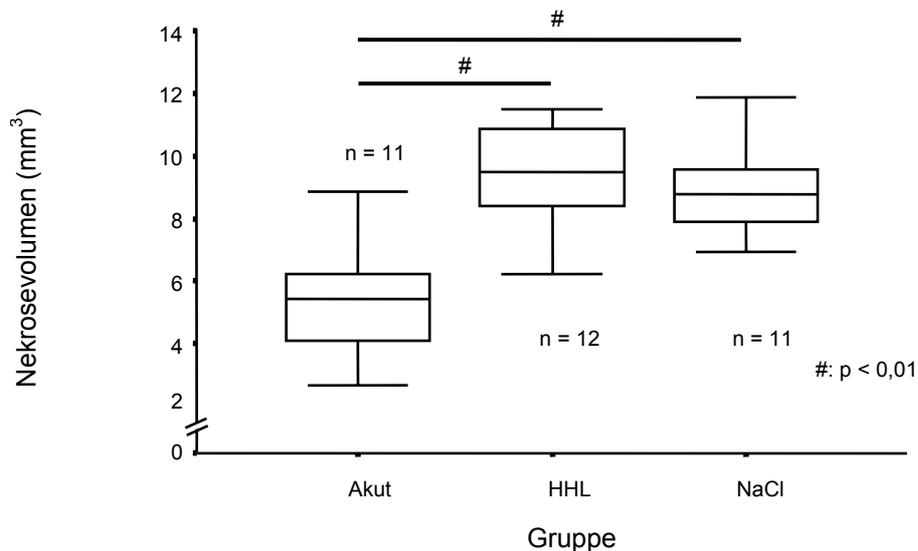


Diagramm 3-25: Nekrosevolumina der Versuchsreihe Nekrosewachstum

Die Kontrollgruppe (NaCl) zeigt ein hochsignifikantes ($p=0,000046$) Nekrosewachstum (auf 170 %) mit einer mittleren Differenz von $3,71 \text{ mm}^3$ zur Akutgruppe. Die Therapiegruppe zeigt ebenfalls ein hochsignifikantes ($p=0,000011$) Wachstum (auf 186 %) um $4,10 \text{ mm}^3$ im Vergleich zur Akutgruppe. Das Nekrosevolumen der HHL Gruppe ist im Mittelwert um $0,39 \text{ mm}^3$ (4 % von NaCl) größer als das der NaCl Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

4. DISKUSSION

4.1. Methodik

4.1.1. Tiere

Für eine tierexperimentelle Untersuchung der kortikalen Durchblutung in und um eine fokale kortikale Läsion unter physiologischen Bedingungen, wird eine Spezies benötigt, welche Mehrfachmessungen der klinischen Chemie und der Blutgase toleriert. Gleichzeitig sollte das Verfahren der Traumainduktion und der kortikalen Durchblutungsmessung an dieser Spezies etabliert und leicht durchzuführen sein. Darüber hinaus sollten die Kosten pro Tier und der Aufwand für die Tierhaltung günstig sein.

Mit der Wahl von Sprague-Dawley Ratten konnten wir diese Kriterien erfüllen da:

- i) in unserer Arbeitsgruppe das Modell der fokalen kortikalen Kryoläsion bei dieser Spezies etabliert ist.
- ii) die kortikale Durchblutungsmessung bei Ratten mittels Laser-Doppler-Scanning in unserem Labor etabliert wurde.
- iii) Ratten mehrfache Blutentnahmen gut tolerieren.
- iv) Die Tierhaltung problemlos und die Beschaffungskosten gering sind.

Kleinere Spezies wie Maus oder Gerbil kamen trotz der geringeren Kosten nicht in Frage, da häufige Blutanalysen einen zu großen relativen Blutverlust verursachen würden. Größere Tiere wie zum Beispiel Kaninchen, Schweine und Primaten wurden auf Grund des finanziellen- und Tierhaltungs-Aufwand ausgeschlossen.

4.1.2. Narkose

Die Tiere wurden mittels Intubationsnarkose anästhesiert. Im Gegensatz zur Maskennarkose, in der durch eine pathologische Spontanatmung die Blutgase oft gestört und nicht zu steuern sind, konnten so die Blutgase durch kontrollierte Beatmung gut gesteuert werden. Die Alternative der Tracheotomie schied aus, da ein postoperatives Aufwachen für die Bestimmung der Sekundärnekrose nötig war.

Die Ventilation, insbesondere die der 24 h Tiere, orientierte sich an den Standardprozeduren aus der Intensivmedizin. Zur Vermeidung der autoptisch nachgewiesenen Atelektasenbildung in den Vorversuchen wurde, da keine PEEP Beatmung zur Verfügung stand, die Lunge bei Bedarf intermittierend gebläht. Wir gehen davon aus, daß der zerebrale Perfusionsdruck (ZPD) durch dieses Manöver nicht beeinträchtigt wird, da klinisch gezeigt werden konnte, daß durch kontinuierliche PEEP Beatmung der ZPD bei schwerem SHT nicht beeinflußt wird. (Huynh et al., 2002).

Um die Narkose gut steuern zu können verwandten wir das Inhalationsnarkotikum Halothan. Halothan zeichnet sich durch eine rasche An- und Abflutung aus. Störende Wirkungen umfassen eine Alteration des

Surfactant-Faktors mit resultierenden Neigung zur Atelektasenbildung, sowie einer Atemdepression. Wir konnten diese Nebenwirkungen durch unser Beatmungsschema wirksam abwenden. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung ist die Kardiosuppression und Vasodilatation

4.1.3. Traumainduktion

In unseren Versuchen wollten wir eine isolierte Kontusion, als fokales Trauma mit umschriebener Nekrose abbilden. Um den begleitenden diffusen Axonschaden von Dynamischen SHT-Modellen (Weight Drop, Fluid Percussion, Controlled Cortical Impact, Kinematisch) zu vermeiden, wählten wir eine statische Methode zur Traumainduktion.

Zu den gängigen Methoden zählen die Gefäßokklusion, die Laser-Koagulation und die Kälteläsion. Die Nekrose durch Gefäßokklusion ist schlecht reproduzierbar, da sie von den anatomischen Variationen der okkludierten und kollateralen Gefäße bestimmt wird. Die Laser-Koagulation hat neben dem großen apparativen Aufwand, den Nachteil, daß das Gewebe thermisch sklerosiert. Hierdurch verändern sich die Transmissionseigenschaften der Dura mater für LD-Messungen. Zudem wird die Durchblutung mechanisch durch ein Schrumpfen des Gefäßdurchmessers gestört. Die Kryoläsion war ursprünglich als Hirnödem-Modell konzipiert. Die Verfeinerung der Methode mittels eines rechnergesteuerten Kupferstempels erlaubte die Induktion einer Läsion die sich ausschließlich auf den Kortex beschränkt (Eriskat, 2000).

Da die Kälteläsion im Gegensatz zur Gefäßokklusion eine scharf umschriebene reproduzierbare Nekrose verursacht und die Transmissionseigenschaften der Dura konstant bleiben, entschieden wir uns für die Kälteläsion zur Traumainduktion.

4.1.4. Hyperton-Hyperonkotische Lösungen (HHL)

Hypertone Lösungen sind kristalloide Lösungen mit einer Osmolarität über der physiologischen Plasmaosmolarität. Als kristalloide Komponente werden unter anderem verschiedene Natriumsalze, Mannitol, Harnstoff, Glycerol oder Glucose verwendet. Allen kristalloiden Lösungen liegt das gleiche Wirkprinzip zu Grunde. Durch intravenöse Gabe einer hyperosmolaren Lösung erhöht sich die Gesamtosmolarität im Plasma. Hierdurch entsteht ein osmotischer Gradient zwischen Plasma und dem angrenzenden Gewebe, wodurch Wasser aus dem Interstitium und aus den angrenzenden Zellen in das Gefäßsystem bewegt wird (Meßmer, 1968). Je größer der osmotische Gradient, desto rascher ist die Wasserbewegung (Fick'sches Gesetz). Entscheidend für die Größe des osmotischen Gradienten ist, welche Menge Kristalloid pro Zeit infundiert wird. Sowohl die Verabreichung von Kristalloid einer höheren Konzentration, als auch eine Gabe in einem kürzeren Zeitraum, erhöhen die initiale osmotische Wirkung.

Ein weiterer, diese Wasserbewegung mitbestimmender Faktor, wird durch den Reflexionskoeffizienten (Stavermann'scher Koeffizient) beschrieben. Der Reflexionskoeffizient beschreibt die Durchlässigkeit einer semipermeablen Membran für eine Substanz. Ein Reflexionskoeffizient nahe eins bedeutet, daß das Solut von der Grenzfläche gut reflektiert wird. Hierdurch verbleibt das

Solut auf der hyperosmolaren Seite der Membran. Auch Gefäßwände stellen eine solche Membran dar; je nach Organ mit unterschiedlicher Permeabilität. Im allgemeinen sind kapilläre Gefäßwände für Ionen frei permeabel. Zerebrale Kapillaren stellen eine Ausnahme dar: Durch tight junctions wird der Austausch von Ionen, insbesondere Natrium, auf Ionenkanäle beschränkt. Die Reflexionskoeffizienten an der Blut-Hirn-Schranke (BHS) von bekannten osmotisch wirksamen Substanzen sind in Tabelle 4-1 (S. 77) aufgeführt. Von den gelisteten Substanzen wird NaCl am stärksten von der BHS reflektiert und bleibt somit am längsten intravaskulär wirksam.

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor bei der Wahl der osmotischen Komponente sind die nicht osmotisch bedingten systemischen Wirkungen. So wird diskutiert, daß Hyperglykämie durch Induktion einer zerebralen Laktazidose mit einem verstärkten zytotoxischen Ödem den Hirndruck erhöht (Ichai et al., 1997). Mittels Harnstoff kann auf Grund der hohen Membranpermeabilität (niedriger Reflexionskoeffizient) kein dauerhafter osmotischer Gradient an den Grenzflächen aufgebaut werden; zudem konnte gezeigt werden, daß Harnstoff in erhöhter Konzentration die zerebrale Krampfneigung erhöht (Steyn, 1961). Mannitol provoziert Diurese und führt so zu starkem Wasser und Elektrolytverlust. Weitgehend nebenwirkungsfrei sind hingegen die Natriumsalze, weswegen wir NaCl als kristalloide Komponente in unserer Untersuchung verwendet haben.

Osmotische Substanz	Molekulargewicht	Reflexionskoeffizient an der BHS
Harnstoff	60,06	0,48
Glycerol	92,09	0,59
Mannitol	182,17	0,90
NaCl	58,45	1,00

Tabelle 4-1 Reflexionskoeffizienten an der Blut-Hirn-Schranke

Die Wirkdauer von hypertonen Kochsalzlösungen ist durch die rasche Verteilung im Interstitium und die renale Elimination auf etwa 30 Minuten beschränkt. Durch Zugabe einer Kolloidkomponente kann das mobilisierte Wasser über den erhöhten onkotischen Druck länger intravasal gehalten werden (Walsh und Kramer, 1991). Die Therapie mit einer zusätzlichen Kolloidkomponente ist der alleinigen hypertonen Therapie im Hinblick auf die Verlängerung des initialen Kreislauffeffektes überlegen (Walsh and Kramer, 1991; Prough et al., 1991).

Kolloide werden in unterschiedlichen Konzentrationen und mit unterschiedlicher molekularer Größe angeboten. In HHL werden als Kolloide vorwiegend Dextran (D) und Hydroxyäthylstärke (HAES) verwendet Tabelle 4-2 (S. 78).

Bei vergleichbarem Volumeneffekt wie Dextran hat HAES den Vorteil, daß anaphylaktische Reaktionen seltener auftreten, weswegen wir uns für HAES als Kolloidkomponente entschieden.

Der zeitliche Verlauf und das Ausmaß der systemischen Wirkung hypertonehyperonkotischer Lösungen wird von der Infusionsgeschwindigkeit und der

Osmolarität bestimmt. Im Modell der unkontrollierten Blutung an der Ratte konnte gezeigt werden, daß die Bolusgabe von 7,5 % NaCl + 6 % D70, im Gegensatz zur kontinuierlichen Gabe, zu einer signifikant höheren Blutdrucksteigerung innerhalb der ersten 15 Minuten führt (Stern et al. 2000). Dies ist wahrscheinlich auf den größeren osmotischen Gradienten durch die Bolusgabe zurückzuführen. Das Maximum der kardiotropen Wirkung wird etwa 30 Minuten nach Bolusgabe verzeichnet und fällt zwischen 90 und 120 Minuten nach Bolusgabe auf Ausgangswerte (Landau et al., 1993; Krausz, 1995). Ein ähnlicher zeitlicher Ablauf zeigt sich im Verlauf des ICP bei unterschiedlichen zerebralen Pathologien; auch hier ist die maximale Wirkung etwa 30 Minuten nach Bolus und hält etwa 120 Minuten an (Schwarz et al., 1998; Schwarz et al., 2002; Qureshi et al., 2002; Tseng et al., 2003)

In dieser Studie wurde 4 ml/kg KG 7,5 % NaCl + 6 % 200 000 MW in einem Bolus über 90 Sekunden gegeben. Wir verwendeten das in Österreich zugelassene HyperHAES® (Fresenius, Pharma Austria GmbH, Graz, A).

Kristalloid	Kolloid	Osmolalität (mosm/kg)	Onkotischer Druck (mmHg)
7,5 % NaCl	4,2 % D70	2567	40
7,5 % NaCl	6 % D70	2567	40
7,2 % NaCl	6 % HAES 200 000	2464	36
7,2 % NaCl	10 % HAES 200 000	2450	75
7,5 % NaCl	6 % HAES 200 000	2567	40

Tabelle 4-2 Eigenschaften gängiger hyperten- hyperonkotischer Lösungen

4.1.5. Bestimmung der Nekrosegröße

Die rechnergestützte Morphometrie mittels einer an einem Mikroskop montierten Videokamera und einer geeigneten Bildvermessungssoftware ist derzeit der Goldstandard für die Vermessung von histologischen Präparaten. In dieser Studie erlaubte die simultane mikroskopische Begutachtung eine präzise Abgrenzung nekrotischer Areale auf dem Videobild. Um gute Kontrastverhältnisse der Neurone auf dem Videobild zu sichern, wurde eine besonders intensive Färbung nach Nissl durchgeführt. Die histologische Beurteilbarkeit der Nekrose wurde hierdurch nicht beeinflusst.

Zur Errechnung des Nekrosevolumens wurde das Modell des „Basic Volume Estimators“ verwandt (Wennerstrand et al., 1967). In diesem Verfahren wird das Volumen eines beliebigen Körpers durch die Summe paralleler Schnittflächen multipliziert mit ihrem Abstand geschätzt. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Verfahren anderen Verfahren (Trapezregel, Simpson-Regel und Pyramidenstumpregel) bei der Bestimmung des Volumens eines fiktiven halb-ellipsoiden Körpers, wie das Nekrosevolumen dieser Versuche darstellt, überlegen war (Eriskat, 2000).

4.1.6. Messung der kortikalen Durchblutung

a) Methode der Durchblutungsmessung:

Die zerebrale Durchblutungsmessung wird zunehmend mittels bildgebender radiologischer Verfahren wie CT und MRI durchgeführt, da diese Methoden nicht invasiv sind und eine räumliche Zuordnung der Durchblutungssignale erlauben. Der Nachteil bildgebender Verfahren ist der gleiche wie bei der Durchblutungsmessung mittels Microspheres oder der Autoradiographie: die

Durchblutung wird in einer Momentaufnahme gemessen, eine kontinuierliche Messung ist aufwendig (MRI, CT) bis unmöglich (Microspheres, Autoradiographie).

Zu den kontinuierlichen Meßmethoden der Durchblutung zählen die Sonographie und die Laser-Doppler Fluxmetrie (LDF). In der klassischen Sonographie beschränkt der geringe Signalunterschied zwischen Gefäßen und umliegenden Hirngewebe die Durchblutungsmessung auf die großen oberflächlichen Hirnarterien sowie die zuführenden Gefäße des Halses. Mittels LD Fluxmetrie läßt sich nicht nur die Durchblutung in oberflächlichen Gefäßen analog zur Sonographie messen. Da das Laserlicht in einem begrenzten Volumen oberflächennahen Gewebes streut, läßt sich zusätzlich die Durchblutung in diesem Raum messen. Somit ist eine Durchblutungsmessung oberflächennahen Parenchyms möglich. Zudem wird das untersuchte Gewebe durch die Messung per se nicht beeinflusst. Hierdurch wird die LDF zur bevorzugten Methode der kontinuierlichen Durchblutungsmessung in oberflächlichen Gefäßen und Parenchym.

Laser-Doppler Scanning

Im Gegensatz zu den bildgebenden Methoden, welche einen Querschnitt durch das untersuchte Gewebe darstellen, wird bei der LD-Messung die Durchblutung lokal gemessen. Bei einem Meßabstand zwischen der emittierenden und kollektierenden Lichtleitfaser von 500 µm, wie bei der von uns verwendeten LD-Sonde, wird das Meßvolumen auf etwa 1 mm³ geschätzt (Fukuda et al. 1995). Die heterogene Verteilung von Gefäßen auf der Dura- bzw. Kortexoberfläche bedingen, daß selbst benachbarte transdurale LD Flux

Messungen sehr unterschiedliche Werte liefern können. Aus diesem Grund erweiterten wir die klassische LD Messung durch ein Abtastverfahren, in dem eine LD-Meßsonde repetitiv über identische Meßpositionen in einem Abstand von 500 µm geführt wird (Heimann et al., 1994; Friedrich et al. 2000; Plesnila et al. 2003). Hierdurch konnten wir die Durchblutung einer Fläche von 3 x 5 mm deckend erfassen. Da bei einer Meßzeit von fünf Sekunden pro Punkt das Abtasten aller 60 Meßpunkte fünf Minuten dauerte, erhielten wir quasi Standbilder der kortikalen Durchblutung im fünf Minuten Abstand. Durch diesen Kunstgriff konnte der zeitlichen auch eine räumliche Auflösung hinzugefügt werden.

Cluster Analyse

Beim transduralen LD Scanning des kortikalen CBF werden interponierte durale Venen miterfaßt. Das Histogramm von kortikalen LD Scanning Daten zeigt sich dementsprechend bimodal. In unseren Untersuchungen ist ein Gipfel bei 500 LD Einheiten (Parenchym), der andere wurde bei 999 LD Einheiten abgeschnitten (Gefäße).

Bisher wurden zwei Methoden verwendet, den Einfluß kortikaler Gefäße aus der Berechnung von regionalem CBF auszuschließen: i) Durch Ausschluß von Meßwerten über einer willkürlichen Grenze (Cut-off) (Steinmeier et al. 2002) ii) Durch Errechnen des Medians für Meßwerte einer Region (rCBF) (Soehle et al. 2001). Beide Methoden bergen Nachteile: i) je nach Lage des Grenzwertes für den Meßwertausschluß werden entweder zu wenig Gefäßdaten oder zu viele Parenchydaten ausgeschlossen ii) Durch Berechnen des Medians wird ein Wert errechnet, der von der Verteilung abhängt und nicht ausschließlich

Parenchymdaten erfaßt. Aus diesem Grund wird für eine zuverlässige Messungen des rCBF eine Mindestzahl an Messungen empfohlen (Soehle et al. 2001). Für Reperfusionstudien empfiehlt Soehle eine Mindestzahl von 25 Messungen zur Errechnung des regionalen CBF. Durch das Zusammenrechnen mehrerer lokaler Meßwerte zu einem regionalen Durchblutungswert geht jedoch die räumliche Information der Meßwerte verloren, somit wird die räumliche Auflösung reduziert. In dieser Studie wurde die kortikale Durchblutung über einer Fläche von 3 x 5 mm mit 60 Meßpunkten deckend gemessen. Bei der rCBF-Methode müßten Regionen von mindestens 2,5 x 2,5 mm definiert werden, damit die erforderliche Mindestzahl an Messungen für eine zuverlässige Berechnung des rCBF gewährleistet ist.

Es konnte gezeigt werden, daß durch eine Cluster Analyse (CA) der LD Daten, Meßwerte zuverlässig und unvoreingenommen in parenchymale und vaskuläre Daten aufgeteilt werden können (Friedrich et al., 2005). Wir entschieden uns für eine CA der LD Daten, denn die Vorteile dieses Verfahrens sind: i) Als Parenchym identifizierte Daten sind normalverteilt und können so parametrisch getestet werden ii) Der Gewebetyp wird sicher identifiziert und erlaubt so differenziertere Aussagen über Gefäß- und Parenchymdurchblutung iii) Die hohe räumliche Auflösung von LD Messungen bleibt erhalten.

Superfusion

In den Voruntersuchungen sahen wir, daß die Dura im Laufe des Versuches austrocknet, schrumpft und opak wird. Außer dem erkannten wir, daß die Schädeltemperatur, gemessen im M. temporalis, während längerer Untersuchung sinkt. Um eine Transmissionsänderung und Schrumpfung der

Dura, sowie einer Auskühlung des Kopfes entgegen zu wirken, führten wir die Superfusion der intakten Dura mit auf 37,5° C temperierter, isotoner Kochsalzlösung ein.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Kontrollparameter

a) Temperatur

Als gesteuerte Größen zeigten die rektale und Superfusionstemperatur nur geringe Schwankungen. Die signifikanten Unterschiede zwischen der rektalen Temperatur der Kontroll- und HHL-Gruppe waren stets kleiner als 0,28° C und somit vernachlässigbar klein. Die Superfusionstemperatur war in beiden Gruppen kurz nach Trauma erniedrigt. Dies läßt sich auf die Unterbrechung der Superfusion für die Traumaapplikation zurückführen.

b) Beatmungsparameter

Eine Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und der Sauerstoffsättigung (O_{2sat}) in der HHL-Gruppe fiel bereits während der Versuchsdurchführung auf. Die Lungen der Tiere aus der Kontrollgruppe mußten häufiger gebläht und abgesaugt werden, als dies bei der HHL-Gruppe der Fall war. Die großen Schwankungen beider Parameter in der Kontrollgruppe ab 1,5 h nach Trauma reflektieren diese Manipulation. Obwohl pO_2 und O_{2sat} ab 1,5 h nach Trauma beständig unter den Werten der HHL-Gruppe lag, konnte durch das Beatmungsprotokoll verhindert werden, daß ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auftrat. Die Verbesserung des Gasaustausches wird durch Mobilisierung extravaskulären

Lungenwassers und der damit verbundenen verringerten Diffusionsstrecke für Atemgase erklärt (Kreimeier et al., 1997; Tollofsrud und Noddeland, 1998).

Als gesteuerte Größe ist der Kohlendioxidpartialdruck beider Gruppen weitgehend konstant und unterscheidet sich nicht signifikant.

Da während des Versuchs der pH indirekt über den $p\text{CO}_2$ eingestellt wurde, sollten sich die Gruppen im pH nicht unterscheiden. Allerdings ist der pH in der HHL-Gruppe 30 Minuten nach Trauma signifikant niedriger. Zeitgleich sind Bikarbonatkonzentration und Basenüberschuß erniedrigt. Dieser Effekt tritt in den ersten Minuten nach HHL Gabe auf und ist über eine Hämodilution, durch die Mobilisation venösen Blutes in den arteriellen Kreislauf zu erklären (Schmall et al., 1990; Hannon et al., 1990; Moon und Kramer, 1995). Eine von Schmall et al. beschriebene längerfristige Erniedrigung von Basenüberschuß und Bikarbonatkonzentration war in unseren Versuchen nur andeutungsweise nachzuvollziehen.

c) Blutdruck

Die in dieser Untersuchung nachgewiesene temporäre Blutdrucksteigerung nach zerebralen Trauma ist ein Phänomen, welches nur unter experimentellen Bedingungen nachgewiesen werden kann, da es in den ersten Minuten nach Trauma auftritt. Das Ausmaß und die Dauer der Blutdrucksteigerung hängt von der Traumaart als auch der Traumaintensität ab. Für das fluid percussion (Yuan et al., 1990; Qian et al., 1996) und das cortical impact (Dixon et al., 1991; Cherian et al., 1994) Modell wurde ein MAP Anstieg sofort nach Trauma registriert. Die Drucksteigerung war zwischen 35 und 90 mmHg und dauerte

zwischen 4 und 5 Minuten. In Untersuchungen mit dem fluid percussion Modell konnte gezeigt werden, daß die posttraumatische Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration mit dem Schweregrad des Traumas und der Blutdrucksteigerung korreliert (Rosner et al., 1984). Auch im Modell des weight drop (Marmarou et al., 1994) und bei der intraventrikulären Infusion von Blut (Menezes und Dichtchekeian, 2003) konnte eine Drucksteigerung nachgewiesen werden.

Im acceleration impact Modell konnte trotz adäquatem Trauma keine Drucksteigerung nachgewiesen werden (van den Brink et al., 1990). Für das von uns verwendete Kälteläsions Modell liegen keine diesbezüglichen Veröffentlichungen vor. Wir konnten eine signifikante Druckerhöhung erst 3 Minuten nach Trauma beobachten, welche 5 Minuten andauerte.

Eine mögliche Erklärung für den verzögerten posttraumatischen Druckanstieg im Modell der Kälteläsion ist, daß Mediatoren, welche für den Druckanstieg und verantwortlich sind, erst mit dem Tauen des gefrorenen Hirngewebes freigesetzt werden.

Die nach der Gabe von HHL einsetzende kurzfristige Hypotension wird durch eine schlagartig einsetzende Flüssigkeitsmobilisation aus den Endothelien und der daraus resultierenden Erniedrigung des systemischen vaskulären Widerstandes erklärt (Mazzoni et al., 1988). Kien et al. konnten nach Infusion von HHL (3 ml/kg KG 7,5 % NaCl 60 sec Bolus) einen Abfall des MAP mit einem Nadir von 49 % des Ausgangswertes nach 45 Sekunden messen; die

Dauer der Hypotension war 106 +/- 9 Sekunden (Kien et al., 1991). Unsere Ergebnisse zeigen einen ähnlichen Verlauf.

Die Langzeitwirkung von HHL bei Normovolämie auf das kardiovaskuläre System wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Bei Normovolämie wurde: keine blutdrucksteigernde Wirkung (Velasco et al., 1980), Blutdrucksteigerung über 30 Minuten (Kramer et al., 1986), über 60 Minuten (Gulati et al., 1985). und bis 120 Minuten (Moon et al., 1991; Suzuki et al., 1998) nach HHL beschrieben.

Der Grund für die große Streubreite in den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist in der großen Variationsmöglichkeit in NaCl Konzentration und Infusionsgeschwindigkeit sowie der hämatologischen Ausgangslage zu suchen.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß ein Bolus von 4 ml/kg KG HHL bei Normovolämie eine abrupte Drucksteigerung mit einem Maximum von 123 % des Ausgangswertes 30 Minuten nach Infusion hervorruft. Im Verlauf fällt der Druck stetig ab und unterscheidet sich nach 120 Minuten nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe.

d) Klinische Chemie

In unseren Versuchen wurde, wie erwartet, nach HHL Gabe eine signifikante Erhöhung der Elektrolyte Natrium und Chlorid beobachtet. Die Differenz zur Kontrollgruppe ist für Chlorid bereits kurz nach HHL Gabe signifikant, für Natrium jedoch erst nach 60 Minuten. Dieser zeitliche Unterschied ist durch die geringere Ausgangskonzentration von Chlorid gegenüber Natrium zu

erklären: die relative Ionenzunahme ist bei gleichmolarer Ionenzugabe für Chlorid höher. Die Natrium- und Chloridkonzentrationen im Serum bleiben bis zum Ende des Versuchs (300 Minuten) mehrfach signifikant erhöht. Dies unterscheidet sich von den Untersuchungsergebnissen anderer Gruppen, welche einen Rückgang auf Ausgangswerte 120 Minuten nach HHL Gabe verzeichnen (Moon and Kramer, 1995). Auch hier ist es naheliegend, daß die Kinetik der Elektrolytkonzentration maßgeblich von applizierter Menge und hämatologischer Ausgangslage bestimmt wird.

Zu Beginn des Versuchs sind Laktat, Basenüberschuß und Bikarbonat im Serum als Ausdruck einer kompensierten metabolische Azidose erhöht. Als Ursache wird eine Hypoxie während des Intubationsvorgangs vermutet. Der Verlauf dieser Werte zeigt eine Normalisierung, so daß ab Traumazeitpunkt konstante Werte vorliegen.

Das ionisierte Calcium ist bei prätraumatisch gleichen Konzentrationen nach HHL Gabe mehrfach signifikant erniedrigt. Da die Konzentrationserniedrigung gering ist und weitere Faktoren, welche zu einer Hypokalzämie führen könnten, nicht eruierbar sind, erklären wir uns diesen Abfall durch die Hämodilution nach HHL Gabe.

Im Verlauf der Anionenlücke fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies ist mit den Messungen von Moon et al. konkordant (Moon and Kramer, 1995)

Die Glucosekonzentration zeigt, bedingt durch die Verstoffwechslung einen stetig abfallenden Verlauf während des Versuchs. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

e) Hämatologie

Durch HHL wird der intravasale Wassergehalt erhöht. Dies spiegelt sich in einem Abfall des Hämatokrits wieder. Je nach zugrundeliegender Hämatologie, Applikationsmenge, -konzentration und Infusionsgeschwindigkeit variiert dieser Abfall. In der Literatur finden sich Hämatokritabfälle von 3 % (Bennett und Rose, 1989), 5 % (Berger et al. 1995), 10 % (Nolte et al., 1992; Schürer et al. 1992; Krausz et al., 1994), 11,9 % (Bertone und Shoemaker, 1992). In unseren Versuchen sank der Hämatokrit 30 Min nach HHL Gabe um 4 %.

f) Zusammenfassung Vitalparameter

Bis auf die durch die HHL Gabe induzierte Erhöhung von Natrium und Chlorid im Serum, waren alle Serumwerte während der gesamten Versuchsdauer im physiologischen Bereich. Es zeigten sich die für HHL typischen Veränderungen im Sinne einer Hämodilution mit hyperchlorämischer, hypokalämischer, metabolischer Azidose und normaler Anionenlücke (Moon and Kramer, 1995). Die Beatmungsparameter zeigten unter HHL Therapie eine nicht signifikante Verbesserung, wobei bei dieser Beurteilung die Interventionen im Rahmen des Beatmungsprotokolls nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus war nach HHL Gabe ein signifikanter Anstieg des MAP von 120 Minuten Dauer feststellbar.

4.2.2. Zielparameter

a) Kortikale Durchblutung

Bis auf diese Untersuchung leiden bisherige Studien zur posttraumatischen zerebralen Durchblutung darunter, daß auf Grund der verwendeten Meßmethoden die Durchblutung entweder diskontinuierlich oder fokal bzw. global gemessen wurde.

In der Zusammenschau der bisherigen Studien kristallisiert sich folgender räumlich/zeitlicher Verlauf der posttraumatischen Durchblutung heraus:

In den ersten posttraumatischen Sekunden zeigt sich global eine Durchblutungszunahme (Nilsson und Nordstrom, 1977), diese findet bei CCI lokal (Nawashiro et al., 1994) und bei FPI auch kontralateral statt (Muir et al., 1992).

In den folgenden Minuten kommt es zu einer stetigen globalen Durchblutungsabnahme (Overgaard und Tweed, 1983; Yuan et al., 1988; Pfenninger et al., 1989). Dies ließ sich auch im Traumabereich, der Penumbra und im entfernten Gewebe nachweisen (Overgaard und Tweed, 1975; Yamakami und McIntosh, 1989; Ozawa et al., 1991; Grundl et al., 1994; Long et al., 1996; Mathew et al., 1996; Nilsson et al., 1996; Eriskat et al. 1997; Plesnila et al. 2003)

Die Erholung der Durchblutung setzt mit zunehmendem Abstand zur Läsion früher ein. Je nach Meßmethode und Traumainduktion steigt die Durchblutung im entfernten Areal 20-30 Minuten nach Trauma (Yamakami and McIntosh, 1989; Bryan, Jr. et al., 1995; Plesnila et al. 2003), in der Penumbra nach 30

Minuten (Bryan, Jr. et al. 1995), 60 Minuten (Nilsson et al. 1996; Plesnila et al. 2003) oder 120 Minuten nach Trauma (Yamakami and McIntosh, 1989) und in der Nekrose nach 4 Stunden (Yamakami und McIntosh, 1991), oder 24 Stunden nach Trauma (Ozawa et al. 1991; Mathew et al. 1996).

Die Hypoperfusion entwickelt sich insbesondere in Penumbra und entferntem Bereich in eine Phase der Hyperperfusion, welche Tage bis Wochen anhalten kann (Cold und Jensen, 1980; Bullock et al., 1992b; Sakas et al., 1995; Martin et al., 1997)

In dieser Studie konnten wir den komplexen zeitlichen und räumlichen Ablauf der posttraumatischen Durchblutungsänderungen gleichzeitig erfassen. Die initiale posttraumatische Hyperperfusion konnten wir nicht erfassen, da die i) LD-Messung erst etwa 2 Minuten nach Trauma aufgenommen werden konnte und ii) die Dauer der Hyperperfusion kürzer als eine komplette Matrixabtastung ist. Es ist jedoch denkbar, daß die von anderen Gruppen beschriebene initiale Hyperperfusion ein Ausdruck der posttraumatischen arteriellen Hypertension bei gestörter zerebraler Autoregulation darstellt. Unter dieser Annahme ist es wahrscheinlich, daß es in dieser Studie während der posttraumatischen Hyperperfusion zu einer ähnlichen zerebralen Hyperperfusion gekommen ist.

Mittels Cluster Analyse konnte in dieser Studie erstmals die Veränderungen der Durchblutung in Gefäßen und Parenchym simultan beschrieben werden.

Da die als Gefäß identifizierten Meßpunkte dem Verlauf der oberflächlichen Hirnvenen folgt, gehen wir davon aus, daß in diesem Cluster vorwiegend der venöse Abfluß aus dem Gehirn gemessen wurde. In diesem Sinne stellt die

Durchblutung in den Gefäßen eher die globale zerebrale Durchblutung dar (Inao et al., 1997).

Es fällt auf, daß der Blutfluß in den Gefäßen ab 120 Minuten nach Trauma konstant erniedrigt bleibt, und daß das Ausmaß der Hypoperfusion einen Gradienten von der Nekrose zum peripheren Areal darstellt (Nekrose: 60 %, Penumbra: 70 %, Entfernt: 90 %). Die Wirkung des systemischen Blutdruckanstiegs nach HHL Gabe ist in den Gefäßen der Penumbra besonders deutlich zu sehen.

Im Parenchym zeigt sich eine deutlich stärkere und frühere Erholung der regionalen Durchblutung im Vergleich zur herkömmlichen Auswertung. Dies ist durch den fehlenden maskierenden Einfluß der Gefäßdurchblutung zu erklären. Von besonderem Interesse ist hier die relative Mangeldurchblutung nach HHL Gabe im Parenchym der Nekrose. Zu keinem Zeitpunkt ist die Durchblutung im Parenchym der Nekrose nach HHL Gabe höher als in der Kontrollgruppe. In der Penumbra jedoch findet sich eine signifikante Durchblutungsverbesserung in der frühen posttraumatischen Hypoperfusionsphase. Auch im entfernten Bereich findet sich nach HHL Gabe eine signifikant frühere und stärker ausgeprägte Erholung der Durchblutung.

b) Sekundäres Nekrosewachstum

Das Ausmaß des sekundären Nekrosewachstums nach fokaler Kälteläsion ist von Größe und Kontaktdauer des Vereisungsinstruments abhängig (Eriskat et al., 2003).

In Tabelle 4-3 (S. 92) ist das sekundäre Nekrosewachstum verschiedener Kälteläsionsmodelle aufgeführt.

Stempel- durchmesser	Kontaktzeit	Nekrose Akut	Nekrose 24 h	Nekrose- wachstum	Autor
4 mm	30 sec	4,48 mm ³	5,72 mm ³	128 %	(Morita- Fujimura et al., 1999)
3 mm	15 sec	2,98 mm ²	4,21 mm ²	141 %	(Vonhof, 1995)
1 mm	10 sec	0,75 mm ²	0,86 mm ²	146 %	(Eriskat, 2000)
3 mm	6 sec	4,31 mm ³	4,75 - 8,02 mm ³	116 % - 186 %	Vorliegende Studie

Tabelle 4-3: Vergleich der Kälteläsionsmodelle

Wie in den Vorversuchen unterschieden sich die Nekrosevolumina in der Versuchsserie „Kortikale Durchblutung“ nicht signifikant: Akut wurde 4,09 mm³ gemessen, bei NaCl Gabe 4,75 mm³ (+ 0,66 mm³ = 116 %) und bei HHL Gabe 4,82 mm³ (+0,73 mm³ = 118 %). Das sekundäre Nekrosewachstum war nicht signifikant.

Im Gegensatz hierzu wies die Versuchsserie „Sekundäres Nekrosewachstum“ ein deutliches Nekrosewachstum auf: Akut wurden 4,31 mm³ gemessen, bei NaCl Gabe 8,02 mm³ (+3,71 mm³ = 186 %) und bei HHL Gabe 8,42 mm³ (+4,11 mm³ = 195 %).

Zwischen den Versuchsserien besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Primärläsion. Die Volumina der Sekundärnekrose von NaCl und HHL

Tieren aus der Versuchsserie „Sekundäre Nekrose“ sind jedoch um durchschnittlich $4,27 \text{ mm}^3$ ($p < 0,00001$) bzw. $4,6 \text{ mm}^3$ ($p < 0,0001$) größer als in der Versuchsserie „Kortikale Durchblutung“. Folglich führt die Langzeituntersuchung zu einer Reduktion der sekundären Nekrose auf 18 % für NaCl und 19 % für HHL. Wir erklären uns diesen Effekt durch eine neuroprotektive Wirkung von Halothan, welche bereits für das Modell der temporären A. cerebri media Okklusion gezeigt werden konnte (Haelewyn et al., 2003).

4.2.3. HHL, kortikale Durchblutung und das sekundäre Nekrosewachstum

In dieser Studie konnten alle für HyperHAES[®] typischen Wirkungen gezeigt werden. Nach Gabe der HHL kam es zu einer kurzfristigen Erniedrigung des MAP und in der Folge zu einer signifikanten, ca. 120 Minuten andauernden MAP Steigerung. Die Beatmungsparameter waren gering verbessert. Der einzige signifikante Unterschied der Serumelektrolyte war in einer Erhöhung der Natrium und Chloridkonzentration feststellbar. Eine Hämodilution, welche in einer Viskositätserniedrigung mündet, konnte über den erniedrigten Hämatokrit nachgewiesen werden. In den per Cluster Analyse als Gefäß identifizierten Meßpositionen war die Durchblutung durchgehend verbessert. In den als Parenchym identifizierten Meßpositionen der Penumbra und im entfernten Areal konnte eine kurzfristige Durchblutungsverbesserung durch HHL gemessen werden. Im Nekroseareal jedoch war die Durchblutung nach HHL während des gesamten Versuchs signifikant erniedrigt. Die Entwicklung der sekundären Nekrose war nach HHL Gabe unverändert.

Die auf die Nekrose beschränkte, unerwartete Durchblutungsminderung nach HHL läßt sich vermutlich am besten durch die lokalen Besonderheiten in der Nekrose erklären. Im Bereich der Nekrose sind die Endothelien und die Blut-Hirn-Schranke (BHS) innerhalb von 10 Minuten nach kryogenem Trauma gestört (Nag et al., 1997; Murakami et al., 1999). Entgegen einer Extravasation von HHL mit gefäßmodulierender Wirkung spricht die Kinetik der Durchblutung: der negative Effekt von HHL tritt sofort ein und zeigt so gut wie keine Erholung. Zudem würde man erwarten, daß sich dieser Effekt auf die angrenzende Penumbra ausbreitet. Gegensinnige regionale Durchblutungsveränderungen weisen oft auf ein sogenanntes „steal“ Phänomen hin. Durch den Wasserstrahlpumpeneffekt wird beim „steal“ ein Teilstrom aus schwach perfundierten Gefäßen über Kollateralen in den stärkeren Strom angrenzender Gefäße mitgerissen. In der vorliegenden Studie ist dieser Effekt jedoch wahrscheinlich nicht an der Hypoperfusion in der Nekrose beteiligt, da weder im Parenchym noch in den Gefäßen der angrenzenden Penumbra eine zeitlich gekoppelte Hyperperfusion nachgewiesen werden kann. Eine wahrscheinlichere Ursache der Hypoperfusion ist deshalb die Thrombosierung von Mikrogefäßen nach HHL Gabe. Diese kann durch die verminderte Erythrozytenverformbarkeit (Aspelin, 1979; Zhou et al., 1997) nach HHL bei gleichzeitig geschädigten Endothelien erklärt werden.

4.2.4. Schlußfolgerung

Eine posttraumatische Gabe von Hyper-HAES® dämpft den posttraumatischen zerebrokortikalen Durchblutungsabfall nach fokaler kryogener Läsion. Alleine

im Parenchym der Nekrose zeigt sich eine Verschlechterung der kortikalen Durchblutung nach HyperHAES[®], dieses jedoch ohne einen signifikanten Einfluß auf das sekundäre Nekrosewachstum zu haben. Obgleich sich HyperHAES[®] nicht zur Behandlung des sekundären Nekrosewachstums eignet, bietet es sich als primäres Volumenersatzmittel bei Polytraumen mit fakultativem Schädel-Hirn-Trauma an, da es sich neben dem reinen Volumeneffekt, positiv auf Kreislauf, Atmung und Hirndurchblutung auswirkt, ohne das sekundäre Nekrosewachstum zu beeinflussen.

4.3. Ausblick

Die Eigenschaften als Hypertonikum und Rheologikum mit geringen Nebenwirkungen prädestinieren HHL für den Einsatz in der Primärversorgung von Schock- und Traumapatienten. Über die günstigste Zusammensetzung und Konzentration der Komponenten wird derzeit noch diskutiert. So wird zur Vermeidung der hyperchlorämischen Azidose ein Ersatz des Chloridions vorgeschlagen. Gängige Alternativen sind Laktat und Acetat, welche bei gleicher kardiovaskulärer Wirkung in der Korrektur von pH und Säure/Basen Störungen effektiver sind (Rocha e Silva et al., 1993).

Da die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit durch die Osmolalität der infundierten Lösung bestimmt wird (Aspelin, 1979), dürfte eine geringere Konzentration der kristalloiden Komponente positive Auswirkungen auf die Erythrozytenverformbarkeit haben. Die Erythrozytenverformbarkeit könnte außerdem durch Austausch eines Teils NaCl durch NaAc verbessert werden (Aspelin, 1979; Zhou et al., 2001).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer kommerziell erhältlichen Hyperton-Hyperonkotischen Lösung (HyperHAES[®]) auf die posttraumatische kortikale Durchblutung und das sekundäre Nekrosewachstum 24 Stunden nach fokaler Hirnrindenkontusion zu untersuchen.

5.1. Material und Methoden

Als Versuchstiere der Untersuchung dienten anästhesierte (0,8 % Halothan, 30 % O₂, 69,2 % N₂O) Sprague-Dawley Ratten.

Für die Kontusion wurde das Modell der histologisch isomorphen fokalen Kälteläsion nach Klatzo gewählt. Das Trauma wurde so dimensioniert, daß nur der Kortex geschädigt wurde. Das Nekrosevolumen wurde akut und 24 Stunden nach Trauma histomorphometrisch bestimmt. Mittels Laser-Doppler Scanning wurde die kortikale Durchblutung transdural von 1,5 Stunden vor bis 5,5 Stunden nach Trauma über eine Matrix von 6 x 10 Meßpunkten gemessen. Die Gabe von HyperHAES[®] (4 ml/kg KG) erfolgte 10 Minuten nach Trauma in einem Bolus über 90 Sekunden.

Die auf der Hirnoberfläche miterfaßten Gefäße beeinträchtigen die Berechnung der regionalen Hirnrindendurchblutung durch herkömmlicher Verfahren. Deswegen wurde ein Auswerteverfahren entwickelt, welches mittels einer Cluster Analyse automatisiert und unvoreingenommen Meßpunkte als Gefäß oder Parenchym identifiziert.

Zur Durchblutungsmessung (Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“) wurden die Tiere orotracheal intubiert und kontrolliert beatmet. In dieser Versuchsreihe zeigte sich jedoch im Gegensatz zur den etablierten Versuchen aus unserem Labor kein signifikantes sekundäres Nekrosewachstum. Die Ursache des ausbleibenden Nekrosewachstums wurde in der langen (> 6 Stunden) Narkosezeit vermutet. Deshalb wurde die Versuchsreihe „Nekrosewachstum“ entworfen, in der die Narkosezeit, durch einen Verzicht auf die Durchblutungsmessung sowie durch Verwendung einer Maskennarkose, möglichst kurz gehalten wurde. Das Trauma, die Therapeutikgabe und die Bestimmung des Nekrosewachstums wurden entsprechenden der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“ durchgeführt.

5.2. Ergebnisse

Durch Laser-Doppler Scanning kombiniert mit einer Cluster Analyse der Laser-Doppler Daten kann die Durchblutung von kortikalen Gefäßen und Parenchym in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung erfaßt werden.

Nach Induktion eines fokalen kortikalen Traumas sinkt die Durchblutung in Gefäßen sowie im Parenchym in Nekrose, Penumbra und im entfernten Areal. Die posttraumatische Durchblutungsminderung im Parenchym und in den Gefäßen erholt sich um so schneller, je größer der Abstand zum Trauma ist.

HyperHAES[®] als Hyperton-Hyperonkotische Lösung (HHL) hat eine stabilisierende Funktion auf die Vitalparameter narkotisierter normovolämischer Ratten. Nach HHL Gabe ist der mittlere arterielle Druck für

120 Minuten erhöht. Die Durchblutung des Parenchyms in der Penumbra und im gesunden ipsilateralen Gewebe wird durch HHL verbessert.

Das sekundäre Nekrosewachstum der Versuchsreihe „Kortikale Durchblutung“ ist nicht signifikant, es besteht auch kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe. In der Versuchsreihe „Nekrosewachstum“ zeigt sich hingegen ein deutliches sekundäres Nekrosewachstum, jedoch auch kein Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe.

5.3. Nebenbefunde der Studie

Die Durchblutung des Parenchyms in der Nekrose ist nach HHL Gabe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Die Inhalation von Halothan über sechs Stunden nach Trauma mindert das sekundäre Nekrosewachstum nach 24 Stunden signifikant von 186 % auf 117 %.

5.4. Schlußfolgerung

HyperHAES[®] eignet sich nicht zur Prävention des sekundären Nekrosewachstums, denn obwohl HyperHAES[®] die Hirnrindendurchblutung im perifokalen und entfernten Bereich erhöht, wird das sekundäre Nekrosewachstum nicht eingedämmt. Da HyperHAES[®] das sekundäre Nekrosewachstum jedoch auch nicht negativ beeinflusst, eignet es sich mit seiner stabilisierenden Wirkung auf die Vitalparameter als „small-volume-resuscitation“ nach Schock selbst wenn eine Hirnkontusion vorliegt.

6. ANHANG

6.1. Tabellen

Vitalparameter der Akut Gruppe	Zeit relativ zum Trauma (min)											
	-90			-60			-30			0		
	MW	SE	N	MW	SE	N	MW	SE	N	MW	SE	N
T rektal (° C)	38,1	0,1	11	38,0	0,1	11	38,0	0,1	11	37,9	0,1	10
T superfusion (° C)	38,1	0,3	9	38,7	0,2	11	38,3	0,2	11	38,3	0,2	6
pO ₂ (mmHg)	133,4	4,1	10	145,5	2,3	2	129,9	5,5	9	136,0	3,5	3
pCO ₂ (mmHg)	38,7	1,0	10	37,8	0,3	2	40,1	1,4	9	39,7	1,4	3
pH	7,456	0,010	10	7,443	0,011	2	7,433	0,012	9	7,429	0,010	3
BE (mEq/l)	2,9	0,4	10	1,5	0,8	2	1,9	0,6	9	1,5	1,4	3
HCO ₃ (mEq/l)	26,4	0,4	10	25,0	0,8	2	25,8	0,7	9	25,6	1,4	3
Glucose (mg/dl)	163	7	7	145	7	2	153	8	8	160	10	3
Na ⁺ (mmol/l)	140,3	1,1	10	140,8	3,0	2	140,6	1,7	9	140,0	1,3	3

Tabelle 6-1 Vitalparameter der Akutgruppe

7. VERZEICHNIS

7.1. Abbildungen

Abb. 2-1: Versuchsanordnung zur transduralen Messung der kortikalen Durchblutung.	25
Abb. 2-2: Versuchsprotokoll zur Bestimmung der kortikalen Durchblutung	26
Abb. 2-3 Schemazeichnung der Superfusion als Frontalschnitt durch die Trepanation..	32
Abb. 2-4 Schemazeichnung für Trepanation und LD Position.	35
Abb. 2-5 Konstruktionsskizze des Traumastempels	36
Abb. 2-6 Konstruktionsskizze des Elektrodenmanipulators mit Schrittmotor	37
Abb. 2-7 Versuchsprotokoll zur Bestimmung der sekundären Nekrose	43
Abb. 2-8 Histologie der Primärnekrose.	47
Abb. 2-9 Histologie der Sekundärnekrose nach 24 h.....	47
Abb. 2-10 Schema zur Vermessung der Nekrose.....	48
Abb. 2-11: Häufigkeitsverteilung der LDF Werte aus drei Scans vor Trauma.....	49
Abb. 2-12 Schema der Clusterzuordnung mittels Single- und Complete Linkage	52
Abb. 2-13 Häufigkeitsverteilung der LDF Werte nach Clusteranalyse	53
Abb. 2-14: Gefäßverlauf und als Gefäß identifizierte Meßpositionen.....	54

7.2. Diagramme

Diagramm 3-1: Körpergewicht der Serie Kortikale Durchblutung.....	57
Diagramm 3-2: Verlauf der rektalen Temperatur.....	58
Diagramm 3-3: Verlauf der Superfusionstemperatur.....	58
Diagramm 3-4 Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks.....	59
Diagramm 3-5: Verlauf der Sauerstoffsättigung	59
Diagramm 3-6: Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks	60
Diagramm 3-7: Verlauf des pH im Blut.....	60

Diagramm 3-8: Verlauf der Bikarbonatkonzentration	61
Diagramm 3-9: Verlauf des Basenüberschusses	61
Diagramm 3-10: Mittlerer arterieller Druck in den ersten 15 Minuten nach Trauma	62
Diagramm 3-11: Verlauf des Mittleren arteriellen Drucks für den gesamten Versuch	62
Diagramm 3-12: Verlauf der Natriumkonzentration.....	63
Diagramm 3-13: Verlauf der Chloridkonzentration.....	63
Diagramm 3-14: Verlauf der Kaliumkonzentration	64
Diagramm 3-15: Verlauf der Calciumkonzentration	64
Diagramm 3-16: Verlauf der Laktatkonzentration.....	65
Diagramm 3-17: Verlauf der Anionenlücke	65
Diagramm 3-18: Verlauf der Glucosekonzentration	66
Diagramm 3-19: Hämatokrit vor und nach HHL Gabe	66
Diagramm 3-20: Verlauf der kortikalen Durchblutung: herkömmliche Auswertung.....	67
Diagramm 3-21: Verlauf der kortikalen Durchblutung: Cluster Analyse: Absolute Werte	68
Diagramm 3-22: Verlauf der kortikalen Durchblutung: Cluster Analyse: Relative Werte	69
Diagramm 3-23: Nekrosevolumina der Serie Kortikale Durchblutung.....	70
Diagramm 3-24: Körpergewicht der Serie Nekrosewachstum	71
Diagramm 3-25: Nekrosevolumina der Versuchsreihe Nekrosewachstum.....	71

7.3. Tabellen

Tabelle 1-1: Epidemiologie von Schädel-Hirn-Verletzungen.....	1
Tabelle 2-1: Erhobene Kontrollparameter	30
Tabelle 4-1 Reflexionskoeffizienten an der Blut-Hirn-Schranke.....	77
Tabelle 4-2 Eigenschaften gängiger hyperten- hyperonkotischer Lösungen	78
Tabelle 4-3: Vergleich der Kälteläsionsmodelle	92
Tabelle 6-1 Vitalparameter der Akutgruppe	99

7.4. Literatur

Adams H, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. *Brain*, 1977; 100: 489-502.

Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Gliding contusions in nonmissile head injury in humans. *Arch.Pathol.Lab Med.*, 1986; 110: 485-488.

Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals: neuropathology. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1983; 32: 15-30.

Anonym. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. *J.Neurosurg.*, 1994; 80: 797-804.

Aspelin P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell deformability in vitro. *Acta Radiol.Diagn.(Stockh)*, 1979; 20: 1-12.

Baethmann A, Kempfski O. Biochemical Factors and mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma. Neurochemical correlates of cerebral ischemia. In Bazan NG, Braquet P, Ginsberg MD, editors. *Advances in Neurochemistry*. In Plenum Press: New York: 1992.

Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempfski O, Unterberg A, Wahl M, Schürer L. Mediators of brain edema and secondary brain damage. *Crit Care Med.*, 1988; 16: 972-978.

Baethmann A, Maier-Hauff K, Schürer L, Lange M, Guggenbichler C, Vogt W, Jacob K, Kempfski O. Release of glutamate and of free fatty acids in vasogenic brain edema. *J.Neurosurg.*, 1989; 70: 578-591.

Baethmann A, Oettinger W, Rothenfusser W, Kempfski O, Unterberg A, Geiger R. Brain edema factors: current state with particular reference to plasma constituents and glutamate. *Adv.Neurol.*, 1980; 28: 171-195.

Baethmann A, Wirth A, Schlesinger-Raab A. Prospective system analysis of the pre- and early hospital care in severe head injury in Bavaria at a population-based level. *Eur.Surg.Res.*, 2002; 34: 42-46.

Bazan NG, Rodriguez de Turco EB, Allan G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression. *J.Neurotrauma*, 1995; 12: 791-814.

Beaumont A, Hayasaki K, Marmarou A, Barzo P, Fatouros P, Corwin F. The effects of dopamine on edema formation in two models of traumatic brain injury. *Acta Neurochir.Suppl*, 2000; 76: 147-151.

Bennett TL, Rose JC. Effect of cortisol on vasopressin response to hypertonic saline in fetal sheep. *Am.J.Physiol*, 1989; 257: R861-R865.

Berger S, Schürer L, Härtl R, Meßmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*, 1995; 37: 98-107.

Berntman L, Welsh FA, Harp JR. Cerebral protective effect of low-grade hypothermia. *Anesthesiology*, 1981; 55: 495-498.

Bertone JJ, Shoemaker KE. Effect of hypertonic and isotonic saline solutions on plasma constituents of conscious horses. *Am.J.Vet.Res.*, 1992; 53: 1844-1849.

Bieker M, Schenk N. Was kostet Pflege wirklich? Wittener Institut für angewandte Pflegewissenschaft, 2003.

Boden AG, Harris MC, Parkes MJ. A respiratory drive in addition to the increase in CO₂ production at raised body temperature in rats. *Exp.Physiol*, 2000; 85: 309-319.

Brooks A, Lindstrom J, McCray J. Cost of Medical Care for a Population-Based Sample of Persons Surviving Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 1995; 10: 1-13.

Bryan RM, Jr., Cherian L, Robertson C. Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats. *Anesth.Analg.*, 1995; 80: 687-695.

Bullock R, Kuroda Y, Teasdale GM, McCulloch J. Prevention of post-traumatic excitotoxic brain damage with NMDA antagonist drugs: a new strategy for the nineties. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1992a; 55: 49-55.

Bullock R, Sakas D, Patterson J, Wyper D, Hadley D, Maxwell W, Teasdale GM. Early post-traumatic cerebral blood flow mapping: correlation with structural damage after focal injury. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1992b; 55: 14-17.

Chang RC, Hudson PM, Wilson BC, Liu B, Abel H, Hong JS. High concentrations of extracellular potassium enhance bacterial endotoxin

lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in glia-neuron mixed cultures.

Neuroscience, 2000; 97: 757-764.

Cherian L, Robertson CS, Contant CF, Jr., Bryan RM, Jr. Lateral cortical impact injury in rats: cerebrovascular effects of varying depth of cortical deformation and impact velocity. J.Neurotrauma, 1994; 11: 573-585.

Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. New Horiz., 1995; 3: 366-375.

Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. Acta Neurochir.Suppl (Wien.), 1993; 59: 121-125.

Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, Fletcher J, Hayes RL, Choi SC. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. J.Neurotrauma, 1993; 10: 263-271.

Cold GE, Jensen FT. Cerebral blood flow in the acute phase after head injury. Part 1: Correlation to age of the patients, clinical outcome and localisation of the injured region. Acta Anaesthesiol.Scand., 1980; 24: 245-251.

Cooper PR, Moody S, Clark WK, Kirkpatrick J, Maravilla K, Gould AL, Drane W. Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. J.Neurosurg., 1979; 51: 307-316.

Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, Robertson CS. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J.Neurotrauma*, 1999; 16: 927-936.

Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J.Neurosurg.*, 1986; 64: 81-88.

Dietrich WD, Busto R, Alonso O, Globus MY, Ginsberg MD. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1993; 13: 541-549.

Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghami AA, Hayes RL. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J.Neurosci.Methods*, 1991; 39: 253-262.

DRG Entgelttarif. KHEntG. 2005. 1-1-2005.

Drummond JC. Fluid management of head injured patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995; 39: 107-111.

Eggert HR, Kiessling M, Kleihues P. Time course and spatial distribution of neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) laser-induced lesions in the rat brain. *Neurosurgery*, 1985; 16: 443-448.

Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J.Neurosurg.*, 1988; 69: 15-23.

Eriskat J. Wachstumskinetik der Parenchymnekrose des Gehirns nach fokalem Trauma. Dissertation: Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität, München: 2000.

Eriskat J, Fürst M, Stoffel M, Baethmann A. Correlation of lesion volume and brain swelling from a focal brain trauma. *Acta Neurochir.Suppl*, 2003; 86: 265-266.

Eriskat J, Plesnila N, Stoffel M, Baethmann A. Assessment of regional cortical blood flow following traumatic lesion of the brain. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1997; 70: 94-95.

Eriskat J, Schürer L, Kempfski O, Baethmann A. Growth kinetics of a primary brain tissue necrosis from a focal lesion. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1994; 60: 425-427.

Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, McNeil RJ. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *Br.J.Neurosurg.*, 1993; 7: 267-279.

Friedrich DH, Baethmann A, Plesnila N. Cluster analysis: a useful tool for the analysis of cerebral laser-Doppler scanning data. *J.Neurosci.Methods*, 2005; 146: 91-97.

Friedrich DH, Plesnila N, Eriskat J, Stoffel M, Baethmann A. Cerebral blood flow and the secondary growth of brain tissue necrosis after trauma. *Acta Neurochir.Suppl*, 2000; 76: 257-259.

Gan BK, Lim JH, Ng IH. Outcome of moderate and severe traumatic brain injury amongst the elderly in Singapore. *Ann.Acad.Med.Singapore*, 2004; 33: 63-67.

Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *J.Emerg.Med.*, 1993; 11 Suppl 1: 5-11.

Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *J.Trauma*, 1994; 37: 962-968.

Goulin GD, Duthie SE, Zornow MH, Scheller MS, Peterson BM. Global cerebral ischemia: effects of pentastarch after reperfusion. *Anesth.Analg.*, 1994; 79: 1036-1042.

Grumme T, Baethmann A, Kolodziejczyk D, Krimmer J, Fischer M, von Eisenhart RB, Pelka R, Bennefeld H, Pollauer E, Kostron H, . Treatment of patients with severe head injury by triamcinolone: a prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Res.Exp.Med.(Berl)*, 1995; 195: 217-229.

Grundl PD, Biagas KV, Kochanek PM, Schiding JK, Barmada MA, Nemoto EM. Early cerebrovascular response to head injury in immature and mature rats. *J.Neurotrauma*, 1994; 11: 135-148.

Gudeman SK, Miller JD, Becker DP. Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J.Neurosurg.*, 1979; 51: 301-306.

Gulati A, Agarwal SK, Shukla R, Srimal RC, Dhawan BN. The mechanism of opening of the blood-brain barrier by hypertonic saline. *Neuropharmacology*, 1985; 24: 909-913.

Gurdjian ES, Gurdjian ES. Acute head injuries. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 1978; 146: 805-820.

Haelewyn B, Yvon A, Hanouz JL, MacKenzie ET, Ducouret P, Gerard JL, Roussel S. Desflurane affords greater protection than halothane against focal cerebral ischaemia in the rat. *Br.J.Anaesth.*, 2003; 91: 390-396.

Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res.Publ.Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis.*, 1993; 71: 81-105.

Hannon JP, Wade CE, Bossone CA, Hunt MM, Coppes RI, Loveday JA. Blood gas and acid-base status of conscious pigs subjected to fixed-volume hemorrhage and resuscitated with hypertonic saline dextran. *Circ.Shock*, 1990; 32: 19-29.

Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. German tSAH Study Group. *J.Neurosurg.*, 1996; 85: 82-89.

Heimann A, Kroppenstedt S, Ulrich P, Kempfski OS. Cerebral blood flow autoregulation during hypobaric hypotension assessed by laser Doppler scanning. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1994; 14: 1100-1105.

Huynh T, Messer M, Sing RF, Miles W, Jacobs DG, Thomason MH. Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J.Trauma*, 2002; 53: 488-492.

Ichai C, Ciais JF, Grimaud D. [The internal environment and intracranial hypertension]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.*, 1997; 16: 435-444.

Ikonomidou C, Turski L. Neurodegenerative disorders: clues from glutamate and energy metabolism. *Crit Rev.Neurobiol.*, 1996; 10: 239-263.

Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T. Postischemic hypothermia attenuates apoptotic cell death in transient focal ischemia in rats. *Acta Neurochir.Suppl*, 2000; 76: 525-527.

Inao S, Kuchiwaki H, Yoshida J, Furuse M. Magnetic resonance imaging quantitation of superior sagittal sinus flow: correlation to cerebral blood flow measured by xenon-enhanced computed tomography. *Neurol.Res.*, 1997; 19: 35-40.

Jennett B. Epidemiology of head injury. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 1996; 60: 362-369.

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1975; 1: 480-484.

Jennett B, Teasdale G, Galbraith S, Pickard J, Grant H, Braakman R, Avezaat C, Maas A, Minderhoud J, Vecht CJ, Heiden J, Small R, Caton W, Kurze T. Severe head injuries in three countries. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 1977; 40: 291-298.

Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J.Trauma*, 2003; 54: 312-319.

Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth.Analg.*, 1991; 73: 597-602.

Kim SH, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Hypothermia, but not 100% oxygen breathing, prolongs survival time during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J.Trauma*, 1998; 44: 485-491.

Klocker N, Zerfowski M, Gellrich NC, Bahr M. Morphological and functional analysis of an incomplete CNS fiber tract lesion: graded crush of the rat optic nerve. *J.Neurosci.Methods*, 2001; 110: 147-153.

Kochanek PM, Marion DW, Zhang W, Schiding JK, White M, Palmer AM, Clark RS, O'Malley ME, Styren SD, Ho C, . Severe controlled cortical impact in rats: assessment of cerebral edema, blood flow, and contusion volume. *J.Neurotrauma*, 1995; 12: 1015-1025.

Koliatsos VE, Price DL. Axotomy as an experimental model of neuronal injury and cell death. *Brain Pathol.*, 1996; 6: 447-465.

Kotwica Z, Brzezinski J. Head injuries complicated by chest trauma. A review of 50 consecutive patients. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 1990; 103: 109-111.

Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA, Holcroft JW. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution.

Surgery, 1986; 100: 239-247.

Kraus JF, McArthur DL. Incidence and prevalence of, and costs associated with traumatic brain injury. In Griffith ER, Kreutzer JS, Pentland B, editors.

Rehabilitation of the adult and child with traumatic brain injury. F A Davis Co: Philadelphia, 1999; 1-13.

Krausz MM. Controversies in shock research: hypertonic resuscitation--pros and cons. Shock, 1995; 3: 69-72.

Krausz MM, David M, Amstislavsky T. Hypertonic saline treatment of hemorrhagic shock in awake rats. Shock, 1994; 2: 267-270.

Kreimeier U, Christ F, Frey L, Habler O, Thiel M, Welte M, Zwissler B, Peter K.

[Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results]. Anaesthesist, 1997; 46: 309-328.

Landau EH, Gross D, Assalia A, Feigin E, Krausz MM. Hypertonic saline infusion in hemorrhagic shock treated by military antishock trousers (MAST) in awake sheep. Crit Care Med., 1993; 21: 1554-1562.

Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. Stroke, 1994; 25: 1985-1988.

Lee MW, Deppe SA, Sipperly ME, Barrette RR, Thompson DR. The efficacy of barbiturate coma in the management of uncontrolled intracranial hypertension following neurosurgical trauma. *J.Neurotrauma*, 1994; 11: 325-331.

Lewin ICF. *The Cost of Disorders of the Brain*, Washington DC: [Updated figures based on \$44 billion in 1988 dollars as estimated by: W. Max, E.J. MacKenzie & D. P. Rice (1991), *Head Injuries: Cost and Consequences*. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 6: 76-91. The National Foundation for Brain Research, 1992; The National Foundation for Brain Research.

Lindsberg PJ, Frerichs KU, Burriss JA, Hallenbeck JM, Feuerstein G. Cortical microcirculation in a new model of focal laser-induced secondary brain damage. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1991; 11: 88-98.

Lipton SA. Molecular mechanisms of trauma-induced neuronal degeneration. *Curr.Opin.Neurol.Neurosurg.*, 1993; 6: 588-596.

Long JB, Gordon J, Bettencourt JA, Bolt SL. Laser-Doppler flowmetry measurements of subcortical blood flow changes after fluid percussion brain injury in rats. *J.Neurotrauma*, 1996; 13: 149-162.

Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J.Neurosurg.*, 1993; 79: 354-362.

Marmarou A, Foda MA, van den BW, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J.Neurosurg.*, 1994; 80: 291-300.

Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J.Neurosurg.*, 1997; 87: 9-19.

Mathew P, Bullock R, Graham DI, Maxwell WL, Teasdale GM, McCulloch J. A new experimental model of contusion in the rat. Histopathological analysis and temporal patterns of cerebral blood flow disturbances. *J.Neurosurg.*, 1996; 85: 860-870.

Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am.J.Physiol*, 1988; 255: H629-H637.

Meingassner J.G., Schmook FP. Reference Values for Crl:CD (SD) BR Rats. Sandoz Research Institute, Vienna Austria: 1990.

Mendelow AD, Teasdale GM. Pathophysiology of head injuries. *Br.J.Surg.*, 1983; 70: 641-650.

Menezes JC, Dichtchekian V. Digoxin antibody prevents cerebral hemorrhage-induced hypertension. *Am.J.Hypertens.*, 2003; 16: 1062-1065.

Messeter K, Nordstrom CH, Sundbarg G, Algotsson L, Ryding E. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma. *J.Neurosurg.*, 1986; 64: 231-237.

Meßmer K. [Effect of hypertonic solutions in irreversible shock of rats]. *Anaesthesist*, 1968; 17: 295-299.

Minamisawa H, Nordstrom CH, Smith ML, Siesjö BK. The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1990; 10: 365-374.

Moon PF, Kramer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med.*, 1995; 23: 323-331.

Moon PF, Snyder JR, Haskins SC, Perron PR, Kramer GC. Effects of a highly concentrated hypertonic saline-dextran volume expander on cardiopulmonary function in anesthetized normovolemic horses. *Am.J.Vet.Res.*, 1991; 52: 1611-1618.

Morita-Fujimura Y, Fujimura M, Kawase M, Murakami K, Kim GW, Chan PH. Inhibition of interleukin-1beta converting enzyme family proteases (caspases) reduces cold injury-induced brain trauma and DNA fragmentation in mice. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1999; 19: 634-642.

Mosenthal AC, Livingston DH, Lavery RF, Knudson MM, Lee S, Morabito D, Manley GT, Nathens A, Jurkovich G, Hoyt DB, Coimbra R. The effect of age on functional outcome in mild traumatic brain injury: 6-month report of a prospective multicenter trial. *J.Trauma*, 2004; 56: 1042-1048.

Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi JL, Arthaud M, Baron JF, Viars P. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth.Analg.*, 1995; 81: 777-782.

Muir JK, Boerschel M, Ellis EF. Continuous monitoring of posttraumatic cerebral blood flow using laser-Doppler flowmetry. *J.Neurotrauma*, 1992; 9: 355-362.

Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J.Neurosurg.*, 1991; 75: 731-739.

Murakami K, Kondo T, Yang G, Chen SF, Morita-Fujimura Y, Chan PH. Cold injury in mice: a model to study mechanisms of brain edema and neuronal apoptosis. *Prog.Neurobiol.*, 1999; 57: 289-299.

Nag S, Takahashi JL, Kilty DW. Role of vascular endothelial growth factor in blood-brain barrier breakdown and angiogenesis in brain trauma. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, 1997; 56: 912-921.

Nawashiro H, Shima K, Chigasaki H. Blood-brain barrier, cerebral blood flow, and cerebral plasma volume immediately after head injury in the rat. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1994; 60: 440-442.

Nilsson B, Nordstrom CH. Experimental head injury in the rat. Part 3: Cerebral blood flow and oxygen consumption after concussive impact acceleration. *J.Neurosurg.*, 1977; 47: 262-273.

Nilsson P, Gazelius B, Carlson H, Hillered L. Continuous measurement of changes in regional cerebral blood flow following cortical compression contusion trauma in the rat. *J.Neurotrauma*, 1996; 13: 201-207.

Nolte D, Bayer M, Lehr HA, Becker M, Krombach F, Kreimeier U, Meßmer K. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am.J.Physiol*, 1992; 263: H1411-H1416.

Nordstrom CH, Messeter K, Sundborg G, Schalen W, Werner M, Ryding E. Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J.Neurosurg.*, 1988; 68: 424-431.

Oder W, Goldenberg G, Deecke L. [Prognostic factors in rehabilitation after severe craniocerebral injuries]. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.*, 1991; 59: 376-386.

Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain*, 1974; 97: 633-654.

Ommaya AK, Grubb RL, Jr., Naumann RA. Coup and contre-coup injury: observations on the mechanics of visible brain injuries in the rhesus monkey. *J.Neurosurg.*, 1971; 35: 503-516.

Ong L, Selladurai BM, Dhillon MK, Atan M, Lye MS. The prognostic value of the Glasgow Coma Scale, hypoxia and computerised tomography in outcome prediction of pediatric head injury. *Pediatr.Neurosurg.*, 1996; 24: 285-291.

Opferentschädigungsgesetz. Opferentschädigungsgesetz. BGBl. I 1818. 7-1-1985. In der Fassung der Bekanntmachung vom 7. Januar 1985 (BGBl. I S. 1), zuletzt geändert durch Art. 10 Nr. 11 des Gesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 1950ff); Bundesvorsorgungsgesetz (BVG) In der Fassung der

Bekanntmachung vom. 22.1.1982 (BGBl I 21); zuletzt geändert durch Art. 42 G v. 21. 6.2005 (BGBl I 1818).

Orliaguet G, Rakotoniaina S, Meyer P, Blanot S, Carli P. [Effect of a lung contusion on the prognosis of severe head injury in the child].
Ann.Fr.Anesth.Reanim., 2000; 19: 164-170.

Overgaard J, Tweed WA. rCBF in impending brain death. Acta Neurochir.(Wien.), 1975; 31: 167-175.

Overgaard J, Tweed WA. Cerebral circulation after head injury. Part 4: Functional anatomy and boundary-zone flow deprivation in the first week of traumatic coma. J.Neurosurg., 1983; 59: 439-446.

Ozawa Y, Nakamura T, Sunami K, Kubota M, Ito C, Murai H, Yamaura A, Makino H. Study of regional cerebral blood flow in experimental head injury: changes following cerebral contusion and during spreading depression. Neurol.Med.Chir (Tokyo), 1991; 31: 685-690.

Pfenninger EG, Lindner KH. Arterial blood gases in patients with acute head injury at the accident site and upon hospital admission. Acta Anaesthesiol.Scand., 1991; 35: 148-152.

Pfenninger EG, Reith A, Breitig D, Grünert A, Ahnefeld FW. Early changes of intracranial pressure, perfusion pressure, and blood flow after acute head injury. Part 1: An experimental study of the underlying pathophysiology. J.Neurosurg., 1989; 70: 774-779.

Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J.Pediatr.Surg.*, 1993; 28: 310-314.

Plesnila N, Friedrich D, Eriskat J, Baethmann A, Stoffel M. Relative cerebral blood flow during the secondary expansion of a cortical lesion in rats. *Neurosci.Lett.*, 2003; 345: 85-88.

Ponten U, Siesjö BK. Acid-base relations in arterial blood and cerebrospinal fluid of the unanesthetized rat. *Acta Physiol Scand.*, 1967; 71: 89-95.

Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain Pathol.*, 1992; 2: 1-12.

Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J.Neurotrauma*, 1995; 12: 555-564.

Prough DS, Whitley JM, Olympio MA, Taylor CL, DeWitt DS. Hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Anesth.Analg.*, 1991; 73: 738-744.

Qian L, Ohno K, Maehara T, Tominaga B, Hirakawa K, Kuroiwa T, Takakuda K, Miyairi H. Changes in ICBF, morphology and related parameters by fluid percussion injury. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 1996; 138: 90-98.

Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of transtentorial herniation unresponsive to hyperventilation using hypertonic saline in dogs: effect on

cerebral blood flow and metabolism. *J.Neurosurg.Anesthesiol.*, 2002; 14: 22-30.

Ract C, Vigue B. Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.*, 2001; 27: 101-106.

Ract C, Vigue B, Bodjarian N, Mazoit JX, Samii K, Tadie M. Comparison of dopamine and norepinephrine after traumatic brain injury and hypoxic-hypotensive insult. *J.Neurotrauma*, 2001; 18: 1247-1254.

Reilly PL, Graham DI, Adams JH, Jennett B. Patients with head injury who talk and die. *Lancet*, 1975; 2: 375-377.

Rocha e Silva, Braga GA, Prist R, Velasco IT, Granca ES. Isochloremic hypertonic solutions for severe hemorrhage. *J.Trauma*, 1993; 35: 200-205.

Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J.Neurosurg.*, 1984; 61: 76-86.

Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J.Neurosurg.*, 1995; 83: 949-962.

Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 2000; 46: 335-342.

Sakas DE, Bullock MR, Patterson J, Hadley D, Wyper DJ, Teasdale GM. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? *J.Neurosurg.*, 1995; 83: 277-284.

Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ.

Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med.*, 1994; 22: 1610-1615.

Schmall LM, Muir WW, Robertson JT. Haematological, serum electrolyte and blood gas effects of small volume hypertonic saline in experimentally induced haemorrhagic shock. *Equine Vet.J.*, 1990; 22: 278-283.

Schubert A. Should mild hypothermia be routinely used for human cerebral protection? The flip side. *J.Neurosurg.Anesthesiol.*, 1992; 4: 216-220.

Schürer L, Dautermann C, Hartl R, Murr R, Berger S, Röhrich F, Meßmer K, Baethmann A. Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic/hyperoncotic solutions: effects on regional cerebral blood flow and brain surface oxygen tension. *Eur.Surg.Res.*, 1992; 24: 1-12.

Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 2002; 33: 136-140.

Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 1998; 29: 1550-1555.

Seelig JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC. Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N.Engl.J.Med.*, 1981; 304: 1511-1518.

Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J.Neurosurg.*, 1992; 76: 91-98.

Shapira Y, Artru AA, Qassam N, Navot N, Vald U. Brain edema and neurologic status with rapid infusion of 0.9% saline or 5% dextrose after head trauma. *J.Neurosurg.Anesthesiol.*, 1995; 7: 17-25.

Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J.Neurosurg.*, 1993; 79: 363-368.

Soehle M, Heimann A, Kempfski O. Laser Doppler scanning: how many measurements are required to assess regional cerebral blood flow? *Acta Neurochir.Suppl*, 2000; 76: 181-184.

Soehle M, Heimann A, Kempfski O. On the number of measurement sites required to assess regional cerebral blood flow by laser-Doppler scanning during cerebral ischemia and reperfusion. *J.Neurosci.Methods*, 2001; 110: 91-94.

Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Gruppe VIII A - Gesundheit/Gesundheitsberichterstattung, 2005a; Fachserie 12.

Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Erste Ergebnisse der Inlandsproduktsberechnung. Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen, 2005b; Fachserie 18.

Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland. Datenreport 2005, 2005c.

Staub F, Winkler A, Peters J, Kempfski O, Kachel V, Baethmann A. Swelling, acidosis, and irreversible damage of glial cells from exposure to arachidonic acid in vitro. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 1994; 14: 1030-1039.

Steinmeier R, Bondar I, Bauhuf C, Fahlbusch R. Laser Doppler flowmetry mapping of cerebrocortical microflow: characteristics and limitations. *Neuroimage.*, 2002; 15: 107-119.

Stern SA, Kowalenko T, Younger J, Wang X, Dronen SC. Comparison of the effects of bolus vs. slow infusion of 7.5% NaCl/6% dextran-70 in a model of near-lethal uncontrolled hemorrhage. *Shock*, 2000; 14: 616-622.

Stoffel M, Rinecker M, Plesnila N, Eriskat J, Baethmann A. Role of nitric oxide in the secondary expansion of a cortical brain lesion from cold injury. *J.Neurotrauma*, 2001; 18: 425-434.

Suzuki K, Ajito T, Iwabuchi S. Effect of a 7.2% hypertonic saline solution infusion on arterial blood pressure, serum sodium concentration and osmotic pressure in normovolemic heifers. *J.Vet.Med.Sci.*, 1998; 60: 799-803.

Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 2005.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974; 2: 81-84.

Thomas A, Berlinghof HG, Bock KH, Lampl L. [Outcome factors in severe skull-brain trauma. A retrospective analysis of 228 (161) patients].

Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther., 2000; 35: 91-97.

Tiret L, Hausherr E, Thicoipe M, Garros B, Maurette P, Castel JP, Hatton F.

The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths. Int.J.Epidemiol., 1990; 19:

133-140.

Tollofsrud S, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran after coronary artery surgery mobilises fluid excess and improves cardiorespiratory functions. Acta

Anaesthesiol Scand, 1998; 42: 154-161.

Torner JC, Kassell NF, Haley EC, Jr. The timing of surgery and vasospasm.

Neurosurg.Clin.N.Am., 1990; 1: 335-347.

Tseng MY, Al Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of

hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with

subarachnoid hemorrhage. Stroke, 2003; 34: 1389-1396.

Tymianski M, Tator CH. Normal and abnormal calcium homeostasis in

neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central

nervous system injury. Neurosurgery, 1996; 38: 1176-1195.

Unterberg A, Dautermann C, Baethmann A, Müller-Esterl W. The kallikrein-

kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 3: Inhibition of the

kallikrein-kinin system in traumatic brain swelling. J.Neurosurg., 1986; 64: 269-

276.

van den Brink WA, Marmarou A, Avezaat CJ. Brain oedema in experimental closed head injury in the rat. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 1990; 51: 261-262.

van der Naalt J., van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work.

J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 1999; 66: 207-213.

Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am.J.Physiol*, 1980; 239: H664-H673.

von Wild KR, Wenzlaff P. Quality management in traumatic brain injury (TBI) lessons from the prospective study in 6.800 patients after acute TBI in respect of neurorehabilitation. *Acta Neurochir.Suppl*, 2005; 93: 15-25.

Vonhof S. Die zerebrale Proteinsynthese nach Schädel-Hirntrauma: Eine experimentelle Untersuchung zur Quantifizierung der sekundären Hirngewebsnekrose. Dissertation: Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität, München.: 1995.

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

Wehman P, Kregel J, West M, Cifu D. Return to work for patients with traumatic brain injury. Analysis of costs. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, 1994; 73: 280-282.

Wennerstrand J, Corral-Gutierrez JF, Sarby B. Histologic and volumetric study of intracerebral cold lesions. *Acta Neurol.Scand.*, 1967; 43: 451-463.

Wernecke, Klaus-Dieter. Angewandte Statistik für die Praxis. Addison-Wesley GmbH: 1995: 185-202.

Whitlock JA, Jr., Hamilton BB. Functional outcome after rehabilitation for severe traumatic brain injury. Arch.Phys.Med.Rehabil., 1995; 76: 1103-1112.

Wyrwich W. Die Entwicklung einer sekundären Hirngewebsnekrose nach primärem Trauma. Methodische Ansätze ihrer Quantifizierung. Dissertation: Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität, München: 1994.

Yamakami I, McIntosh TK. Effects of traumatic brain injury on regional cerebral blood flow in rats as measured with radiolabeled microspheres. J.Cereb.Blood Flow Metab, 1989; 9: 117-124.

Yamakami I, McIntosh TK. Alterations in regional cerebral blood flow following brain injury in the rat. J.Cereb.Blood Flow Metab, 1991; 11: 655-660.

Yuan XQ, Prough DS, Smith TL, DeWitt DS. The effects of traumatic brain injury on regional cerebral blood flow in rats. J.Neurotrauma, 1988; 5: 289-301.

Yuan XQ, Wade CE, Prough DS, DeWitt DS. Traumatic brain injury creates biphasic systemic hemodynamic and organ blood flow responses in rats. J.Neurotrauma, 1990; 7: 141-153.

Zhou J, Zhu P, Wang Z, Liu D, Wu Z, Song G, Long M. [The effect of hypertonic saline solution on the rheology after burn-blast combined injury]. Sheng Wu Yi.Xue.Gong.Cheng Xue.Za Zhi., 1997; 14: 338-341.

Zhou X, Hu D, Liu L, Wu Z, Qin J, Cai S. [Effect of hypertonic saline solution on the viscoelasticities of erythrocyte membrane in rats subjected to

hemorrhagic shock]. Sheng Wu Yi.Xue.Gong.Cheng Xue.Za Zhi., 2001; 18: 589-591.

Zhuang J, Shackford SR, Schmoker JD, Pietropaoli JA, Jr. Colloid infusion after brain injury: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and oxygen delivery. Crit Care Med., 1995; 23: 140-148.

8. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. emer. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Meßmer für die freundliche Aufnahme in das Institut für Chirurgische Forschung.

Besonderen Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. A. Baethmann, der mich in seine Arbeitsgruppe aufnahm und das Thema stellte, schuldig. Über die vielen Weiterbildungsmöglichkeiten, Kongresse und Meetings, aber insbesondere über die Montagskolloquien habe ich mehr als nur medizinisches Fachwissen gelernt. Seine umfassenden Fachkenntnisse, guten Ideen und kritischen Anregungen haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. N. Plesnila möchte ich für seine unendliche Geduld, ein immer offenes Ohr und zahlreichen Hilfestellungen danken.

Bei Dipl.-Phys. Dr. rer. biol. hum. J. Peters bedanke ich mich für seine Unterstützung bei der oft komplizierten statistischen Analyse der Daten.

Ich bedanke mich bei meinem Vater, ohne dessen stetige Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit unmöglich gewesen wäre.

Die ausgezeichnete Illustration des Arbeitsplatzes (Abb. 2-1) wurde durch Julia Pfeuffer angefertigt – Vielen Dank!

Einen außerordentlichen Dank an meinem Großvater Dr. med. H. Scheumann, der mir den ärztlichen Beruf nahegebracht hat und mir stets ein leuchtendes Vorbild ärztlichen und menschlichen Handelns bleiben wird.

9. LEBENS LAUF

Name: David Hugo Friedrich

Geboren: 07.10.1970 in München

Eltern: Johann Georg Friedrich
Dipl. Ing., Dipl. Wirtsch. Ing., Leg. Rat 1. Klasse a.D.

Ingrid Ellen Phillips
Dolmetscherin, Chief Flying Instructor

Familienstand: ledig

Nationalität: Deutsch

Ausbildung

1976 - 1978	Deutsche Schule Teheran	Teheran/Iran
1978 - 1980	Grundschule	Sauerlach/Deutschland
1980 - 1981	Gymnasium	Oberhaching/Deutschland
1982 - 1985	Belconnen High School	Canberra/Australien
1986 - 1987	Narrabundah College	Canberra/Australien
1988 - 1989	University of N.S.W: Science and Mathematics	Sydney/Australien
1990 - 1991	TU-München: Elektrotechnik	München/Deutschland
1991 - 1993	LMU-München: Medizin	München/Deutschland
1993 - 1994	Wehrdienst: Sanitätskorps	München/Deutschland
1994 - 2000	LMU-München: Medizin	München/Deutschland

Berufserfahrung

07/00 – 07/01	AiP: Institut für Neuropathologie	LMU, München
08/01 – 01/02	AiP: Neurochirurgische Klinik	Inselspital, Bern
02/02 – 11/02	Assistenzarzt: Neurochirurgische Klinik	Inselspital, Bern
06/03 – 03/04	Assistenzarzt: Chirurgie	Kreiskrankenhaus, Freilassing
10/04 – 10/05	Assistenzarzt: Orthopädie	Alpha-Klinik, München
01/06 – 04/06	Assistenzarzt: Orthopädie	Orthozentrum, Rosenheim
08/06 – 11/06	Ärztlicher Berater	TresorTV Produktions GmbH, Köln
seit 11/06	Privatassistent Orthopädie	Salem Spital, Bern

Veröffentlichungen:

Friedrich DH, Plesnila N, Eriskat J, Stoffel M, Baethmann A.: Cerebral blood flow and the secondary growth of brain tissue necrosis after trauma. Acta Neurochir Suppl. 2000; 76: 257-259.

Plesnila N, **Friedrich D**, Eriskat J, Baethmann A, Stoffel M.: Relative cerebral blood flow during the secondary expansion of a cortical lesion in rats. Neurosci Lett. 2003; 345: 85-88.

Mariani L, Siegenthaler P, Guzman R, **Friedrich D**, Fathi AR, Ozdoba C, Weis J, Ballinari P, Seiler RW.: The impact of tumour volume and surgery on the outcome of adults with supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. Acta Neurochir (Wien). 2004;146: 441-448.

Friedrich DH, Baethmann A, Plesnila N.: Cluster analysis: A useful tool for the analysis of cerebral laser-Doppler scanning data. J of Neurosc Methods 2005; 146: 91-97.

Vorträge:

30.-31.10.1998 Marburg – Lahn: Arbeitstagung ICP Hirnödem/ Hirndurchblutung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie. Thema: Durchblutung der Hirnrinde und sekundäres Nekrosewachstum nach fokaler Läsion

17.2.2000 Klinikum Großhadern, München: Kolloquium über wissenschaftliche Arbeiten in der Chirurgischen Forschung. Thema: Hyperton-hyperonkotische Lösungen beim fokalen Trauma des Gehirns

Poster:

6.-10.6.1999 Newcastle upon Tyne, England: Eleventh International Symposium of Brain Oedema and Mechanisms of cellular Injury. Thema: Cerebral Blood Flow and the secondary Growth of a traumatic Brain Tissue Necrosis.

7.9. – 10.9.2002 Florenz, Italien: 5th Congress of the European Association of Neuro-Oncology. Thema: A Tissue Micro Array to Study the Gliomas Edge.