

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin
und Schmerztherapie

Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken, FRCA,
FANZCA

Der Einfluss einer systemisch-inflammatorischen Reaktion auf die globale und
regionale zerebrale Oxygenierung im Schafmodell des geschlossenen Schädel-
Hirn-Traumas: Strategien für die hämodynamische Therapie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Vera Julika Gisela Eichel
aus Rheine

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Universitäts-Professor Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Paracelsus-Klinik Osnabrück

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Rainer Dziewas, Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2016

Aus dem Universitätsklinikum
Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken, FRCA, FANZCA
Referent:
Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe
Koreferent:
Univ.-Prof. Dr. / Priv.-Doz. Dr.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss einer systemisch-inflammatorischen Reaktion auf die globale und regionale zerebrale Oxygenierung im Schafmodell des geschlossenen Schädel-Hirn-Traumas: Strategien für die hämodynamische Therapie

Vera Eichel

Das Schädel-Hirn-Trauma gehört zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Es wird oft begleitet von einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) durch Begleitverletzungen. In diesem Modell des Schädel-Hirn-Traumas führt das SIRS zu einer zerebralen Hyperperfusion, die nicht mehr gekoppelt ist an den Sauerstoffbedarf und Metabolismus des Gehirns. Diese Studie untersucht verschiedene Therapiestrategien zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) mit Hilfe von Flüssigkeitsersatz (Hydroxyethylstärke) oder die Gabe von Vasopressoren (Noradrenalin).

Für das Experiment wurden zwölf erwachsene Schafe dreizehn Stunden narkotisiert und ventiliert. Nach der Baseline-Messung (0h) führte man ein Schädel-Hirn-Trauma mittels Bolzenschussgerät durch. Nach einer Erholungsphase von 2h wurde erneut gemessen (2h) und eine kontinuierliche Endotoxin-Infusion verabreicht. Nach 10h wurden die Schafe zwei Gruppen zugeordnet. Die HES-Gruppe (n=6) erhielt Hydroxyethylstärkeinfusionen, bis der CPP 60-70 mm Hg erreichte. In der NE-Gruppe (n=6) wurde den Schafen Blut abgezogen und durch Hydroxyethylstärke ersetzt, bis der gleiche Hämatokrit vorlag wie bei den Tieren der HES-Gruppe, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dann erhielten die Schafe Noradrenalin zur CPP-Erhöhung.

In beiden Gruppen stieg der intrakranielle Druck (ICP) durch das Schädel-Hirn-Trauma an, während es zur Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks kam. Das SIRS induzierte eine Zunahme des Blutflusses in der Arteria carotis interna trotz Hypotension in der systemischen Zirkulation und Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks. Die Anhebung des CPP mit Hydroxyethylstärke resultierte in einem weiteren Anstieg des intrakarotiden Blutflusses mit Steigerung des ICP. Die Gewebeoxygenierung, die sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung und die Sauerstoffextraktionsfraktion blieben unbeeinträchtigt. Durch die Therapie mit Noradrenalin konnte ein Anstieg des Blutflusses in der Arteria carotis interna erreicht werden, der assoziiert war mit einer Zunahme der sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung und einer Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion bei nahezu gleichem Gewebepartialdruck des Sauerstoffs.

Das gewählte Modell ist geeignet zur Darstellung von Schädel-Hirn-Trauma und Sepsis bei ausreichender hämodynamischer Stabilität durch die Narkose. Die unterschiedlichen Verletzungsmuster und die kleine Anzahl von Tieren können zur Misinterpretation der Daten führen. Die Messparametererhebung selbst kann die Ergebnisse beeinflussen. Die Hydroxyethylstärke und die Veränderung der rheologischen Parameter durch die Hämodilution können die zerebrale Perfusion verändern, verbessern aber nicht unbedingt das Sauerstoffangebot. Der passive venöse Rückstau kann zu einer Erhöhung des intrazerebralen Blutvolumens führen, was den geringeren zerebralen Blutfluss in der Gruppe und den Anstieg des ICPs erklären könnte. Noradrenalin führt zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses, was bedingt sein kann durch Überwiegen der β -adrenergen Effekte während der Sepsis oder die vermehrte Freisetzung von Vasodilatoren. Die Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion und die Zunahme der sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung weisen auf eine Optimierung des Sauerstoffangebots hin, sind aber wegen der kleinen Fallzahl nur eingeschränkt verwertbar. Die lokale Gewebeoxygenierung wurde nicht statistisch signifikant verbessert. Dies kann durch eine Optimierung des regionalen zerebralen Blutflusses bedingt sein, könnte aber auch durch die Messparametererhebung selbst kommen, da die verschiedenen Verletzungsmuster keine einheitliche Messung zulassen und die Physiologie der Gewebeoxygenierung berücksichtigt werden muss. Es gibt Hinweise, dass ab einem gewissen Schwellenwert die Erhöhung des CPP nicht zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt.

Letztendlich kann keine Verbesserung des Outcome durch CPP-gestützte Therapien gegenüber ICP-gesteuerten nachgewiesen werden. CPP-gestützte Therapien könnten sogar ein ARDS begünstigen und nur für einige Patientenkollektive von Vorteil sein. Deswegen wird eine CPP-Erhöhung über 70mm Hg von der Brain Trauma Foundation auch nicht mehr empfohlen. Die Therapie sollte an den jeweiligen Patienten adaptiert werden. Für weitere Studien wäre interessant, welchen Einfluss CPP auf die Sauerstoffversorgung des Gehirns hat, ohne Komplikationen hervorzurufen.

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss einer systemisch-inflammatorischen Reaktion auf die globale und regionale zerebrale Oxygenierung im Schafmodell des geschlossenen Schädel-Hirn-Traumas: Strategien für die hämodynamische Therapie

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie,

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken, FRCA, FANZCA

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster

unter der Anleitung von:

PD Dr. med. H. D. Stubbe, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Paracelsus-Klinik Osnabrück

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Name/ Unterschrift

Inhalt

1	Einleitung	8
1.1	Schädel-Hirn-Trauma.....	8
1.1.1	<i>Definition</i>	8
1.1.2	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	8
1.1.3	<i>Einteilung</i>	10
1.1.4	<i>Traumaformen</i>	10
1.1.5	<i>Pathophysiologie</i>	13
1.1.6	<i>Therapie und Folgen des Schädel-Hirn-Traumas</i>	18
1.2	Sepsis.....	20
1.2.1	<i>Entwicklung einer Definition im historischen Kontext</i>	20
1.2.2	<i>Epidemiologie, auslösende Faktoren und Verlauf</i>	25
1.2.3	<i>Pathophysiologie</i>	28
1.3	Die Rolle des Endotoxins	29
1.4	Grundlegende Überlegungen zum Studiendesign	30
2	Fragestellungen.....	32
3	Methodik.....	33
3.1	Instrumentierung der Versuchstiere	33
3.1.1	<i>Arterielle und venöse Katheterisierung</i>	33
3.1.2	<i>Einführung des Herzkatheters</i>	34
3.1.3	<i>Präparation der Arteria carotis mit einer Ultraschall-</i> <i>Dopplersonde</i>	36
3.1.4	<i>Tracheotomie</i>	38
3.1.5	<i>Zerebrale Instrumentierung</i>	38
3.1.6	<i>Durchführung des Schädel-Hirn-Traumas</i>	41
3.2	Experimentelles Protokoll.....	42
3.3	Datenerhebungen.....	46
3.3.1	<i>Hämodynamik und zerebraler Metabolismus</i>	46
3.3.2	<i>Blutgasanalyse</i>	48
3.3.3	<i>Gewebsentnahme und histologische Untersuchung des</i> <i>Schafgehirns</i>	48
3.3.4	<i>Berechnung der regionalen Durchblutung mit Hilfe der</i> <i>Mikrosphären</i>	49
3.4	Statistische Analysen	51
4	Ergebnisse	52
4.1	Neuropathologie	52
4.2	Zerebrale Zirkulation	53
4.3	Systemische Blutzirkulation und Gasaustausch	58

5	Diskussion.....	61
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	61
5.2	Das Modell	62
5.2.1	<i>Das Schädel-Hirn-Trauma im Schafmodell</i>	62
5.2.2	<i>Die Sepsis im Schafmodell</i>	65
5.2.3	<i>Die Kombination von Schädel-Hirn-Trauma und Sepsis</i>	69
5.2.4	<i>Durchführung der Anästhesie</i>	70
5.2.5	<i>Dateninterpretation</i>	71
5.2.6	<i>Einflüsse von Hydroxyethylstärke auf das Studienprotokoll</i>	71
5.3	Zerebrale Zirkulation	73
5.3.1	<i>Der Einfluss von Noradrenalin</i>	73
5.3.2	<i>Der Einfluss von Ketanest und Diazepam</i>	75
5.3.3	<i>Der Einfluss der Hämodilution</i>	77
5.3.4	<i>Der Einfluss der Messparametererhebung</i>	79
5.4	Sauerstoffmetabolismus.....	82
5.5	Systemische Zirkulation.....	87
5.6	Beurteilung der zugrunde liegenden Therapiestrategien.....	88
6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	91
7	Literatur	93
8	Danksagungen	115
9	Lebenslauf.....	116

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Primärursachen für das Schädel-Hirn-Trauma in Europa, modifiziert nach (126)	9
Abbildung 2	Mechanische Krafteinwirkung beim Schädel-Hirn-Trauma nach (57)	12
Abbildung 3	Modifizierte Kalziumkanäle nach (203)	15
Abbildung 4	Konzept des SIRS und der Sepsis nach (3).....	23
Abbildung 5	Erregerspektrum bei Sepsis, modifiziert nach (106).....	27
Abbildung 6	Thorakotomie mit Herzkatheter in situ.....	36
Abbildung 7	Platzierung der Dopplersonde an der Arteria carotis.....	37
Abbildung 8	Vorbereitungen für die Trepanation	39
Abbildung 9	Zerebrale Sonden in Situ	40
Abbildung 10	Bolzenschussgerät, Patronen und Stahlplatte	41
Abbildung 11	Zeitlicher Ablauf des experimentellen Protokolls (177)	44
Abbildung 12	Zeitlicher Verlauf: ICP; MAP; CPP (177)	53
Abbildung 13	Zeitlicher Verlauf des ICBF, Blutfluss in Art. carotis communis (177)	54
Abbildung 14	OEF, Sauerstoffextraktionsfraktion ; SsvO ₂ , Sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung; PbrO ₂ , Sauerstoffgewebspartialdruck (177)	55
Abbildung 15	Prozentuale Veränderung des intrakraniellen Drucks (ICP) im Vergleich zu 10h (177)	57
Abbildung 16	Schematische Darstellung der In-Vivo-Modelle des Schädel-Hirn-Traumas, modifiziert nach (22).....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der Schweregrade des Schädel-Hirn-Traumas in Deutschland, modifiziert nach (76)	10
Tabelle 2	Systemische Sekundäre Schädigung (102)	17
Tabelle 3	Intrakranielle sekundäre Schädigung (102)	17
Tabelle 4	Diagnosekriterien der Sepsis (98)	24
Tabelle 5	Prognose von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und des septischen Schocks modifiziert nach (148)	26
Tabelle 6	Interventionen in den Gruppen	45
Tabelle 7	Neuropathologische Ergebnisse nach (176)	52
Tabelle 8	Regionale zerebrale Blutflüsse (177).....	54
Tabelle 9	Systemische Hämodynamik und Gefäßwiderstand (177)	56
Tabelle 10	Intrakranielle Temperatur.....	58
Tabelle 11	Blutgasanalyse (177)	60

1 Einleitung

1.1 Schädel-Hirn-Trauma

1.1.1 Definition

Bei einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) handelt es sich um gedeckte bzw. offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung (69). Es entsteht durch eine stumpfe oder scharfe mechanische Gewalteinwirkung auf den Schädel und führt zu einer zeitlich nicht begrenzten Funktionsstörung. Abgegrenzt werden muss es von den reinen Schädeltraumen, bei denen es nie zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Gehirns oder zu zerebralen morphologischen Veränderungen kommt. Es können aber Frakturen, Weichteil- und Blutgefäßverletzungen und periphere Hirnnervenläsionen auftreten (94).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Schädel-Hirn-Trauma stellt eines der großen Probleme der modernen Gesellschaft sowohl in gesundheitspolitischer als auch sozioökonomischer Sicht dar. In den Industriestaaten ist es die führende Ursache für Mortalität und lebenslange Behinderung im jungen Erwachsenenalter (59, 63, 77), das Gleiche gilt für aufstrebende Entwicklungsländern wie Indien (65).

In den Vereinigten Staaten erleiden jährlich ca. 1,5 Millionen Menschen ein SHT, von denen circa 230.000 stationär aufgenommen werden müssen und zweiundzwanzig Prozent versterben. Etwa 90.000 Menschen behalten eine permanente Behinderung zurück, so dass heutzutage schätzungsweise 5,3 Millionen Menschen mit einer Behinderung durch ein SHT in den USA leben (63). Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen (63, 104).

In Deutschland treten jährlich circa 200.000 Schädel-Hirn-Traumen auf, wobei es bei etwa 15-20 Prozent als schwer einzuordnen ist. Es stellt isoliert oder in Kombination mit zusätzlichen Verletzungen den Hauptprognosefaktor für

Morbidität und Mortalität nach einem Unfallereignis dar. Mindestens fünfzig Prozent aller Betroffenen weisen noch andere schwerwiegende Verletzungen auf, so dass die Mortalität mit steigender Anzahl der Verletzungen und der betroffenen Körperregionen zunimmt. Die Mortalität rangiert mit 11-42% noch vor unstillbaren Blutungen, dem Multiorganversagen und dem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) (129).

Die Kosten, die dieses Krankheitsbild verursacht, sind enorm. So liegen sie für akute Behandlung und Rehabilitation in den USA bei ca. 9 bis 10 Milliarden US-Dollar jährlich. Schätzungsweise kostet die Pflege eines Traumapatienten für die durchschnittliche Lebenszeit 600.000 bis 1.875.000 US-Dollar. Nicht mit eingeschlossen sind die entstehenden Verdienstauffälle bzw. die Kosten für die Sozialsysteme (29).

Bei den Betroffenen handelt es sich zumeist um junge Erwachsene oder Personen im Rentenalter (29, 63, 65, 104). Ursächlich zu nennen sind Verkehrsunfälle in der jüngeren Population, bei älteren Personen Stürze (59). Eine europaweite Studie von Murray et al. gibt eine Übersicht (126):

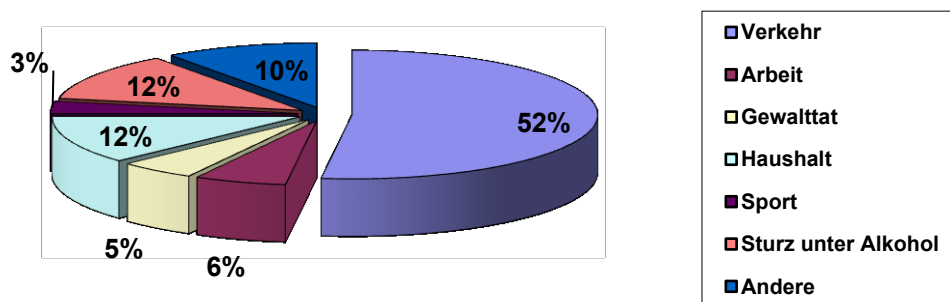


Abbildung 1 Primärursachen für das Schädel-Hirn-Trauma in Europa, modifiziert nach (126)

Bezüglich des Outcome lässt sich nach einem halben Jahr feststellen, dass 36% der Patienten verstorben sind und in 27% eine schwere Behinderung bestehen

bleibt (126), was mit zunehmendem Alter häufiger auftritt (77). In 35% kann man von einer günstigeren Prognose ausgehen, bei der nur eine moderate Behinderung bzw. keine Residuen zurückbleiben (126).

1.1.3 Einteilung

Die Einteilung und Klassifikation des Schädel-Hirn-Traumas kann man nach verschiedenen Gesichtspunkten vornehmen. Bei Eröffnung des Liquorraumes unterscheidet man ein offenes von einem gedeckten bzw. geschlossenen Trauma. Nach Art der Schädigung unterscheidet man ein diffuses, auf axonale Schädigung (DAI = diffuse axonal injury) beruhendes, von einem lokalen Trauma, das sich z. B. in Form eines Hämatoms oder eines Kontusionsherdes äußert (76).

Die wohl am häufigsten angewandte Klassifikation erfolgt nach klinischem Schweregrad anhand der Glasgow-Coma-Scale (GCS). In Deutschland herrscht die Einteilung in drei (76), in der englischsprachigen Literatur in vier Stufen vor.

Tabelle 1 Einteilung der Schweregrade des Schädel-Hirn-Traumas in Deutschland, modifiziert nach (76)

Schweregrad	GCS Klinikaufnahme	bei	Klinische Manifestation
Grad I = leicht	14-15		Bewusstlosigkeit/Bewusstseinsbeeinträchtigung < 1 h, EEG-Veränderungen für maximal 24 h, vollständige Wiederherstellung
Grad II = mittelschwer	9-13		Bewusstlosigkeit/Bewusstseinsbeeinträchtigung < 24 h
Grad III = schwer	3-8		Bewusstlosigkeit über 24 h und/oder Hirnstammzeichen

1.1.4 Traumaformen

Jedem Trauma liegt eine Kraftentwicklung zu Grunde, nach der sich ein bestimmtes Verletzungsmuster entwickelt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen statischen (Dauer > 200 ms) oder dynamischen (Dauer < 200 ms)

Kräften (57). Außerdem ist entscheidend, ob der Kopf fixiert oder frei beweglich ist. Bei Fixation tritt ein Kompressionstrauma auf, bei beweglichem Kopf entsteht ein Akzelerations-Dezelerationstrauma. Trifft die Kraft bei diesem mittig den Schädel, entstehen Translationsverletzungen. Wenn die Kraft tangential den Schädel berührt, spricht man von einem Rotationstrauma, bei dem vor allem die Scherkräfte eine Wirkung entfalten, was bei dem hier untersuchten Modell der Fall ist. In den meisten Fällen tritt eine Kombination von Translations- und Rotationsverletzungen auf (94). Eine Übersicht über die verschiedenen mechanischen Kräfte gibt Abbildung 2 nach (57):

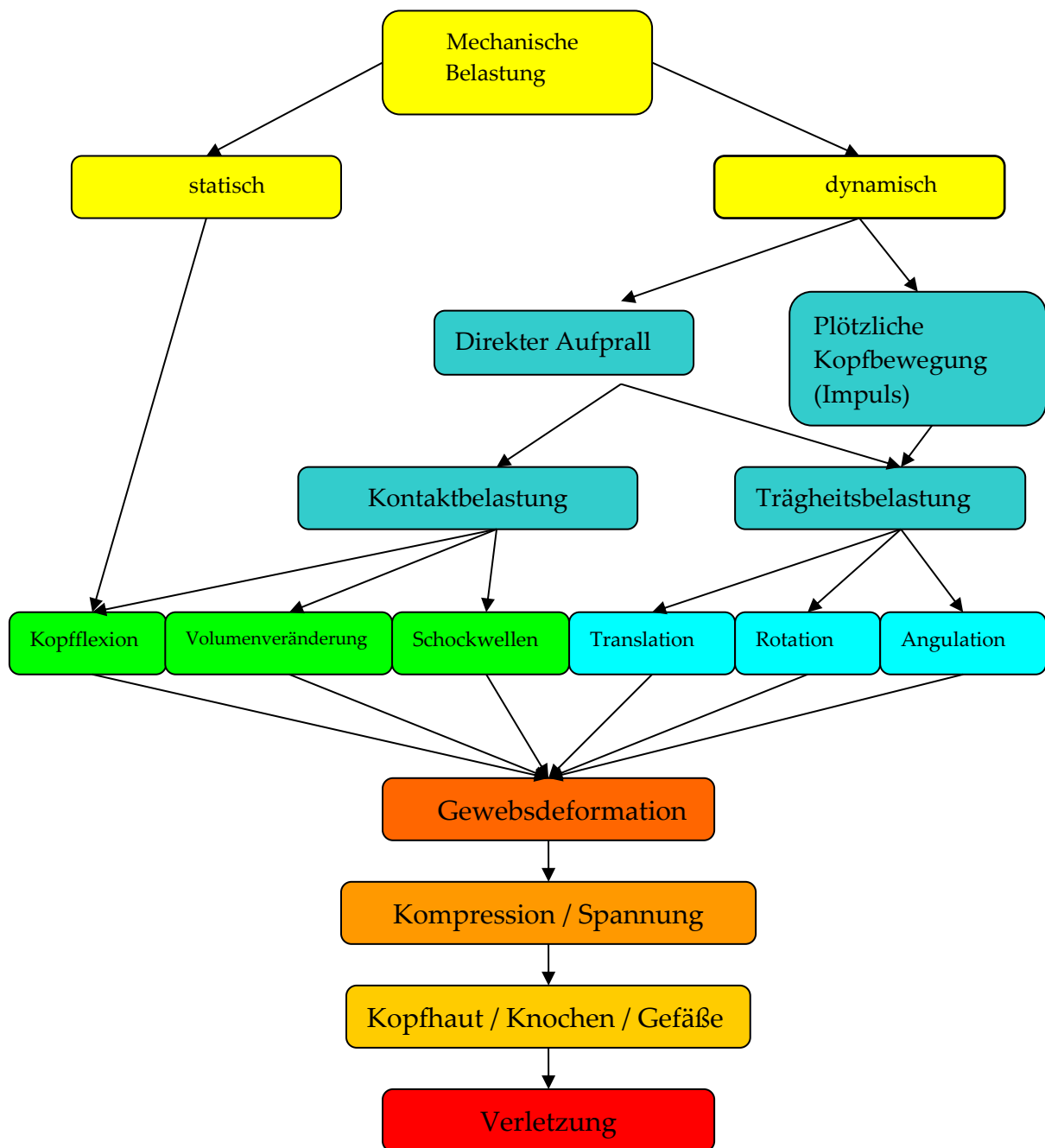


Abbildung 2 Mechanische Krafteinwirkung beim Schädel-Hirn-Trauma nach (57)

1.1.5 Pathophysiologie

Bei der Pathophysiologie des Schädelhirntraumas kann zwischen primärer und sekundärer Schädigung differenziert werden. Die primäre wird unmittelbar durch das Trauma verursacht. Durch Akzelerations- und Dezelerationsbewegungen entstehen fokale Lacerationen der Kopfhaut, Schädelfrakturen, oberflächliche Kontusionen oder tiefere Lacerationen des Hirnparenchyms, Herniation oder Hirnstammkompression. Des Weiteren treten diffuse axonale Schädigungen (diffuse axonal injury, DAI) und intrakranielle Blutungen auf (57, 60, 76).

Die sekundäre Schädigung entsteht durch pathologische Prozesse, die im Moment des Unfalls beginnen, aber verspätet ihre volle Ausprägung erlangen und die Heilung beeinträchtigen: Durch Blutdruckabfall und/oder Hypoxämie und intrakranielle Drucksteigerung (z. B. bei erhöhtem Hirndruck) entstehen Ischämie, Hirnschwellung und Infektion, die die Schädigung des Gehirns vorantreiben (76, 60).

1.1.5.1 Primäre traumatische Schädigung

1. Fokale Verletzungen:

Sie verursachen progressive pathologische Zonen, die in Form von konzentrischen Kreisen um den Kontusionsherd angeordnet sind. Um den Herd liegt eine strukturelle Störung des Parenchyms, gefolgt von einer intakten Zone. Hieran grenzt die ischämische Penumbra mit einem Ödem, die im späteren Verlauf Schaden nehmen kann (57).

2. Diffuse axonale Schädigung (DAI):

Sie wird bedingt durch primäre oder sekundäre Axotomie (145). Diese tritt meist an den Ranvierschen Knoten auf (57). Ursache hierfür sind Autounfälle mit Akzelerations-, Dezelerations- und Rotationskräften (63,

150). Die DAI äußert sich zunächst durch große axonale Schwellungen („retraction balls“), im weiteren Verlauf kommen multiple Anhäufungen der Mikroglia in der weißen Substanz, Waller-Degeneration sowie Degeneration der langen Bahnen im Hemisphärenmarklager, Hirnstamm und Rückenmark hinzu (76, 145).

Primäre oder direkte Axotomie (unmittelbare Durchtrennung des Axons) findet man bei den schwersten Formen des Schädel-Hirn-Traumas (09). Häufiger dominiert die sekundäre Form, bei der einige Stunden später eine axoplasmatische Transportstörung auftritt, die in Degeneration des Nervs münden kann (57, 145). Das wurde 1983 von Povlishock et al. beschrieben. Als Ursachen für die Transportstörung ist mutmaßlich eine Schädigung des Zytoskeletts auf Ebene der Neurofilamente verantwortlich (49, 143), was sich durch Antikörper gegen die 68-kDa Untereinheit der Neurofilamente nachweisen lässt (205) und besonders bei milden Formen des Schädelhirntraumas auftritt (145). Bei schweren Fällen kann die Permeabilität des Axolemmms zunehmen, was über Ionenverschiebungen zu Veränderungen der Zytoskeletts führt (145). Kalzium scheint in diesem Zusammenhang eine große Rolle zu spielen (145, 150, 203). Durch Mechanoporation (Einreißen des Axolemmms durch die mechanische Belastung) könnte der Einstrom von Kalzium begünstigt werden (21).

Eine weitere Hypothese ist die Modifizierung von Kalziumkanälen in der Zellmembran. Wolf et al. wiesen nach, dass es sich um extrazelluläres Kalzium handelt, das nach dem Trauma vor allem über spannungsabhängige Kalziumkanäle in die Zellen aufgenommen wird. Ihre Studien kommen zu dem Schluss, dass die Kalziumaufnahme Natrium-abhängig ist und darüber zustande kommen könnte, dass Natriumkanäle durch Deformation des Axons permeabel werden, die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+$

ATPase abnimmt oder ein Energiedefizit zum Ausfall derselben führt. Die intrazelluläre Akkumulation von Natrium führt zur Umkehr eines Na^+ -Kalzium $^{2+}$ -Austauschers bzw. zur Membrandepolarisation mit Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle (s. Abb. 3) (203).

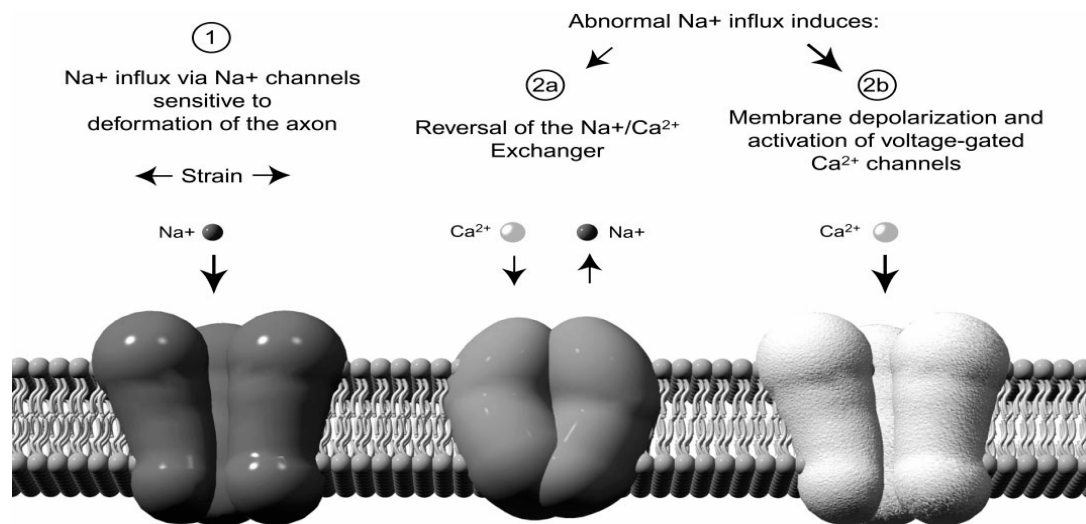


Abbildung 3 Modifizierte Kalziumkanäle nach (203)

Andere Autoren halten es für denkbar, dass auch durch Glutamat Kalziumkanäle geöffnet werden, oder dass durch die Entleerung der Magnesiumspeicher der Einstrom gefördert wird, da Magnesium normalerweise den Kalziumeinstrom über NMDA-Glutamat-Rezeptoren limitiert (150).

Letztendlich führt die Kalziumionenverschiebung zur Aktivierung von Enzymen (z. B. Calpaine, Kalzium-abhängige zytoplasmatische Proteasen), die die Proteine des Zytoskeletts beeinträchtigen (21, 145, 150), sowie zur Mitochondriendeletion (21, 150), zur Produktion von freien Radikalen und Lipidperoxydation (150). In den Mitochondrien kommt es zur Öffnung von MTP (mitochondrial membrane permeability transition)-Poren mit

konsekutiver Schwellung und zur Beeinträchtigung der Energieversorgung der Zelle. Des Weiteren wird durch Kalzium Cytochrom-C freigesetzt, welches Caspasen aktiviert, die eine Rolle bei der Apoptose von Zellen spielen und beim Untergang des Axons mitwirken (21, 150). Zudem scheint zusätzlich Wasser in das Axon einzuströmen und zur Schwellung beizutragen (76).

Der diffuse Hirnschaden ist die Hauptursache für posttraumatisches Koma bei Fehlen von intrakraniellen Blutungen, für den vegetativen Status und schwere Behinderung nach dem Schädelhirntrauma (60).

1.1.5.2 Sekundäre Schädigung

Sekundär wird das Gehirn durch Ischämie, Hirnödem und erhöhten intrakraniellen Druck sowie Infektion in Mitleidenschaft gezogen (57, 60). Das ist die Hauptursache für Todesfälle im Krankenhaus nach einem Schädelhirntrauma (59). Ischämische Hirnschäden können bei etwa neunzig Prozent der verstorbenen SHT-Patienten nachgewiesen werden (37, 129) und schon eine einzige Episode von Hypotension (definiert als systolischer Blutdruck < 90 mm Hg) oder Hypoxämie (arterieller Sauerstoff < 60 mm Hg) sind assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (63).

Die Ursachen dafür können intra- und extrakraniell liegen:

Tabelle 2 Systemische Sekundäre Schädigung (102)

Ereignis	Hauptursachen
Hypoxämie	Hypoventilation Thoraxverletzung Aspiration, Pneumonie
Hypotension	Anämie Hypovolämie Herzversagen Sepsis Rückenmarkstrauma
Hyperkapnie	Atemdepression
Hypokapnie	Hyperventilation
Hyperthermie	Hypermetabolismus Stressantwort Infektion
Hyperglykämie	Hypothermie, Dextrose-Infusion Stressantwort
Hypoglykämie	Inadäquate Substitution
Hyponatriämie	Insuffiziente Aufnahme (hypotone Flüssigkeit) Exzessiver Natriumverlust

Tabelle 3 Intrakranielle sekundäre Schädigung (102)

Ereignis	Ursache
Erhöhter ICP und/oder Massenverschiebung	Gehirnverletzung Vaskuläre Kongestion (Gehirnschwellung durch Vasodilatation) Ödem (durch erhöhten Hirnwassergehalt) Hydrocephalus
Vasospasmus	Traumatische Subarachnoidalblutung?
Krampfanfälle	Kortikale Verletzung
Infektion	Schädelbasisfraktur Offene Schädelfraktur

1.1.6 Therapie und Folgen des Schädel-Hirn-Traumas

Wichtig für das Verständnis der Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma ist, dass insbesondere die Ischämie und der daraus resultierende Sekundärschaden vermieden werden muss (119). Die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) spielt hierbei eine entscheidende Rolle, da er als physiologische Variable über den Druckgradienten den zerebralen Blutfluss (CBF) und die metabolische Zufuhr reguliert. Somit besteht zwischen Ischämie und CPP eine enge Korrelation. Der Sekundärschaden ist im Gegensatz zum primären positiv beeinflussbar und Schweregrad und Dauer haben einen erheblichen Einfluss auf das Outcome (102). Dieses konnte schon in zahlreichen Studien bewiesen werden (24, 79, 119, 153, 161).

Über die Höhe des angestrebten CPP existieren unterschiedliche Auffassungen. Das Lund-Protokoll gibt 50 mm Hg als ausreichend an (6), während eine Arbeit von Rosner et al. einen Schwellenwert von 80 mm Hg oder höher vorsieht (153). Die Brain Trauma Foundation gibt in ihren aktuellen Leitlinien an, dass der CPP nicht künstlich über 70 mmHg gehalten werden soll, da dieses systemisch negative Auswirkungen haben kann (18).

Zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks gibt es unterschiedliche Therapiekonzepte. Beim „Lund-Konzept“ handelt es sich um eine ICP-gesteuerte Therapie basierend auf der Optimierung der Hirnvolumenregulation und zerebralen Mikrozirkulation. Als Hauptfolge des Schädel-Hirn-Traumas sehen die Autoren die Entwicklung eines vasogenen Hirnödems mit Abnahme der Perfusion durch die Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke (6, 61, 62). Eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks mit ansteigendem transkapillärem Druck trägt zur Entwicklung des Ödems bei. So kommt es zum ICP-Anstieg und zur Kompression der Hirngefäße, welches eine

Abnahme der Mikrozirkulation zur Folge hat (62). Deswegen liegt das primäre Ziel des Lund-Konzepts in der Ödemreduktion über Verkleinerung des zerebralen Volumens sowie Wiederherstellung der Mikrozirkulation durch die Gabe von Prostazyklin und Dihydroergotamin (47, 62, 128). Der arterielle Blutdruck wird durch die Gabe von Metoprolol (β_1 -Blockade) und Clonidin (α_2 -Stimulation) gesenkt (47, 62, 128). Beim Lund-Konzept werden zerebrale Perfusionsdrücke von 50 mmHg toleriert, wenn der intrakranielle Druck deutlich über 20 mmHg liegt.

Das alternative Konzept des „CPP-Managements“ nach Rosner et. al nimmt Ischämie und Hypoxie als Hauptfaktoren für die posttraumatische Hirnschwellung an (153, 154). Das folgende Hirnödem ist durch Zellschwellung bedingt. Die Autoren setzen eine intakte zerebrale Autoregulation voraus. Über die bei ansteigendem Blutdruck einsetzende Vasokonstriktion kommt es zur Abnahme des intrazerebralen Blut-volumens mit Abfall des ICPs. Dieses verbessert den zerebralen Perfusionsdruck und Blutfluss (153, 154). Der Blutdruckanstieg wird bei Rosner et al. falls notwendig mit Katecholaminen erreicht, so dass der ICP möglichst niedrig und der CPP hoch gehalten wird (153, 154).

1.2 Sepsis

1.2.1 *Entwicklung einer Definition im historischen Kontext*

Blickt man in die Geschichte, so begegnet einem das Krankheitsbild der Sepsis schon bei Hippokrates, der es im Jahre 400 v. Chr. als ein Fieber beschreibt, das verursacht wird durch faulende Materie, die häufig mit dem Tod endet. Hier wurde zum ersten Mal die Frage aufgeworfen, wie eine lokale Entzündung zu einer systemischen Reaktion führen kann.

Dieser Begriff wird um 1000 n. Chr. von Ibn Sina (Avicenna) als „Fäulnis des Blutes“ weiter aufgegriffen. 700 Jahre später, im Jahre 1751, postuliert der niederländische Pathologe H. Boerhave eine „schädliche Substanz“, die über Luft in Wunden eindringt und eine systemische Erkrankung hervorruft (97). Ab 1860 wird die moderne Mikrobiologie von Koch und Pasteur etabliert, die Bakterien nachweist und somit die Grundlage für die rationale Erklärung der Sepsis liefert (50). Ziegler erklärt 1885 in seinem Lehrbuch die Sepsis als „eine Vergiftung des Organismus durch Toxine, Toxalbumine, Fermente und andere Produkte bakteritischer Zersetzung,...“ (209). Lenhartz, ärztlicher Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Eppendorf in Hamburg von 1901-1910, weist seine Studenten in seinem Buch darauf hin, dass sie darunter eine „durch die Eiterkokken und andere ... Bakterien bedingte Allgemeinerkrankung“ zu verstehen hätten (97). Er grenzt sie von der Fäulnis strikt ab.

Einer seiner Schüler, Hugo Schottmüller, definiert Sepsis 1914 wie folgt: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (162). Schottmüllers Definition wird zwar weiter variiert, aber in den Grundzügen beibehalten.

Die Notwendigkeit einer einheitlichen Nomenklatur wird von Bone Anfang der neunziger Jahre in zwei Artikeln aufgegriffen (10, 11). Er definiert Sepsis als „suspicion of infection plus the systemic response to it“ (11). Des Weiteren erklärt er das Sepsis Syndrom als „sepsis plus evidence of altered organ perfusion“ (11). Die Tatsache, dass das Krankheitsbild auch durch andere Faktoren als Bakterien hervorgerufen werden kann, berücksichtigt er nicht in seiner Klassifikation: „Identical physiologic response can be produced by Gram-positive and Gram-negative bacteria; by pathogenic viruses, fungi, and rickettsia; and by noninfectious processes (e.g. pancreatitis, trauma)“ (11). Das führt dazu, dass Patienten mit Sepsis-ähnlichen Symptomen dem Sepsis-Syndrom zugeordnet werden.

Die ungenaue Definitionsfrage veranlasst 1991 die in Amerika ansässigen Vertreter der Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine, eine Konsensuskonferenz abzuhalten, um diese Misslage zu klären. Die Mitglieder definieren das Krankheitsbild der Sepsis unabhängig von der Pathogenese als „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) – eine dem Krankheitsbild der Sepsis entsprechenden Entzündungsreaktion, die aber nicht zwingend von Bakterien hervorgerufen werden muss, wenn mehr als eine der folgenden Manifestationen vorliegt:

- a) Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$;
- b) Herzfrequenz > 90 Schläge/min.;
- c) Tachypnoe: Atemfrequenz > 20 /min. oder arterieller Kohlendioxidpartialdruck bei Hyperventilation < 32 Torr;
- d) Leukozytose > 12000 Zellen/ mm^3 , < 4000 Zellen/ mm^3 oder Anteil der unreifen Neutrophilen $> 10\%$.

Als „Sepsis“ wird ein durch Infektion bedingtes SIRS mit den gleichen Manifestationsformen definiert. Der Begriff Septikämie soll nicht mehr verwendet werden (3).

Weiterhin klassifiziert man das SIRS als dynamischen Prozess, bei dem es mehrere Schweregrade gibt, die die Prognose beeinflussen. Die Schweregrade werden differenziert in:

1. „Schwere Sepsis“: Sepsis verbunden mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Hypoperfusion und Perfusions-abnormalitäten können Laktatazidose, Oligurie oder akute Veränderungen des mentalen Status beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt.
2. „Septischer Schock“: Sepsis mit Hypotension trotz angemessenem Volumenersatz, kombiniert mit Perfusionsabnormalitäten, die Laktatazidose, Oligurie oder akute Veränderungen des mentalen Status beinhalten können, aber nicht darauf beschränkt sind.

Unter Hypotension verstehen die Autoren einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder eine Reduktion des Ausgangswertes um mehr als 40 mmHg ohne andere Ursachen. Der septische Schock kann durch die Gabe von inotropischen oder vasopressorischen Substanzen maskiert werden, während die Minderperfusion durch andere Parameter bestimmt werden kann. Im Rahmen eines SIRS kann ein „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“ (MODS) als schwere Ausprägung desselben auftreten. Hierunter wird die Manifestation einer veränderten Organfunktion im akut kranken Patienten verstanden, unter der die normale Homöostase nicht aufrechterhalten werden kann (3).

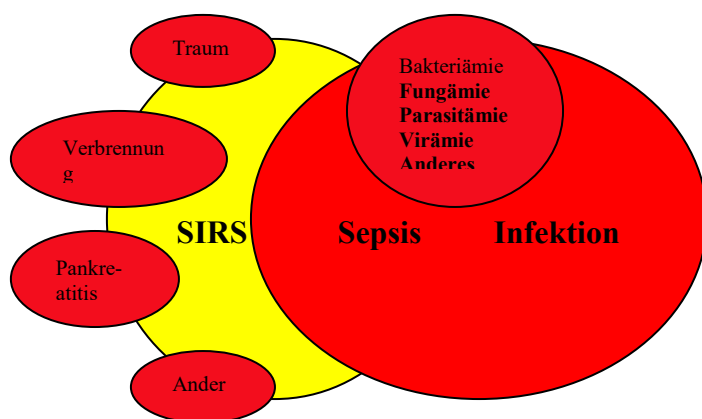


Abbildung 4 Konzept des SIRS und der Sepsis nach (3)

1996 revidiert Roger C. Bone, einer der Mitglieder der Konferenz, das Modell, indem er ihm eine antiinflammatorische Komponente hinzufügt, das sogenannte „Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome“ (CARS) (13). Wechseln sich SIRS und CARS im Verlauf der Erkrankung ab, so liegt ein „Mixed Antagonistic Response Syndrome“ (MARS) vor (13).

Die im Jahre 2001 abgehaltene SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference kommt zu dem Ergebnis, dass die Definition von 1991 genauer gefasst werden muss, weil sie vielen Klinikern als zu ungenau erscheint (141). Somit wird die Liste der Klassifikationssymptome erweitert (98), woraus sich die heutige Definition ergibt (s. Tab. 4).

Tabelle 4 Diagnosekriterien der Sepsis (98)

<p>Infektion, ^a dokumentiert oder vermutet, mit folgenden Manifestationen: ^b</p> <p>Generelle Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körperkerntemperatur > 38,3°C) • Hypothermie (Körperkerntemperatur < 36°C) • Herzfrequenz > 90/min oder > 2 SD über der Altersnorm • Tachypnoe • veränderter mentaler Status • signifikantes Ödem oder positive Flüssigkeitsbilanz (> 20 ml/kg über 24h) • Hyperglykämie (Plasmaglukose > 120 mg/dl oder 7,7 mmol/l) ohne Diabetes <p>Entzündungsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose (WBK > 12000/μl) • Leukopenie (WBK < 4000/μl) • Normale Anzahl der WBK mit > 10% unreifen Anteilen • Plasma C-reaktives Protein > 2 SD über Normwert • Plasma Procalcitonin > 2 SD über Normwert <p>Hämodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypotension ^b (SBP < 90 mm Hg, MAP < 70, oder eine SPB- Abnahme > 40 mm Hg bei Erwachsenen oder < 2 SD unter der Altersnorm) • SvO₂ > 70%^b • Herzindex > 3,5 l • min⁻¹ • M^{-2,3} <p>Organdysfunktionsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ < 300) • akute Oligurie (Urinausscheidung < 0,5 ml • kg⁻¹ • h⁻¹ oder mindestens 45 mmol/l über 2h) • Kreatinkinaseanstieg > 0,5 mg/dl • Abweichung der Blutgerinnungsparameter (INR > 1,5 oder aPTT > 60 s) • Ileus (keine Peristaltik) • Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100000 μl⁻¹) • Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin > 4 mg/dl oder 70 mmol/l) <p>Gewebsperfusionsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperlaktatämie (> 1 mmol/l) • verminderte Kapillarauffüllung oder Marmorierung 	
<p>WBK = weiße Blutkörperchen, SPB = systolischer Blutdruck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, SvO₂ = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, INR = international normalized ratio, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit;</p> <p>a Infektion, definiert als pathologischer, durch einen Mikroorganismus induzierter Prozess</p> <p>b SvO₂ sat > 70 ist für Kinder normal (75-80%), der Herzindexnormbereich liegt bei Kinder zwischen 3,5-5,5; deshalb sollte keins als Zeichen von Sepsis bei Neugeborenen oder Kindern gedeutet werden.</p> <p>c Diagnostische Kriterien für Sepsis bei pädiatrischen Patienten sind Zeichen und Symptome von Entzündung plus Infektion mit Hyper- oder Hypothermie (rektale Temperatur >38,5 oder < 35°C), Tachykardie (nicht unbedingt zu finden bei hypothermen Patienten), und mindestens eine der folgenden Manifestationen veränderter Organfunktion: veränderter mentaler Status, Hypoxämie, erhöhte Serumlaktatwerte oder springender Puls.</p>	

1.2.2 *Epidemiologie, auslösende Faktoren und Verlauf*

Trotz fortschreitender Erkenntnisse stellt die Sepsis nach wie vor ein Problem im klinischen Alltag dar. Im Jahr 2000 verzeichnete man sie als die zehnthäufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten (120) bei stetig ansteigender Inzidenz - von 1979 bis 2000 um ca. 8,7 % jährlich (106). Die Gesamtmortalität nahm in den vergangenen Jahrzehnten deutlich ab, allerdings verdreifachte sich insgesamt die Anzahl der Sepsis-assoziierten Todesfälle (106).

Die Mortalität durch Sepsis divergiert in klinischen Studien. Nach 28 Tagen betrug sie bei Sands et al. 34% (157), bei Brun-Buisson bei schwerer Sepsis oder septischem Schock 56% (20). Generell nimmt sie mit der Schwere der Ausprägungen des SIRS zu (140, 148)(s. Tabelle 5).

Rangel-Fausto und Mitarbeiter lieferten in ihrer Studie zudem wichtige Informationen über den Verlauf der Sepsis zum septischen Schock sowie die zu erwartenden Begleiterkrankungen.

Tabelle 5 Prognose von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und des septischen Schocks modifiziert nach (148)

	<u>ARDS</u>	<u>DIG</u>	<u>ANV</u>	<u>Schock</u>	<u>Mortalität</u>
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
kein SIRS					3
SIRS					
zwei Kriterien	2	8	9	11	7
drei Kriterien	3	15	13	21	10
vier Kriterien	6	19	19	27	17
Sepsis					insgesamt:
Kultur-positiv	6	16	19	20	16
Kultur-negativ	3	20	5	27	
Schwere Sepsis					insgesamt:
Kultur-positiv	8	18	23	28	20
Kultur -negativ	4	17	26	22	
Septischer Schock					insgesamt:
Kultur-positiv	18	38	51	100	46
Kultur-negativ	18	38	38	100	

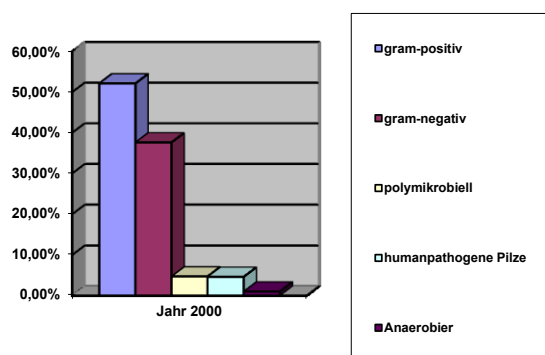
SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome, ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome, DIG = Disseminierte Intravasale Gerinnung, ANV = Akutes Nierenversagen, Schock = Volumenrefraktäre Hypotension

Als Risikofaktoren für die Schwere Sepsis wurden ermittelt:

- erhöhtes Alter,
- männliches Geschlecht,
- Aufnahme in ein großes Krankenhaus (> 400 Betten),
- eine internistische oder ungeplante chirurgische Aufnahme,
- chronische Leberinsuffizienz,
- Immunsuppression,
- eine schnell tödlich verlaufende oder tödlich-zugrunde liegende Erkrankung.

Die gleichen Risikofaktoren beeinflussten das Outcome, abgesehen vom Geschlecht (20).

Beim Erregerspektrum dominieren vor allem gram-negative Bakterien, gefolgt



von gram-positiven (20). Martin et. al identifizierten eine Zunahme der gram-positiven Infektionen seit 1988, im Jahre 2000 verteilte sich das Erregerspektrum wie in nebenstehender Grafik (106).

Abbildung 5 Erregerspektrum bei Sepsis, modifiziert nach (106)

1.2.3 Pathophysiologie

Der menschliche Organismus reagiert auf schädliche Noxen normalerweise mit einer Inflammation, die die Abwehr des schädlichen Agens zur Folge haben soll. Stimuli können chemikalische und physikalische Reize, Mikroorganismen und autogene Prozesse sein. Diese effektive Abwehr basiert auf den externen Barrieren sowie der unspezifischen und spezifischen humoralen Immunantwort, die über die Interaktion vieler Zellen und Mediatoren letztendlich zur Vasodilatation, mikrovaskulärer Permeabilitätssteigerung, Zelladhäsion bzw. -aktivierung sowie Koagulation im Gefäßsystem führt.

Solange diese lokal begrenzt bleibt und keine systemischen Auswirkungen hat, bleibt sie für den Körper sinnvoll, da sie die Abwehr des pathogenen Geschehens ermöglicht. Gerät sie aber außer Kontrolle, führt das zu einer übermäßig gesteigerten Immunantwort, die über ihre massive Zellaktivierung und Mediatorenfreisetzung klinisch als SIRS bzw. Sepsis in Erscheinung treten kann. Der Körper kann wie oben erwähnt mit einer antiinflammatorischen Reaktion (CARS) entgegensteuern, die zur Anergie und damit herabgesetzter Antwort führt (13).

Man weiß heute einiges über die verschiedenen Zellen und Mediatoren, die an der Reaktion beteiligt sind. In der Frühphase setzen vor allem Monozyten und Makrophagen, Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) sowie verschiedene Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8) frei, die eine Entzündungskaskade initiieren (41, 105, 160, 183). Diese aktiviert die Gerinnung (195) und den Arachidonsäuremetabolismus (180) und interagiert mit dem Komplementsystem (160). TNF- α allein kann viele der bei Sepsis auftretenden Reaktionen hervorrufen (191). Die folgende antiinflammatorische Reaktion wird vor allem durch Interleukin-10 (IL-10) vermittelt und ergänzt durch

Transforming growth factor- β (TGF- β), Interleukin-4 und Interleukin-1 Rezeptor Antagonist (IL-1ra) (41, 103).

Stickstoffmonoxid (NO) stellt eines der Hauptprodukte vieler Mediatoren dar (51, 196), was mit als Ursache für die Sepsis-bedingte Hypotension gewertet wird. Auch Endotoxin kann die Bildung dieses Produkts induzieren (123).

1.3 Die Rolle des Endotoxins

Lipopolysaccharide oder Endotoxine, die als Bestandteile gramnegativer Bakterien-zellwände vorkommen, spielen eine entscheidende Rolle in der Sepsispathogenese (35). Bei gesunden Probanden kann die Verabreichung von Endotoxin zu den gleichen Symptomen wie eine manifeste Sepsis führen (178, 179). Als Quelle der Toxine kommen neben dem Bakterienzerfall noch andere Möglichkeiten in Betracht. Sie können aus septischen Foci freigesetzt werden (166) oder durch Translokation aus dem Darm bei Störung der natürlichen Barrierefunktion der Darmmukosa in den Körper gelangen (8, 53). Andere exogene Auslöser wie z. B. Lipoteichonsäure oder Peptidoglykane haben durch die Zunahme der Inzidenz von mykotischen und gram-positiven Infektionen an Bedeutung gewonnen (12).

Die bakteriellen Endotoxine reagieren mit spezifischen Zellrezeptoren von Säuge-tieren. Eine Gruppe von Serumproteinen weist Bindungsstellen für Lipopoly-saccharide auf. Von diesen sind insbesondere das "Lipopolysaccharide Binding Protein" (LBP) sowie das "Bactericidal/Permeability Increasing Protein" (BPI) von besonderer Bedeutung (163, 199). Als Ligand für CD14-Rezeptoren auf Monozyten und neutrophilen Granulozyten fungiert der LPS-LBP-Komplex (204), so dass diese pro-inflammatorische Zytokine freisetzen. Als Mediator der LPS-Bindung an Endothelzellen konnte eine lösliche Form des CD14-Rezeptors identifiziert

werden, welche konsekutiv Zytokine und Adhäsionsmoleküle produzieren (137). Zusätzlich können die Zellwandbestandteile sowohl Gram-positiver als auch –negativer Bakterien das Gerinnungs-Fibrinolyse-, das Kallikrein-Bradykinin- und das Komplementsystem aktivieren (28, 80, 84). Die Endotoxine spielen folglich in der Sepsispathogenese eine entscheidende Rolle.

1.4 Grundlegende Überlegungen zum Studiendesign

Es konnte gezeigt werden, dass das Schädel-Hirn-Trauma eine der Hauptursachen für die Mortalität im jungen Erwachsenenalter ist (58, 59). Die dabei auftretende systemische Hypotension ist eine der Hauptursachen für den sekundären ischämischen Hirnschaden (23), ebenso die zerebrale Inflammation (36, 122). Proinflammatorische Zytokine und Leukozyteninfiltration verändern dabei den zerebralen Blutfluss (168, 192), die Apoptose und die Gewebsschädigung (52) sowie den Untergang der Blut-Hirn-Schranke (201).

Eine systemische Entzündungsreaktion in Form einer Sepsis oder eines SIRS begleitet oft ein Schädel-Hirn-Trauma. In einer australischen Studie lag dieses bei 77 Prozent der Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma vor (131). Mehrere Untersuchungen von Arand (5), Emsley (48) oder Muckart et al. (124) bestätigen dies. In diesem Kontext erhöht ein SIRS zusätzlich die Mortalität (129).

Es gibt bei Menschen und Tieren verschiedene Möglichkeiten, eine Sepsis zu simulieren. Lipopolysaccharide oder Bakterien selbst führen über inflammatorische Kaskaden dazu. Durch eine massive Vasodysregulation kommt es zur systemischen Vasodilatation mit konsekutiver Hypotension (70, 178). Verstärkt wird dieser Effekt durch eine induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (136). Erschwerend wirken die Aktivierung des Gerinnungssystems

und ein Gewebsödem durch kapilläre Hyperpermeabilität durch die Inflammation.

Wie wirken sich alle diese Mechanismen auf ein Gehirn nach Trauma aus? Pollard et al. konnten durch eine Endotoxindosis, die eine systemische Hypotension hervorruft, bei gesunden Menschen keine Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses oder des metabolischen Sauerstoffbedarfs finden (142). Das sagt aber noch nichts darüber aus, wie das Gehirn letztendlich auf eine fortwährende Entzündungsreaktion reagiert.

1997 konnten Martin und Kollegen nachweisen, dass es nach einem zerebralen Trauma ein bestimmtes Muster der Hirndurchblutung gibt. Eine frühe Hypoperfusion wird durch eine hyperämische Phase abgelöst (107). Dieses entspricht der systemischen Hämodynamik einer Sepsis. Die Hypotension begünstigt eine zerebrale Minderperfusion mit Ischämie, die Hyperämie erhöht die Wahrscheinlichkeit der intrakraniellen Hypertension mit Hirnschwellung, intrakranieller Blutung und Hirnstammkompression (16, 107).

Auf diesen Überlegungen basierte die Vorläuferstudie zu dieser Dissertationsschrift. Gegenstand der Untersuchung war die Beeinflussung der zerebralen Zirkulation bei nicht-penetrierendem Schädel-Hirn-Trauma in Verbindung mit systemischer Hypotension und septischem Verlauf im Schafmodell. Hierbei konnte gezeigt werden, dass neben der systemischen Vasoregulation auch die zerebrale Autoregulation außer Kraft gesetzt wird. Die Abnahme des zerebrovaskulären Widerstands ging einher mit zerebraler Hyperperfusion, abgekoppelt vom eigentlichen metabolischen Sauerstoffbedarf des Gehirns oder der blutdruckabhängigen Autoregulation (176).

2 Fragestellungen

Die Sepsis führt in vielen Fällen zu einer Schocksymptomatik (148), sodass die Schockbekämpfung mit das wichtigste Therapieprinzip ist (39, 156). Die systemische Hypotension mit Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks tritt zudem häufig in Verbindung mit einem Schädel-Hirn-Trauma auf (23). Sie stellt einen großen Risikofaktor für den sekundären Hirnschaden und somit für die spätere Prognose dar (24). Eine frühe hämodynamische Stabilisierung zur Aufrechterhaltung des CPP ist somit essentiell (153). Zur Stabilisierung kommen Flüssigkeitssubstitution mit Plasmaexpandern (z. B. Hydroxyethylstärke) oder aber die Verwendung von Vasopressoren (z. B. Noradrenalin) in Frage. Die Gabe von Vasopressoren kann zu einer Beeinträchtigung der systemischen Organperfusion führen (71), Flüssigkeitssubstitution ist eine unverzichtbare Maßnahme bei Patienten mit Schocksymptomatik (39). Die Leitlinien empfehlen jedoch eine restriktive Flüssigkeitsgabe bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Es gibt aber Hinweise aus klinischen Studien, dass durch adäquate Flüssigkeitssubstitution ein ausreichender zerebraler Perfusionsdruck mit Verbesserung der Prognose erreicht werden kann (153, 154, 208). Dies sind die zugrunde liegenden Überlegungen für diese Arbeit.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen für diese Dissertationsschrift:

1. Wie wirkt sich eine systemische Inflammation auf die systemische und zerebrale Zirkulation und ein Schädel-Hirn-Trauma aus?
2. Welche Einflüsse haben die verwendeten Therapiestrategien und die Hämodilution auf die zerebrale Zirkulation und den Sauerstoffmetabolismus?

3 Methodik

Das Experiment wurde nach Genehmigung durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0, G32/2002, genehmigt am 25.04.2002) an 12 erwachsenen weiblichen Schafen der Merino-Rasse (41 ± 2 kg) in den Räumlichkeiten der zentralen tierexperimentellen Einrichtung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt.

Während des Experiments wurden die Tiere in speziell angefertigten Käfigen gehalten, wo ihnen der freie Zugang zu Wasser und Futter möglich war. Die Tiere zeigten während des gesamten experimentellen Verlaufs keine Anzeichen von Schmerzen.

3.1 Instrumentierung der Versuchstiere

Die Instrumentierung der Tiere begann 48 Stunden vor Beginn des Experiments, um ihnen eine ausreichende Erholungsphase zu ermöglichen.

3.1.1 *Arterielle und venöse Katheterisierung*

Für das Versuchsprotokoll war die Anlage zweier venöser und eines arteriellen Katheters erforderlich. Dafür erhielt das Tier zunächst eine intramuskuläre Anästhesie mit 500 mg Esketaminhydrochlorid (Ketanest® S 25 mg/ml) unter Spontanatmung. Das Legen der Katheter erfolgte stets unter sterilen Bedingungen und sie verblieben während des gesamten Verlaufs des Experiments.

Nach sorgfältigem Scheren, Säubern und Desinfizieren der Punktionsstelle mit alkoholischer Lösung wurde eine Schleuse der Größe 8 Fr. (Super-Arrow-Flex Schleuseneinführbesteck, Arrow Deutschland GmbH, Deutschland) perkutan in die linke Vena jugularis inseriert. Die Fixation erfolgte mit mehreren Ligaturen.

Für die Messung des Herzzeitvolumens und des arteriellen Drucks wurde die rechte Arteria femoralis punktiert, um einen arteriellen Thermodilutionskatheter (Modell 2015L13, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) perkutan mittels Seldinger-Technik einzuführen. Die Fixation erfolgte mit mehreren Ligaturen sowie einer Tabaksbeutelnaht. Des Weiteren wurde das Pflaster durch vier Hautnähte befestigt.

Bei der Durchführung des Experiments machte es das Versuchsprotokoll erforderlich, in der NE-Gruppe ein bestimmtes Blutvolumen durch Voluven® 6% Infusionslösung zu ersetzen. Deshalb wurde die linke Arteria femoralis mit einem 7 fr. großen Multilumenkatheter (Arrow-Howes™, Arrow Deutschland GmbH, Deutschland) punktiert. Die Vorgehensweise entsprach im Wesentlichen der oben genannten Einführung des Fiberoptik-Thermistor-Katheters. Die Fixierung erfolgte in gleicher Weise. Über diesen Zugang konnte im Verlauf des experimentellen Protokolls die entsprechende Blutmenge abgezogen werden. Die Applikation des Plasmaexpanders erfolgte über die Schleuse in der Vena jugularis interna.

3.1.2 Einführung des Herzkatheters

Die nicht radioaktive Bestimmung der regionalen Durchblutung mittels Mikrosphären machte das Einsetzen eines Katheters in den linken Vorhof des Herzens erforderlich.

Die Narkose erfolgte mit Propofol (15 mg/kg KG/h), das mit einem Perfusor (B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über die Schleuse appliziert wurde. Für die Analgesie wurde Esketaminhydrochlorid mit einer Applikationsrate von 6,25 mg/kg KG/h und für die Relaxierung initial 5 mg Rocuroniumbromid verwandt. Die Intubation (Trachealtubus Größe 8,5 Super

Safety Murphy, Willi Rüsç AG, Kernen, Deutschland) und Beatmung mittels EV-A (Typ 8303599, Dräger Medizintechnik, Lübeck, Deutschland) erfolgte konventionell. Der Flow betrug 6 l/min unter 40% Sauerstoff. Die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration bestimmte das Capnolog D (Typ 8303100, Dräger Medizintechnik, Lübeck, Deutschland).

Anschließend wurde das Schaf auf einem Operationstisch in Rechtsseitenlage gelagert. Prä- und postoperativ erhielt das Tier als Infektionsprophylaxe 2 g Cefotaxim und 80 mg Gentamicin. Nach Scherung, Säuberung und Desinfektion der linken Thoraxhälfte mit alkoholischer Lösung deckte man das Operationsgebiet steril ab.

Das Vorgehen bei der Operation gestaltete sich wie folgt: Im Bereich des 4. oder 5. Interkostalraums erfolgte eine 12 cm lange Hautinzision. Nach Freipräparieren der Subkutis, der Muskelfaszien sowie der oberen Muskelschichten mit einem Elektrokauter wurde der Interkostalraum dargestellt. Nach Eröffnen der Pleura wurde ein Thoraxspreizer platziert. Das Lungengewebe wurde mit Hilfe von sterilen Tupfern zur Seite gedrängt und so das Herz sichtbar.

Nach Fixation des linken Herzohres mit einer Vorhofklemme erfolgte die Punktion mit einer 18 GA-Kanüle. Danach konnte der Herzkatheter (Tygon S-54-HL, Saint-Gobain, Paris, Frankreich) eingeführt und mit zwei Nähten lateral und einer Tabaksbeutelnaht frontal fixiert werden. Die Durchgängigkeit des Katheters wurde durch Aspirieren überprüft. Dann wurde eine Thoraxdrainage (Heidelbergverlängerung mit einer 50 ml Perfusorspritze) mit dem Katheter im Thorax platziert und der Thoraxspreizer entfernt. Die Rippen wurden mittels Ligatur adaptiert, um anschließend die Muskelschichten in zwei Ebenen durch Einzelkopfnähte zu verschließen. Der Katheter wurde durch einen subkutanen Tunnel circa 4 cm entfernt und die Thoraxdrainage über die Inzision nach

außen geführt. Anschließend wurden subkutis und Kutis mit fortlaufender Naht verschlossen. Nach vollständiger Aspiration von Luft und Wundsekret konnte die Drainage entfernt und ein Verband angelegt werden.

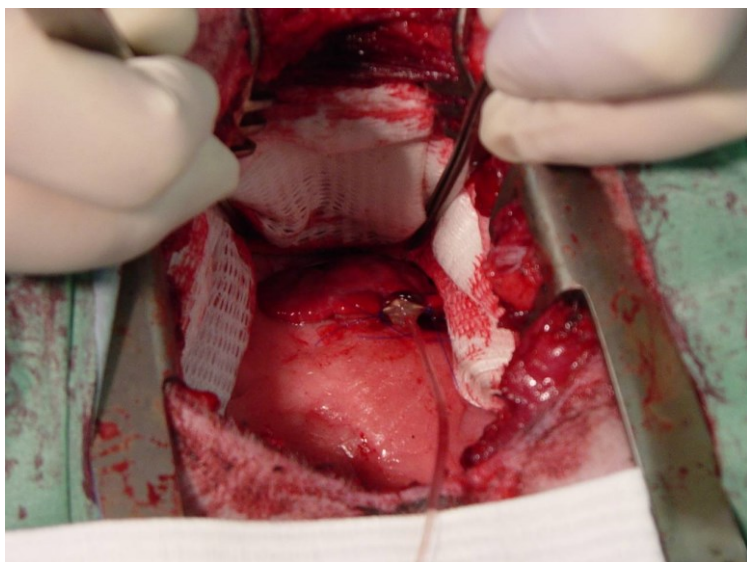


Abbildung 6 Thorakotomie mit Herzkatheter in situ

3.1.3 Präparation der Arteria carotis mit einer Ultraschall-Dopplersonde

Nach der Thorakotomie wurde das Schaf in Rückenlage gelegt, den Kopf leicht nach rechts gedreht, was einen besseren Zugang zum Operationsgebiet ermöglichte. Der Hals wurde gesäubert, desinfiziert und steril abgedeckt. Die Schnittinzision mit Skalpell erfolgte rechts drei Zentimeter lateral des Schildknorpels bis zum Angulus mandibulae.

Die obere Faszien- und Muskelschichten wurden mit dem Elektrokauter durchtrennt und die Arteria carotis communis an der Bifurkation freigelegt. Für die exakte Messung des zerebralen Blutflusses in der Arteria carotis interna wurde die Arteria carotis externa sowie Gefäße, die unterhalb der Schädelbasis aus der Arteria carotis interna hervorgingen, ligiert. Der zerebrale Blutfluss wurde mit einer Dopplersonde (HSB6SB, Transonic Systems, Ithaca, USA), die proximal zur Bifurkation um die Arterie gelegt wurde (s. Abbildung 7), erfasst.

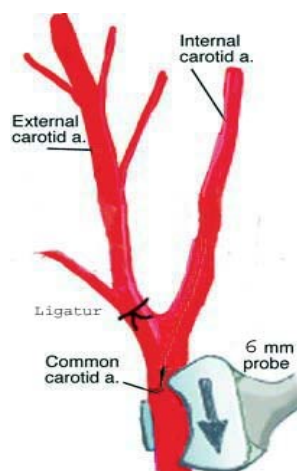


Abbildung 7 Platzierung der Dopplersonde an der Arteria carotis

Der Kontakt zwischen Sonde und Arterie ließ sich mit vorheriger Applikation von ca. 5 ml Lidocaingel verbessern, um die Signalstärke auf einen für die Messung ausreichenden Wert anzuheben. Das Sondenkabel wurde nach außen geführt und mit dem Messmonitor flow-OC™meter (Model HT 311, Tansonic Systems, Ithaca, USA) verbunden. Anschließend wurde die Wunde mit Einzelkopfnähten in zwei Ebenen verschlossen und das Sondenkabel locker aufgerollt im Fell des Schafs fixiert, um beim Schädel-Hirn-Trauma eine

ausreichende Beweglichkeit des Kopfes zu ermöglichen. Nach der Narkose wurde das Schaf bei ausreichenden Schutzreflexen extubiert. Das Tier erhielt freien Zugang zu Wasser und Futter für eine Erholungsphase von 48 Stunden.

3.1.4 Tracheotomie

Am Tag des Experiments erhielt das Tier für die Narkose Ketamin (5 mg/kg + 5 mg/kg/h) und Diazepam (0,2 mg/kg + 0,1 mg/kg/h). Die Tracheotomie erfolgte zwischen dem dritten und vierten Trachealknorpel in Rückenlage. Dazu musste die Kutis auf einer Länge von drei Zentimetern längs inzidiert werden. Die Trachea stellte sich nach Präparation der Subkutis, Faszien und oberflächlichen Muskelschichten mit einem Elektrokauter dar. Nach Eröffnung der Luftröhre und Aufdehnung mit einem Spekulum wurde das Tracheostoma der Größe 8,0 mm (Spiral-Tracheotomietubus, WillyRüsch AG, Kernen, Deutschland) eingesetzt. Die Fixation erfolgte mittels mehrerer Hautnähte und eines Tubusbandes. Durch diese Vorgehensweise konnte ein ausreichender Halt gewährleistet werden. Das Schaf wurde dann mit 0,2 mg/kg + 0,1 mg/kg/h Rocuronium nach Anschließen der Beatmung und des Capnologs relaxiert. Das Tidalvolumen betrug 10 ml/kg bei einem positiven endexpiratorischem Druck von 5 cmH₂O. Anschließend wurden die intrakraniellen Sonden in Bauchlage platziert.

3.1.5 Zerebrale Instrumentierung

Dazu wurde die Kopfhaut des Tieres ca. vier Zentimeter hinter dem supraorbitalen Processus frontal inzidiert. Mittig über dem Sinus sagittalis erweiterte der Operateur den Schnitt um 3 cm nach ventral, um später eine gute Zugangsmöglichkeit zu erhalten. Die Kopfhaut wurde vom Schädel gelöst.

Nach Durchführung einer Minikraniotomie mit einem speziellen Neurochirurgie-Trepan, bei dem gewährleistet war, dass die Dura mater intakt blieb, entstanden direkt über dem Sinus sagittalis ein und circa drei Zentimeter weiter rechts und links über dem parietalen Lobus zwei Zugänge.

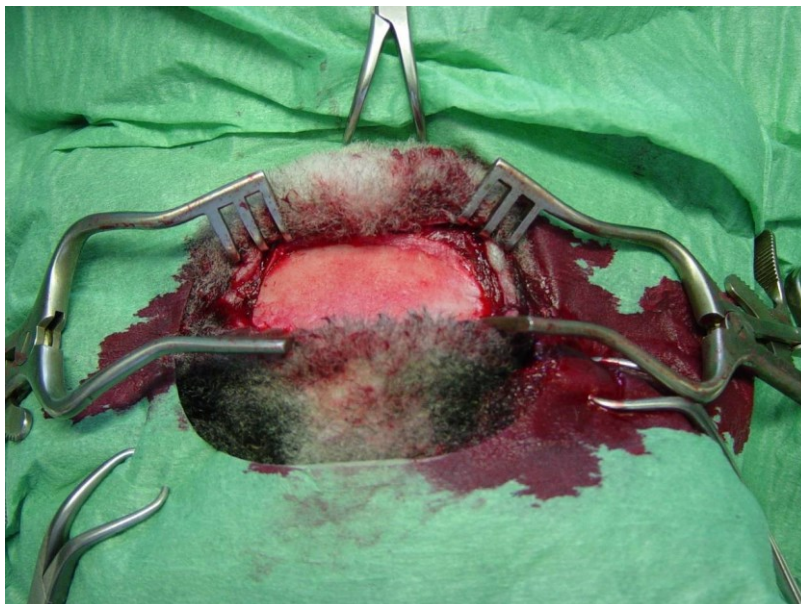


Abbildung 8
Vorbereitungen für die
Trepanation

Um Blutproben aus dem Sinus sagittalis zu gewinnen, wurde mit einer peripheren 18-Gauge Verweilkanüle unter Aspiration der Sinus durch das Bohrloch punktiert und mit mehreren Nähten fixiert. Zur Erfassung des intrakraniellen Drucks (ICP), der zerebralen Sauerstoffsättigung und der Temperatur wurde eine Sondenhalterung (IM2, Integra Neurosciences, Andover, England) in den linken Zugang über dem parietalen Lobus gesetzt, nachdem die Dura mater mit einem Trepanator eröffnet worden war. Nach der fiberoptischen Hirndrucksonde (ICP-Katheter, Ventrix® NL-950, Integra Neurosciences, Andover, England) wurde die Temperatursonde (C8.B, Integra Neurosciences, Andover, England) und die Sauerstoffsonde (LICOX® CCI.SB, Integra Neurosciences, Andover, England) eingesetzt und in der Halterung fixiert. Die Kopfhaut wurde mit mehreren Ligaturen verschlossen. Nach dieser Prozedur sah das Versuchprotokoll eine Pause von zwei Stunden zur

Stabilisierung vor. Die Schafe blieben während dieser Zeit narkotisiert und ventiliert.

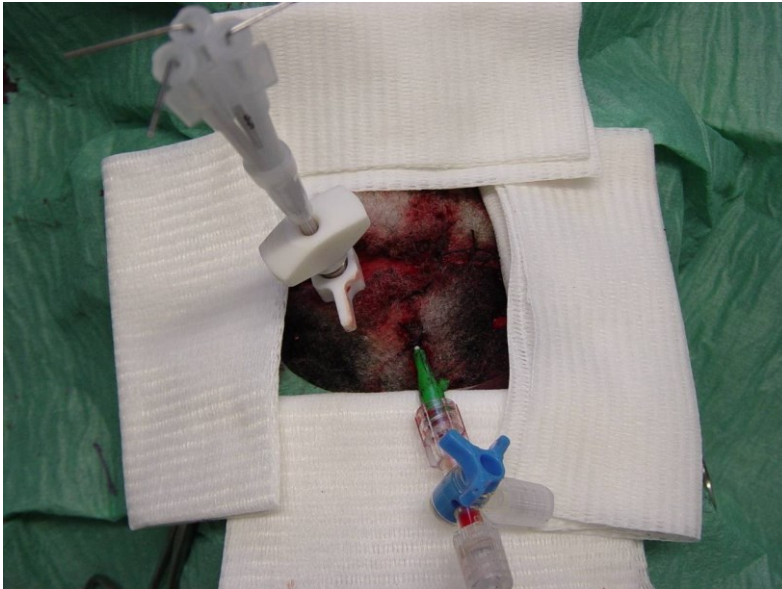


Abbildung 9 Zerebrale Sonden in Situ

Die zerebralen Sonden wurden für das sich anschließende Schädel-Hirn-Trauma nach der Baseline-Messung entfernt, um so Gewebsschädigungen durch auftretende Scherkräfte zu vermeiden. Die linke Trepanation wurde mit Knochenwachs verschlossen. Damit sollte verhindert werden, dass aufgetretene Einblutungen in die durch die Sonden aufgetretene Läsion die Messergebnisse möglicherweise verfälschen könnten, was durch diese Maßnahme verhindert werden sollte. Der venöse Katheter verblieb im Sinus sagittalis. Nach dem Trauma wurden die Sonden und die Halterung im rechten Bohrloch über dem parietalen Lobus eingesetzt.

3.1.6 Durchführung des Schädel-Hirn-Traumas

Nach der Baseline-Messung ruhte der Schafkopf auf einer Lagerungshilfe, die die Wirbelsäule des Tieres in horizontaler Position hielt. So konnte sich der Kopf nach dem Aufprall frei zur Seite bewegen. Um Schädelfrakturen zu vermeiden, bekam jedes Schaf eine individuell zugeschnittene Stahlplatte mit einer Dicke von 6 mm zwischen dem linken supraorbitalen Processus und dem Meatus acusticus externus angepasst. Die Platte wurde mit Hilfe von Tubusband eng an der Fossa temporalis fixiert.

Das eigentliche Trauma erfolgte durch ein für die Betäubung bei der Schlachtung von Rindern zugelassenes Bolzenschussgerät (MK 1200, Schermer Apparatebau, Ettlingen, Deutschland), indem man es auf die Stahlplatte aufsetzte und mittels einer Kartusche (Charge No. 17, Schermer Apparatebau, Ettlingen, Deutschland) auslöste. Durch die beim Aufprall entstehenden Scherkräfte bewegte sich der Kopf des Tieres zur Seite. Je nach Ladung und Position des Bolzenschussgeräts erreichte man einen intrakraniellen atmosphärischen Druck von etwa 11 mbar beim Schaf. Die Bolzengeschwindigkeit betrug circa 49 m/sec. Nach Entfernen der Stahlplatte wurden die Sonden wieder eingesetzt.



Abbildung 10
Bolzenschussgerät,
Patronen und Stahlplatte

3.2 Experimentelles Protokoll

Die Tiere wurden vor dem Experiment zwei Gruppen randomisiert zugeteilt:

- 1 Traumatic brain injury/Endo/Noradrenalin (NE-Gruppe) (n=6)
- 2 Traumatic brain injury/Endo/Volumen (HES-Gruppe) (n=6).

Die Messphase betrug insgesamt 13 Stunden. Die Anästhesie wurde wie oben erwähnt durchgeführt, die Ventilation anhand von Capnographie und Blutgasanalysen kontrolliert und mittels der FiO_2 und der Atemfrequenz adaptiert.

Nach der Baseline-Messung (0 h) wurde das Trauma induziert. Nach einer Erholungsphase von einer Stunde konnten die weiteren Messungen durchgeführt werden. Eine Infusion (NaCl 0,9%) wurde über die Schleuse infundiert, um den zentralvenösen Druck, den man am Ausgangspunkt (Messzeitpunkt 2 h) gemessen hatte, für die nächsten acht Stunden aufrecht zu erhalten. Danach erhielten alle Schafe bis Ende des Experiments (Messzeitpunkt 13 h) über einen Perfusor (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) Endotoxin, ein Lipopolysaccharid von *Salmonella typhi* (Sigma, St. Louis, USA, $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Die Blutzucker- und Kaliumwerte wurden innerhalb normaler Grenzwerte gehalten und bei Bedarf substituiert.

Nach acht Stunden Endotoxingabe (Messzeitpunkt 10 h) wurden die verschiedenen Interventionen in den beiden Gruppen durchgeführt. In der HES-Gruppe wurde der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) mittels Gabe sechsprozentiger HES-Infusion (Voluven®, Fresenius, Kabi, Bad Homburg, Germany) über die Schleuse erhöht. Die NE-Gruppe erhielt Noradrenalin über

einen Perfusor (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Der Zielwert war ein CPP von 60-70 mmHg.

Um gleiche Bedingungen in beiden Gruppen zu erhalten, wurden "matched pairs" gebildet. Begonnen wurde mit einem Tier aus der HES-Gruppe. Die Infusion wurde so lange angepasst, bis der CPP von 70 mmHg erreicht war oder das Tier nicht mit einem weiteren Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks reagierte. Der stündlich gemessene zerebrale Perfusionsdruck wurde dann als Zielwert für das zugeordnete Tier aus der NE-Gruppe genommen.

Da es bei Gabe von Hydroxyethylstärke zur Hämodilution in der HES-Gruppe kam, wurde eine bestimmte Blutmenge durch Voluven® 6% in der NE-Gruppe substituiert. Als Referenzwert ergab sich der stündlich gemessenen Hämatokrit des zugeordneten Tieres aus der HES-Gruppe, um einen simultanen Hämatokrit zu erreichen und damit den Einfluss der Strömungsverhältnisse des Blutes in beiden Versuchsgruppen so gering wie möglich zu halten.

Am Ende des Experiments wurden die Tiere mit 50 ml Propofol 2% tief sediert und mit 50 ml gesättigter Kaliumchloridlösung getötet.

Anschließend wurde der Schädel eröffnet und das Gehirn für weitere Untersuchungen entfernt und in Formalinlösung fixiert.

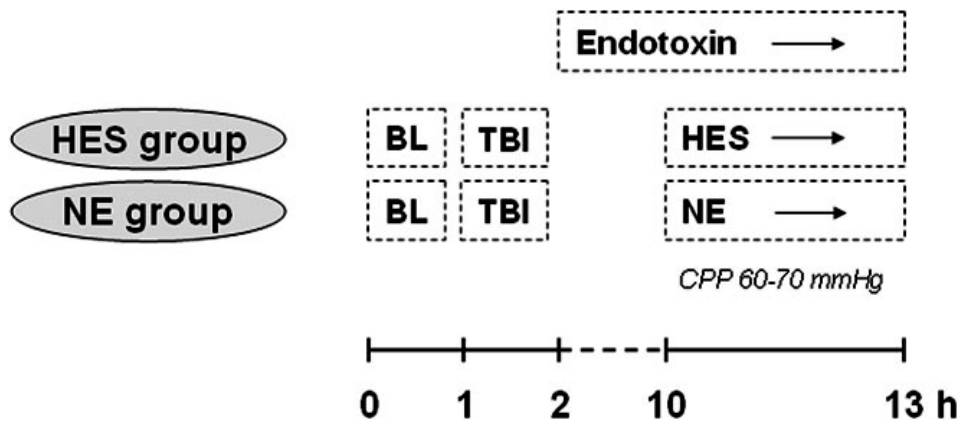


Abbildung 11 Zeitlicher Ablauf des experimentellen Protokolls (177)

Das Blut wurde isovolämisch durch Hydroxyethylstärke (HES) in der Noradrenalingruppe (NE) ersetzt, um simultane Hämatokritwerte zwischen den Messzeitpunkten 10 und 13 h zu erreichen (matched pairs). BL = Baseline, TBI = Schädel-Hirn-Trauma, CPP= zerebraler Perfusionsdruck.

Tabelle 6 Interventionen in den Gruppen

	0 h	2 h	3 h	6 h	10 h	11 h	12 h	13 h
HES-Gruppe								
NaCl 0,9%- Infusion	+	+	+	+	+	+	+	+
Beatmung	+	+	+	+	+	+	+	+
Schädel-Hirn- Trauma	+							
Endotoxin			+	+	+	+	+	+
Mikrosphären	blue- high	red- high						violet- high
Voluven® 6%						+	+	+
NE-Gruppe								
NaCl 0,9%- Infusion	+	+	+	+	+	+	+	+
Beatmung	+	+	+	+	+	+	+	+
Schädel-Hirn- Trauma	+							
Endotoxin			+	+	+	+	+	+
Mikrosphären	blue- high	red- high						violet- high
Blutersatz durch Voluven® 6%						+	+	+
Noradrenalin						+	+	+

3.3 Datenerhebungen

3.3.1 Hämodynamik und zerebraler Metabolismus

Für die hämodynamischen Parameter wurden die Katheter an Druckwandler (Ohmeda, Erlangen, Deutschland) angeschlossen. Sie wurden mit einer Heparin-Kochsalzlösung (5 I.E. Heparin/ml) gespült. Bei beiden arteriellen Kathetern erfolgte die Kalibration des Nullpunktes auf Höhe des Schultergelenks in Bauchlage.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels Thermodilution (Pulsion Medizintechnik, München, Deutschland) ermittelt. Dafür wurden dreimal innerhalb von 1 Sekunde 10 ml gekühlte 0,9%-NaCl-Lösung (< 5° C) verabreicht und ein Mittelwert gebildet.

Der intrakarotide Blutfluss (ICBF) wurde kontinuierlich berechnet (HT-311 Flowmeter, Transonic Systems Inc., Ithaca, USA). Der intrakranielle Druck (ICP), die zerebrale Temperatur und Sauerstoffsättigung wurden mit Monitoren (Ventrix NL 950-100 und Licox CMP, Integra Neurosciences, Großbritannien) erfasst.

Die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) errechnete sich aus folgender Formel:

$$BSA = \frac{Größe^{0,725} \cdot Gewicht^{0,425} \cdot 71,84}{100000}$$

Mit dieser ließ sich der Herzindex (HI) berechnen:

$$HI = \frac{HZV}{BSA}$$

und daraus der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI):

$$SVRI = \frac{MAD - ZVD}{HI} \cdot 79,9$$

(MAD: mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD: zentralvenöser Blutdruck).

Für die Berechnung der zerebralen Hämodynamik und der metabolischen Indices verwendete man den ICBF in l/min anstelle des zerebralen Blutflusses (CBF). Den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) erhielt man durch Subtraktion:

$$CPP = MAD - ICP$$

Des Weiteren musste der zerebrovaskuläre Widerstandsindex (CVR) berechnet werden:

$$CVR = \frac{CPP}{ICBF}$$

Für die Sauerstoffextraktion (OEF) ergab sich folgende Formel:

$$OEF = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2 \times 100}$$

(CaO₂ = arterieller Sauerstoffgehalt, CvO₂ = sinusoider Sauerstoffgehalt).

3.3.2 Blutgasanalyse

Mit dem Blutgasmessgerät (Modell ABL 520, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) wurden folgende Werte ermittelt:

- arterieller und zentralvenöser Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck,
- arterielle und zentralvenöse Sauerstoff- und Kohlendioxidsättigung,
- arterieller pH-Wert,
- Hämatokrit,
- Elektrolyt- und Laktatkonzentrationen sowie
- die Blutzuckerkonzentration.

Dafür wurde jeweils 1 ml arterielles Blut aus dem Fibreroptik-Thermistor- und dem zentralvenösen Sinuskatheter entnommen.

3.3.3 Gewebsentnahme und histologische Untersuchung des Schafgehirns

Nach dem Experiment erfolgte eine Autopsie, bei der das Gehirn entnommen und zwei Wochen in zehnpromzentiger Formalinlösung fixiert wurde. In der Vorläuferstudie zu dieser Arbeit fand eine genaue histologische Aufarbeitung des Gehirnparenchyms durch die Neuropathologie statt (176). Hierbei wurden sechs Regionen (links temporal, rechts und links parietal, links frontal, links okzipital und Hirnstamm) exzidiert, routinemäßig verarbeitet und für die weitere histologische Untersuchung in Paraffin gebettet. 10 µm dicke Präparatsschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und an 2 µm-Schnitten Immunhistochemie für neuronenspezifische Enolase (NSE, monoklonal, Dako, Hamburg, Deutschland) mit einer Verdünnung von 1:200 angewandt. Durch letztere Methode wurde die Verletzung an den Axonen schon innerhalb von 1,5 Stunden nach dem Trauma nachgewiesen (133). Diese stellten sich in geschwollenen Axonen bzw. retrahierten Knäueln derselben als morphologisches Korrelat zur traumatischen axonalen Schädigung (TAI) bzw.

als diffuser Axonschaden („diffuse axonal injury“ – DAI) dar. Mittels der Avidin-Biotin-Komplex-Methode mit Diaminobenzidin (DAB) als Chromogen konnte das Reaktionsprodukt nachgewiesen werden. Subarachnoidalblutungen, Hirnödeme oder intrazerebrale Blutungen wurden erfasst. Die Untersuchungen wurden von einem Neuropathologen, dem nicht bekannt war, zu welcher Gruppe die Tiere gehörten, durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung kam zu dem Resultat, dass die traumatische Axonschädigung typischerweise bei diesem Schädel-Hirn-Trauma-Modell auftritt. In der gegenwärtigen Studie wurde deshalb auf eine erneute histologische Untersuchung verzichtet.

3.3.4 Berechnung der regionalen Durchblutung mit Hilfe der Mikrosphären

Zu bestimmten Messzeitpunkten (0 h, 2 h, 10 h und 13 h) sah das Versuchsprotokoll die Applikation von verschiedenfarbigen fluoreszierenden Mikrosphären (NuFLOW 15 μm , Stason, Irvine, CA, U.S.A.) vor, um die Durchblutung verschiedener Organe beurteilen zu können. Bei fluoreszierenden Mikrosphären handelt es sich um quervernetzte polystyrole Divinylbenzole, die mit verschiedenen fluoreszierenden Farben angereichert sind. Durch die Verwendung verschiedener Farben (red high, blue high und violet high) konnten die Messzeitpunkte differenziert werden. Die Vorteile gegenüber radioaktiven Messmethoden bestehen vor allem in der einfacheren und kostengünstigeren Handhabung der Mikrosphären, da sie nicht unter speziellen Maßnahmen gelagert, appliziert und versandt werden müssen und das Equipment günstiger ist.

Über einen Zeitraum von einer Minute wurde 1 ml Mikrosphärenlösung (5.000.000 Mikrosphären) über den Herzkatheter in den linken Herzvorhof gespritzt. Anschließend wurde der Katheter schnell mit 1,4 ml, dann zweimal

mit 1 ml und über weitere zwei Minuten mit 10 ml NaCl 0,9% nachgespült. Durch diese Vorgehensweise erreichten alle Mikrosphären aus dem Katheter den Blutkreislauf und vermischten sich im Vorhof gleichmäßig mit dem Blut.

Für die Berechnung der Durchblutungsrate erfolgte die Entnahme einer Referenzblutprobe. Eine Spritzenpumpe (Genie, Kent Scientific Corporation, Torrington, CT) aspirierte 30 Sekunden vor Mikrosphärenabgabe bis 2 Minuten nach der Injektion mit einer Rate von 10 ml/min Blut für die Auswertung.

Die Gewebsschnitte der Schafgehirne und die Referenzblutproben wurden nach dem Experiment an die Firma Interactive Medical Technologies, Irvine, CA in den U.S.A. versandt und in deren Speziallabor ausgewertet.

Nach Extraktion und Quantifikation der Moleküle aus den Gewebs- und den Referenzblutproben konnte die regionale Durchblutung mit Hilfe folgender Formel bestimmt werden:

$$Q_m = \frac{C_m \cdot Q_r}{C_r}$$

(Q_m = myokardialer Blutfluss/g Gewebe in ml/min/g, C_m = Mikrosphärenanzahl/g Gewebe, Q_r = Abzugsrate der Referenzblutprobe in ml/min, C_r = Mikrosphärenanzahl in Blutreferenzprobe).

3.4 Statistische Analysen

Die Messergebnisse werden jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt. Wegen der geringeren Anzahl an Tieren in den beiden Versuchsgruppen wurden nicht-parametrische Statistikttests für die Auswertung der Daten angewandt. Unterschiede zwischen der NE- und der HES- Gruppe wurden mit dem Mann-Whitney U Test, signifikante Effekte vom Friedman-Test mit nachfolgendem Wilcoxon Test kalkuliert.

Die regionalen zerebralen Blutfluss-Daten wurden von der statistischen Analyse ausgenommen, da sie in der NE-Gruppe nur für 3 Tiere verfügbar waren.

Bei allen Tests wurden Unterschiede bzw. Korrelationen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$) als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Neuropathologie

Das Schädel-Hirn-Trauma verursachte in beiden Gruppen über einstimmende intrakranielle Verletzungsmuster.

Am deutlichsten imponierte eine Subarachnoidalblutung, die an die bilateralen parietotemporalen Kontusionsherde angrenzte. Diese trat in vier von sechs Tieren in der HES- sowie in drei von sechs Tieren der NE-Gruppe auf. In letzterer Gruppe fand sich bei einem Tier eine Schwellung des rechten Lobus temporalis; zusätzlich wies ein Schaf kleine disseminierte Gehirnstammb Blutungen auf, welches einen Hinweis auf eine traumatische axonale Schädigung darstellt.

Bei der Vorläuferstudie zu dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die traumatische axonale Schädigung ein typisches Bild in diesem Modell des Schädel-Hirn-Trauma ist (176), weshalb wir auf eine erneute histologische Aufarbeitung des Gewebes verzichteten. In dieser Studie wurden folgende Verletzungsmuster (s. Tab. 7) nachgewiesen:

Tabelle 7 Neuropathologische Ergebnisse nach (176)

	SAH	ICH	TAI	Kontusion	
Ödem					
TBI	5/6	5/6	6/6	1/6	6/6
TBI/Endo	6/6	4/6	5/6	0/6	6/6
Control	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

SAH: Subarachnoidalblutung; ICH: intrazerebrale Blutung; TAI: traumatischer Axonschaden; TBI: Schädel-Hirn-Trauma-Gruppe; TBI/Endo: Schädel-Hirn-Trauma- plus Endotoxingruppe; Control: Kontrollgruppe.

4.2 Zerebrale Zirkulation

Das Schädelhirntrauma und die Infusion der Endotoxine führte zu charakteristischen Änderungen der Messparameter.

Nach zwei Stunden kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP) bei gleichzeitiger Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) ($p < ,05$) (s. Abb. 12):

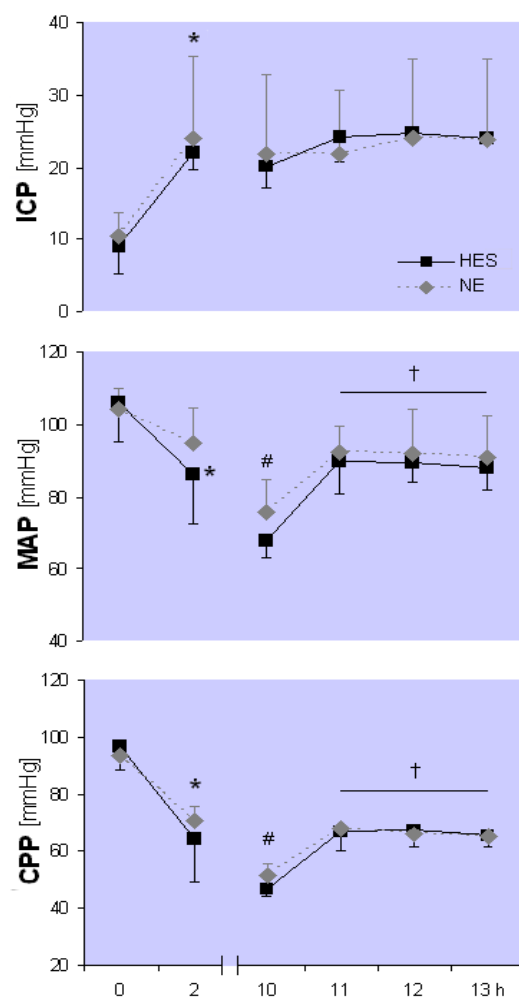


Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf: ICP, intrakranieller Druck (mm Hg); MAP, mittlerer arterieller Druck (mm Hg); CPP, zerebraler Perfusions-druck (mm Hg) (177)

Abszisse: T=0, Mittelwert \pm Standard Abweichung (SD) bei Baseline; T=2, Mittelwert \pm SD nach Schädel-Hirn-Trauma; T=10, Mittelwert \pm SD nach 8 Stunden Endotoxinämie; T=11-13, Mittelwert \pm SD während CPP-Erhöhung auf 60-70 mm Hg mit Hydroxyethylstärke (HES) oder Noradrenalin (NE). * $p < ,05$ vs. 0h; # $p < ,05$ vs. 2h; † $p < ,05$ vs. 10h

Gleichzeitig ließ sich eine Abnahme des Blutflusses in der Arteria carotis communis (ICBF) (Abb. 13) sowie des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) (Tabelle 8) feststellen:

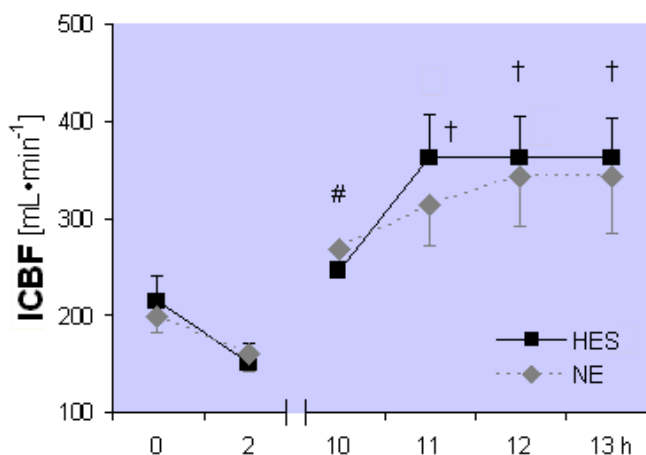


Abbildung 13 Zeitlicher Verlauf des ICBF, Blutfluss in Art. carotis communis (ml/min) (177)

Abszisse: T=0, Mittelwert \pm SD bei Baseline; T=2, Mittelwert \pm SD nach Schädel-Hirn-Trauma; T=10, Mittelwert \pm SD nach 8 Stunden Endotoxinämie; T=11-13, Mittelwert \pm SD während ICP-Erhöhung auf 60-70 mmHg mit Hydroxyethylstärke (HES) oder Noradrenalin (NE), * $p < ,05$ vs. 0h; # $p < ,05$ vs. 2h; † $p < ,05$ vs. 10h

Tabelle 8 Regionale zerebrale Blutflüsse (177)

	0h	2h	13h
Blutfluss temporal links (ml·min⁻¹·g⁻¹)			
NE-Gruppe	1.9 \pm 0.5	1.7 \pm 0.2	5.4 \pm 0.9
HES-Gruppe	2.3 \pm 0.5	2.0 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2
Blutfluss temporal rechts (ml·min⁻¹·g⁻¹)			
NE-Gruppe	2.3 \pm 0.0	2.2 \pm 0.1	6.4 \pm 1.1
HES-Gruppe	2.9 \pm 1.3	2.4 \pm 0.3	4.0 \pm 0.9
Blutfluss okzipital rechts (ml·min⁻¹·g⁻¹)			
NE-Gruppe	2.9 \pm 0.1	2.7 \pm 0.3	7.6 \pm 1.6
HES-Gruppe	2.7 \pm 1.0	2.9 \pm 0.2	4.5 \pm 0.5
Blutfluss Hirnstamm (ml·min⁻¹·g⁻¹)			
NE-Gruppe	2.3 \pm 0.6	2.1 \pm 0.7	6.0 \pm 2.9
HES-Gruppe	2.6 \pm 1.4	2.2 \pm 0.5	3.4 \pm 0.5

Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD). Die statistische Analyse wurde nicht durchgeführt wegen geringen Probenumfangs in NE-Gruppe (n=3).

Die sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung ($S_{sv}O_2$) ($p < .05$ HES-Gruppe) und der Sauerstoffgewebspartialdruck ($P_{br}O_2$) sanken, während die Sauerstoffextraktions-fraktion (OEF) nach dem Schädelhirntrauma zunahm (s. Abbildung 14).

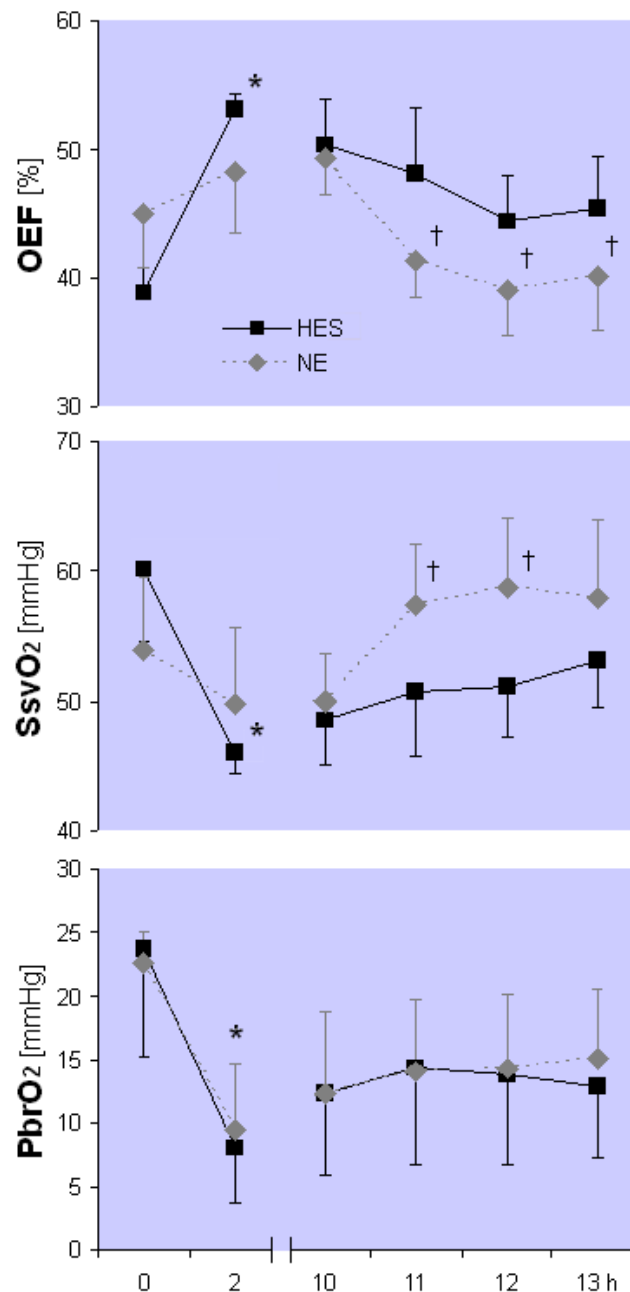


Abbildung 14 OEF, Sauerstoffextraktionsfraktion (%); $S_{sv}O_2$, Sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung (mmHg); $P_{br}O_2$, Sauerstoffgewebspartialdruck (mmHg) (177)

Abszisse: T=0, Mittelwert \pm SD bei Baseline; T=2, Mittelwert \pm SD nach Schädel-Hirn-Trauma; T=10, Mittelwert \pm SD nach 8 Stunden Endotoxinämie; T=11-13, Mittelwert \pm SD während CPP-Erhöhung auf 60 – 70 mmHg mit Hydroxyethylstärke (HES) oder Noradrenalin (NE). *, $p < .05$ vs. 0h; †, $p < .05$ vs. 10h

Im Verlauf der Versuche zeigte sich nach Beginn der systemischen Inflammation ein massiver Anstieg der intrakarotiden Blutflüsse (ICBF) in beiden Gruppen nach zehn Stunden bei gleichzeitiger Abnahme der arteriellen Mitteldrücke (MAP) (Abb. 12) und der zerebralen Perfusionsdrücke. Der zerebrovaskuläre Widerstand (CVR) nahm folglich ab (Tabelle 8). Der intrakranielle Druck, die venöse Sauerstoffsättigung sowie die Sauerstoffgewebspartialdruck (P_{brO_2}) wurden durch die systemische Entzündungsreaktion zwischen zwei und zehn Stunden nicht beeinflusst.

Tabelle 9 Systemische Hämodynamik und Gefäßwiderstand (177)

	0h	2h	10h	11h	12h	13 h
Herzindex ($l \cdot \text{min}^{-1}$)						
NE-Gruppe	4.7 ± 0.9	4.8 ± 0.7	6.2 ± 1.2 ^b	7.7 ± 2.3	8.0 ± 1.7 ^c	8.0 ± 1.5 ^c
HES-Gruppe	5.2 ± 1.0	4.8 ± 1.4	6.9 ± 1.1 ^b	8.6 ± 1.4 ^c	8.1 ± 0.7 ^c	9.7 ± 1.6 ^{c,d}
Zentralvenöser Druck (mmHg)						
NE-Gruppe	4 ± 2	5 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2
HES-Gruppe	3 ± 3	3 ± 3	5 ± 3	8 ± 4	12 ± 4 ^{c,d}	11 ± 4 ^{c,d}
Systemischer Gefäßwiderstandsindex ($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$)						
NE-Gruppe	1752 ± 323	1538 ± 350	949 ± 203 ^b	952 ± 168	885 ± 71	881 ± 108
HES-Gruppe	1622 ± 284	1461 ± 476	747 ± 158 ^b	785 ± 172	773 ± 114	643 ± 109
Zerebraler Gefäßwiderstand ($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)						
NE-Gruppe	483 ± 81	483 ± 53	198 ± 49 ^b	237 ± 83	210 ± 68	213 ± 80
HES-Gruppe	484 ± 132	390 ± 125	199 ± 51 ^b	196 ± 55	198 ± 60	193 ± 52

Mittelwert ± Standardabweichung (SD). ^b, $p < ,05$ vs. 2h; ^c, $p < ,05$ vs. 10h; ^d, $p < ,05$ vs. andere Gruppe

Die Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks auf 60 bis 70 mm Hg durch die Infusion von Hydroxyethylstärke (HES) in der HES-Gruppe zwischen elf und dreizehn Stunden (mittleres Infusionsvolumen pro Tier: 1652 ± 367 ml) führte zu folgender Zunahme der intrakarotiden Blutflüsse:

- 48 ± 28% (11h),

- $48 \pm 29\%$ (12h) sowie
- $47 \pm 26\%$ (13h) ($p < .05$ vs. 10h).

Trotz des insgesamt höheren globalen Blutflusses nahm die sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung nur gering zu und der Sauerstoffgewebepartialdruck (P_{brO_2}) blieb unverändert.

Während der Volumengabe stieg der intrakranielle Druck von 20 ± 4 (10h) auf 25 ± 3 mm Hg (12h). Statistisch signifikant erwies sich dieser zwischen elf und dreizehn Stunden nach statistischer Analyse der prozentualen Veränderungen (s. Abb. 15).

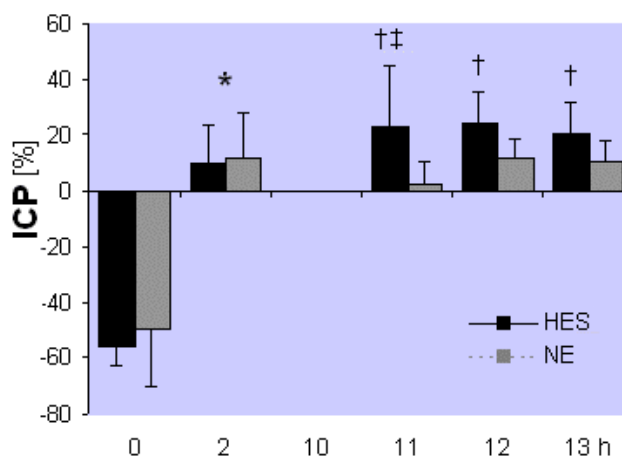


Abbildung 15 Prozentuale Veränderung des intrakraniellen Drucks (ICP) im Vergleich zu 10h (177)

Abszisse: T=0, Mittelwert \pm SD bei Baseline; T=2, Mittelwert \pm SD nach Schädel-Hirn-Trauma; T=10, Mittelwert \pm SD nach 8 Stunden Endotoxinämie; T=11-13 Mittelwert \pm SD während CPP-Erhöhung auf 60 – 70 mmHg mit Hydroxyethylstärke (HES) oder Noradrenalin (NE). *, $p < .05$ vs. 0h; †, $p < .05$ vs. 10h, ‡ $p < .05$ vs. NE-Gruppe.

Durch die Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks über eine Infusion von Noradrenalin in der NE-Gruppe (mittlere Noradrenalin-dosis: $0,31 \pm 0,12$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mittleres kompensatorisches HES-Infusionsvolumen: 845 ± 167 ml) wurde eine Zunahme des intrakarotiden Blutflusses um:

- $15 \pm 22\%$ (11h),
- $25 \pm 26\%$ (12h) sowie
- $25 \pm 30\%$ (13h) induziert.

Die regionalen zerebralen Blutflüsse fielen in der NE-Gruppe im Vergleich zur HES-Gruppe nach 13 Stunden höher aus. Die Messwerte hierfür konnten nur bei drei Tieren in der NE-Gruppe ermittelt werden, da ein Katheter während des Experiments koagulierte und zwei Gewebeprobe während der Verarbeitung verloren gingen. Im Gegensatz zur HES-Gruppe allerdings stieg die sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung (SsvO₂) und die Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) sank während der Behandlung mit Noradrenalin im Vergleich zum Messzeitpunkt nach zehn Stunden. Trotzdem fiel die Differenz zwischen den Gruppen von elf bis dreizehn Stunden nicht statistisch signifikant aus.

Des Weiteren ließ sich erkennen, dass der Sauerstoffgewebepartialdruck (PbrO₂) von $12,3 \pm 6,4$ auf $15,2 \pm 5,4$ mm Hg in der NE-Gruppe anstieg; jedoch war auch dieses nicht statistisch signifikant. Der intrakranielle Druck blieb durch die Katecholamintherapie unverändert.

Keine Differenz ließ sich feststellen bei der intrakraniellen Temperatur (Tab. 10):

Tabelle 10 Intrakranielle Temperatur

Messzeitpunkte	HES-Gruppe (Temperatur in °C)	NE-Gruppe (Temperatur in °C)
0h	$39,2 \pm 0,2$	$39,3 \pm 0,2$
10h	$40,5 \pm 0,3$	$40,0 \pm 0,3$
13h	$39,8 \pm 0,3$	$40,0 \pm 0,3$

4.3 Systemische Blutzirkulation und Gasaustausch

Die systemische Entzündungsreaktion induzierte eine Abnahme im systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI). Dieses wurde begleitet von einer Abnahme des mittleren arteriellen Drucks und einer Zunahme des kardialen Index (CI) in beiden Gruppen nach zehn Stunden ($p < ,05$) (Tabelle 9).

Während der Intervention zwischen elf und dreizehn Stunden stieg der kardiale Index weiter. Die Therapie mit Hydroxyethylstärke allerdings führte zu einem signifikant höheren Anstieg des Herzindex nach dreizehn Stunden. Der zentralvenöse Druck (CVP) nahm unter der HES-Infusion stark zu ($p < 0,5$) (Tabelle 9).

Es kam zu keiner statistisch signifikanten Differenz zwischen den Gruppen in Bezug auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), den arteriellen Kohlendioxid-partialdruck (PaCO_2), den arteriellen pH (apH), die arterielle Blutzuckerkonzentration (aGluc), den arteriellen Hämatokrit (aHct) sowie die Na^+ -Konzentration (Tabelle 11).

Tabelle 11 Blutgasanalyse (177)

	0h	2h	10h	11h	12h	13 h
Arterieller PO₂ (mm Hg)						
<i>NE-Gruppe</i>	101 ± 5	97 ± 1	103 ± 13	102 ± 12	102 ± 14	100 ± 9
<i>HE-Gruppe</i>	101 ± 8	97 ± 14	94 ± 6	104 ± 14	103 ± 14	102 ± 13
Arterieller PCO₂ (mm Hg)						
<i>NE-Gruppe</i>	40 ± 2	40 ± 2	39 ± 2	41 ± 2	41 ± 2	41 ± 1
<i>HES-Gruppe</i>	41 ± 1	40 ± 3	40 ± 3	41 ± 4	41 ± 3	40 ± 2
Arterieller pH						
<i>NE-Gruppe</i>	7.39 ± 0.05	7.37 ± 0.05	7.38 ± 0.06	7.35 ± 0.05	7.33 ± 0.06	7.33 ± 0.06
<i>HES-Gruppe</i>	7.42 ± 0.06	7.38 ± 0.09	7.40 ± 0.08	7.37 ± 0.07	7.34 ± 0.07	7.34 ± 0.08
Arterielle Blutzuckerkonzentration (mg/dl)						
<i>NE-Gruppe</i>	79 ± 2	124 ± 12 ^a	72 ± 6	77 ± 6	95 ± 16	107 ± 25
<i>HES-Gruppe</i>	108 ± 52	169 ± 43 ^a	77 ± 22	82 ± 17	73 ± 7	79 ± 14
Arterieller Hämatokrit (%)						
<i>NE-Gruppe</i>	33 ± 3	32 ± 4	36 ± 4	27 ± 4 ^c	25 ± 5 ^c	25 ± 2 ^c
<i>HES-Gruppe</i>	34 ± 3	35 ± 2	33 ± 4	26 ± 4 ^c	24 ± 4 ^c	23 ± 4 ^c
Serum Na⁺ -Konzentration (mmol/l)						
<i>NE-Gruppe</i>	145 ± 3	146 ± 2	146 ± 2	147 ± 2	149 ± 5	148 ± 5
<i>HES-Gruppe</i>	142 ± 2	143 ± 3	146 ± 7	145 ± 7	146 ± 8	147 ± 7

Mittelwerte ± Standardabweichung (SD). ^a, p < ,05 vs. 0h; ^c, p < ,05 vs. 10h

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Hauptergebnisse dieser tierexperimentellen Arbeit waren:

- In beiden Versuchsgruppen stieg der intrakranielle Druck (ICP) durch das Schädel-Hirn-Trauma.
- Es kam zur Abnahme des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (P_{brO_2}).
- Die systemische Inflammation induzierte eine Zunahme des Blutflusses in der Arteria carotis interna (ICBF) trotz Hypotension in der systemischen Zirkulation und Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP).
- Die Anhebung des zerebralen Perfusionsdrucks mit Hydroxyethylstärke (HES) resultierte in einem weiteren Anstieg des intrakarotiden Blutflusses (ICBF) mit Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP). Die Gewebeoxygenierung (P_{brO_2}), die sinusoid-venöse Sauerstoffsättigung (S_{svO_2}) und die Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) blieben davon unbeeinträchtigt.
- Durch die Therapie mit Noradrenalin konnte ein signifikanter Anstieg des Blutflusses in der Arteria carotis interna (ICBF) erreicht werden. Dieser war assoziiert mit einer Zunahme der sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung (S_{svO_2}) und einer Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) bei nahezu gleich bleibendem Gewebepartialdrucks des Sauerstoffs (P_{brO_2}).

Die Ergebnisse werden im Anschluss weiter interpretiert.

5.2 Das Modell

5.2.1 *Das Schädel-Hirn-Trauma im Schafmodell*

Das in dieser Studie verwendete Modell des Schädel-Hirn-Traumas stellt eine Modifikation des ursprünglich von Lewis et. al. entwickelten Modells dar (99). Sowohl traumatische Schädigung der Axone, Kontusionen als auch intrazerebrale Blutungen treten hier gemeinsam auf (99). Diese pathologischen Veränderungen finden sich auch beim Menschen (66).

In der Vergangenheit sind verschiedene tierexperimentelle Modelle entwickelt worden (22, 100). Der Zweck dieser Modelle liegt in der Darstellung bestimmter pathologischer Komponenten oder Phasen des klinischen Traumas in Versuchstieren (22). Das ideale Schädel-Hirn-Trauma-Modell sollte folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Die mechanische Kraft, die für das Trauma verwandt wird, sollte kontrolliert abgegeben werden können sowie reproduzier- und quantifizierbar sein.
2. Dasselbe gilt für die beigebrachte Verletzung, die außerdem Komponenten menschlicher Schädel-Hirn-Traumen ähneln sollte.
3. Die Folgen des Traumas, die durch morphologische, physiologische, biochemische oder Verhaltensparameter erfasst werden, sollten in Bezug gesetzt werden können zu der mechanischen Kraft des Traumas.
4. Die Intensität der Kraft, die gebraucht wird, um die Verletzung hervorzurufen, sollte die Beeinträchtigung der Hirnfunktion voraussagbar machen (22).

Je nach Fragestellung variieren die verwendeten Spezies sowie die Methoden zur Auslösung eines Schädel-Hirn-Traumas (22, 100, 121). Versuche an nicht-humanen Primaten, Hunden, Schafen, Kaninchen, Katzen und vor allem an

Nagern haben bis heute viele Ergebnisse geliefert (121). Zur Auslösung des Traumas wird entweder eine definierte Kraft auf das Kranium bzw. das Gehirn selbst ausgeübt oder der Kopf wird beschleunigt. Je nach Modell ist der Schädel fixiert oder kann sich frei bewegen. Eine Übersicht der verschiedenen mechanischen Modelle gibt Abbildung 16 (22). Eine andere Variante, um pathophysiologische Teilaspekte des Schädel-Hirn-Traumas darzustellen, ist der so genannte „kryogenic injury“, bei dem eine tiefgekühlte Aluminiumsonde auf die intakte Dura mater aufgesetzt und dadurch das darunter liegende Hirngewebe geschädigt wird (4, 165).

Bis heute ist allerdings keins der Modelle vollständig auf den Menschen übertragbar, da sie nur Teilaspekte der sehr komplexen Pathophysiologie darstellen können und große Unterschiede in der Anatomie und Physiologie zwischen Mensch und Tier bestehen (22, 100, 121, 170).

Nichtsdestotrotz liefern tierexperimentelle Versuche eine Breite an Basisinformationen, die für das Verständnis der auftretenden Verletzungsmuster und Beeinträchtigungen einen wesentlichen Beitrag leisten (22, 85, 121).

Nur zehn Prozent der Untersuchungen zum Schädel-Hirn-Trauma von 1996 bis 2000 wurden an Großtiermodellen durchgeführt (121). Die meisten Versuchsgruppen benutzen Nagetiere wegen kleinerer Größe, moderaten Kosten und der Verfügbarkeit vergleichbarer Daten (144). Das in dieser Studie verwendete Modell bietet die Möglichkeit, neben intensivmedizinischen Überwachungsmöglichkeiten zusätzlich relevante Messparameter wie intrakraniellen Druck, die lokale Gewebeoxygenierung sowie die zerebrale Temperatur zu erfassen und sinusiod-venöse Blutentnahmen durchzuführen, womit ein breites Spektrum zur Datenerhebung zur Verfügung steht (176).

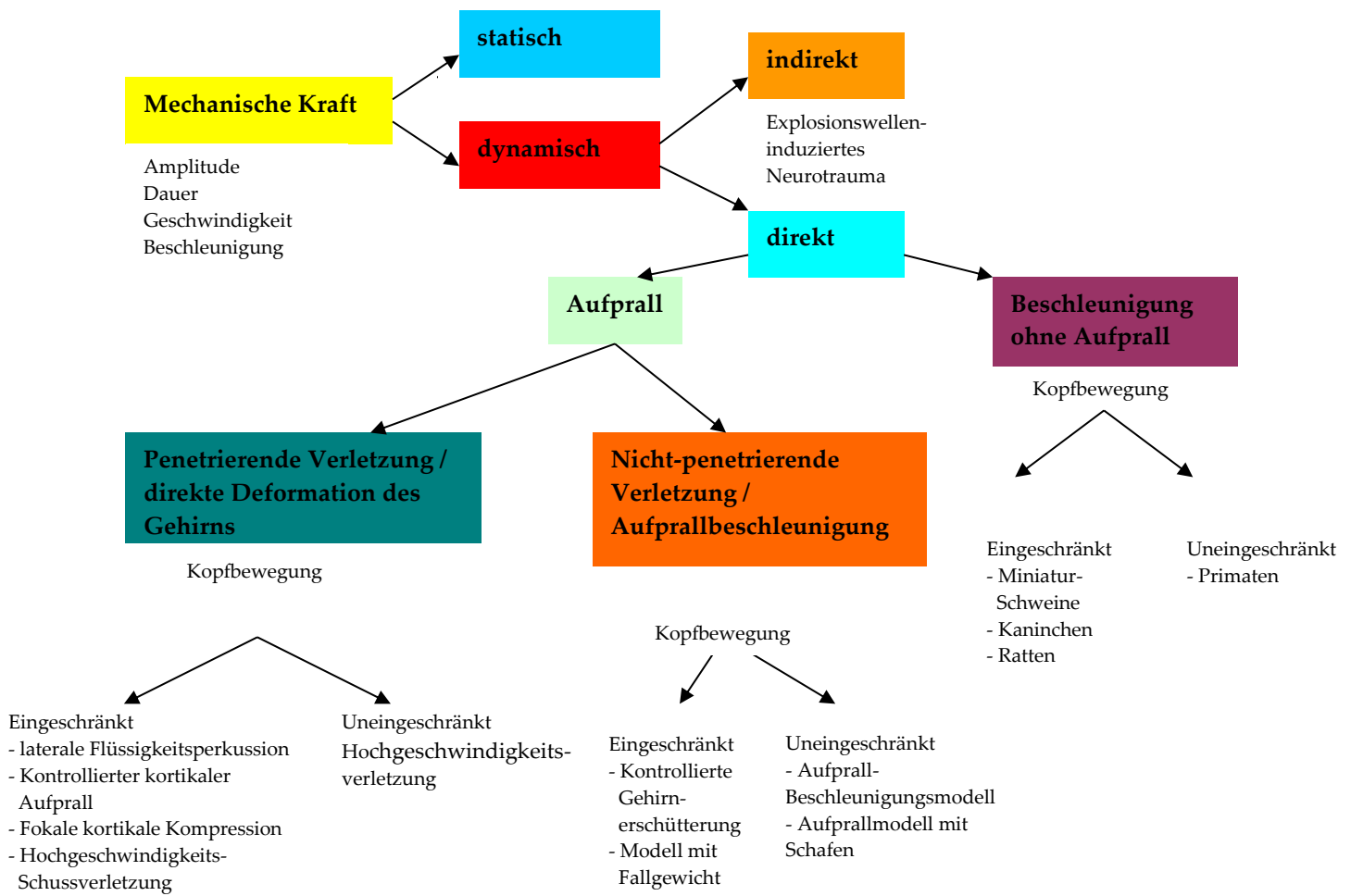


Abbildung 16 Schematische Darstellung der In-Vivo-Modelle des Schädel-Hirn-Traumas, modifiziert nach (22)

5.2.2 *Die Sepsis im Schafmodell*

Die Sepsis mit ihren Folgen war und ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, ein septisches Geschehen in einem Versuchstier zu simulieren. Es können entweder lebende Bakterien oder Lipopolysaccharide aus der Zellwand gramnegativer Bakterien, die sogenannten Endotoxine, verabreicht werden, um eine Endotoxinämie zu produzieren (54).

Die Gabe von Endotoxinen als klinisch relevantes Modell ist von einigen Autoren kritisiert worden. Wichterman et al. bezeichneten die Sepsis und den Endotoxinschock als verschiedene Entitäten. Sie warnten davor, experimentelle Ergebnisse aus Studien mit Endotoxin als Grundlage für Therapiestrategien zu verwenden (202). Solange man nicht genau über die pathologischen Zusammenhänge in diesen Modellen Bescheid wusste, war dies sicherlich berechtigt.

Durch die Infusion von Endotoxin können sowohl in Menschen als auch Tieren charakteristische Phänomene der Sepsis hervorgerufen werden (40, 178, 179, 182, 200), so dass heute viele Wissenschaftler diese Modelle als klinisch relevant betrachten (14, 54, 149, 190, 200).

Es bestehen jedoch Unterschiede bezüglich der Applikation der Lipopolysaccharide. Infundiert man Endotoxin als Bolus, kommt es nicht zur lang anhaltenden hyperdynamen Kreislaufreaktion wie bei der menschlichen Sepsis. Traber et al. konnten nach Kurzinfusion von Endotoxin an Schafen eine Zunahme des Herzminutenvolumens nachweisen, die aber nur kurzzeitig anhielt (189). Auf ein ähnliches Phänomen verwiesen Suffredini et al. beim Menschen: Der Bolus an Toxinen wirkte sich nur kurzzeitig auf die Hämodynamik aus (178). Bei Schweinen hingegen, die wegen ihrer Ähnlichkeit in der Anatomie und Pathophysiologie der Nieren, des kardiovaskulären

Systems und Magen-Darm-Traktes gerne für Studien bezüglich der Sepsis hinzugezogen werden (54), kann durch kontinuierliche Infusion von Endotoxin eine Abnahme des Herzminutenvolumens schon in der frühen Phase beobachtet werden (89). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer Studie von Meyer et al. Sie konnten durch die Endotoxininfusion von 10 µg/kg/min eine hyperdynamische Zirkulation bei Schafen erzielen (117). Der Mensch reagiert in ähnlicher Weise auf die Gabe von Endotoxin (33).

Aus diesen Gründen ist in den vergangenen Jahrzehnten dieses Sepsismodell auf viele Problemstellungen mit Erfolg angewandt worden und hat sich als ein Standard für die Sepsisforschung entwickelt (116, 149, 190).

In der Pathogenese der Sepsis nimmt das Endotoxin eine Schlüsselrolle ein. In mehreren Studien konnte dieser Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien im Blut von Patienten festgestellt werden. Deventer et al. wiesen schon 1988 Endotoxine bei febrilen Patienten nach. Die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Toxinnachweis sowie die Sensitivität und Spezifität lagen bei 20, 79 und 96 Prozent (197). Ihre Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass bei Abwesenheit von Endotoxinämie das Auftreten einer Septikämie unwahrscheinlich ist und sie einen verlässlichen Indikator für das Auftreten einer gram-negativen Septikämie darstellt. Im Jahr 1991 belegte eine weitere klinische Untersuchung die Wichtigkeit der Toxine. Bei 43 von 100 Patienten mit septischem Schock konnten Danner und Mitarbeiter Endotoxin nachweisen (35). Sie schlussfolgerten, dass Endotoxinämie regelmäßig bei septischem Schock zugegen ist und assoziiert sein kann mit ernsthaften Manifestationsformen der Sepsis, inklusive kardialer Dysfunktion und multiplem Organversagen. Sie stellten Endotoxin als wichtigen Mediator in der Pathogenese der Sepsis heraus.

Des Weiteren sprechen für die Bedeutsamkeit der Toxine für die Sepsispathogenese der Nachweis der Komplementaktivierung, die Freisetzung zahlreicher pro-inflammatorischer Mediatoren sowie die Induktion des Gerinnungssystems während der Sepsis und der Nachweis von Bindungsproteinen für Endotoxine, wie schon in der Einleitung dargestellt.

Im Tierexperiment induzieren Endotoxine ähnliche Pathophysiologien wie die Administration lebender Bakterien (14, 38). Die hämodynamischen Veränderungen sind vor allem in Bezug auf die Intensität der Reaktion und den zeitlichen Ablauf divergent. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die notwendige Freisetzung der pathogenen Bakterienbestandteile und Toxine einen längeren Zeitraum benötigt.

Vorteile des Endotoxins liegen vor allem in der einfacheren Handhabung. Es liegt bereits in der zu verabreichenden Form vor und kann genauestens dosiert werden, während lebenden Bakterien erst angezchtet und aufbereitet werden müssen. Die Dosierung kann in den meisten Fällen nur retrospektiv genauesten quantifiziert werden, was die Reproduzierbarkeit der Experimente einschränkt (54, 149). Aus diesem Grund hat sich die Verwendung von bakteriellen Lipopolysacchariden in vielen tierexperimentellen Modellen durchgesetzt.

Bei Tierversuchsmodellen für die Sepsis werden unterschiedliche Spezies verwandt. Nagetiere, wie schon oben erwähnt, werden unter ökonomischen Aspekten vor allem für Studien mit großen Fallzahlen verwendet. Sie eignen sich durch Mutationslinien zur Untersuchung immunologischer Phänomene. Größere Säugetiere wie Schafe, Schweine oder Hunde werden wegen der besseren Voraussetzungen für invasives Monitoring und die Möglichkeit für mehrmalige Probenentnahmen wegen größeren Blutvolumens bevorzugt (149). Man muss bei der Wahl der Spezies berücksichtigen, dass sie unterschiedliche

Toleranz gegenüber Endotoxin besitzen und sich die pathophysiologischen Reaktionen unterscheiden können. Primaten, Mäuse und Ratten benötigen hohe Dosen an Lipopolysacchariden (149). Das Schwein eignet sich als Modelltier der humanen Sepsis (96), reagiert jedoch ohne das im Menschen beobachtete erhöhte Herzzeitvolumen und ist weniger sensitiv gegenüber den Zellwandbestandteilen (149). Im Gegensatz dazu ist das Schaf empfindlich für Dosierungen (190), die auch beim Menschen in Experimenten eingesetzt werden (178). In dieser Arbeit wurde das Schaf gewählt, da neben den schon oben erwähnten Vorteilen bezüglich des Schädel-Hirn-Traumas die beim Patienten nachgewiesenen Konzentrationen an Endotoxinen vergleichbar sind (33).

5.2.3 Die Kombination von Schädel-Hirn-Trauma und Sepsis

In mehreren Studien ist festgestellt worden, dass ein Schädel-Hirn-Trauma von einer systemischen Inflammation begleitet werden kann, was den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen kann (5). Zusätzlich wird regelmäßig eine systemische Entzündungsantwort im Kontext von großen Gewebsverletzungen nach ausgedehntem Trauma (5, 124) oder auch sekundär im Rahmen von Infektionen (48) gefunden. Laut Piek und Mitarbeitern tritt eine Septikämie bei rund zehn Prozent der Patienten nach einem Schädel-Hirn-Trauma auf (139). Quattrochi et al. fanden heraus, dass die zelluläre Immunabwehr bereits Stunden nach dem Trauma herabgesetzt ist, was seinerseits wieder zu einer Häufung von Infektionen führt (146). Insgesamt scheint ein Verlust der Homöostase zwischen Pro- und Antiinflammation zu Sekundärkomplikationen wie SIRS, Sepsis oder Multiorgan-versagen zu führen (129, 158).

Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen können Bakterien und/oder Endotoxine die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel Interleukinen (Il-1, Il-6) oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) triggern. Diese Antwort führt typischerweise zu einer systemischen Vasodilatation (70, 178). Verantwortlich hierfür ist unter anderem die Produktion von Stickstoffmonoxid (136). Zusätzlich aktiviert die Entzündung auch die Gerinnungskaskade und es kommt zur kapillären Hyperpermeabilität mit konsekutivem Gewebsödem.

In der vorausgehenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Endotoxinämie im Schafmodell neben einer systemischen auch zu einer zerebralen Vasodilatation bei einem begleitenden Schädel-Hirn-Trauma führt. Sie war verbunden mit einer Abnahme des zerebrovaskulären Widerstandes mit konsekutiver Hyperperfusion des Gehirns bei gleichzeitiger Abkopplung vom

zerebralen Metabolismus (176). In dieser Arbeit werden die Auswirkungen verschiedener Managementstrategien für die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks in Kontext des systemischen Inflammation und des Schädel-Hirn-Traumas untersucht.

5.2.4 Durchführung der Anästhesie

Die Anästhesie wurde mit kontinuierlicher Infusion von Ketamin in Kombination mit Diazepam durchgeführt, um kardiovaskuläre Stabilität zu gewährleisten (176). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ketamin die Glutamat-abhängige Neurotoxizität über die Blockade von NMDA-Rezeptoren beeinflusst (1) oder zerebralen Blutfluss bzw. den intrakraniellen Druck verändert (siehe auch zerebrale Zirkulation). Statler et. al konnten unter Ketaminnarkose eine erhöhte Neurotoxizität bei Ratten nach Schädel-Hirn-Trauma nachweisen (171). Diazepam zeigt bei Ratten einen neuroprotektiven Effekt, der vermutlich auf die agonistische GABA-erge Wirkung zurückzuführen ist (171). Generell können solche Einflüsse auf die Versuchsergebnisse nicht ausgeschlossen werden, da keine nicht-anästhesierten Tiere in das Versuchsprotokoll aufgenommen wurden. Allerdings zeigte die Kontrollgruppe in der vorherigen Studie keine Veränderungen des ICP oder des CBF nach Narkoseeinleitung mit Ketamin (176). Ähnliche Ergebnisse erzielten sowohl Pfenninger et al. (138) als auch Bourgoin (17) in experimentellen und klinischen Studien. Sie fanden heraus, dass eine Zunahme des intrakraniellen Drucks und des zerebralen Blutflusses durch künstliche Beatmung und zusätzliche Benzodiazepingabe beherrscht werden können.

5.2.5 Dateninterpretation

Bei der hier durchgeführten Studie müssen verschiedene Überlegungen bezüglich der Dateninterpretation in Betracht bezogen werden. Die Untersuchung der Auswirkungen der Sepsis auf das Gehirn erfolgte in einer sehr frühen Phase nach dem Schädel-Hirn-Trauma. Es ist nachgewiesen, dass nach einem Trauma klinische Zeichen einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) als Folge von verschiedenen Verletzungen bei einer Vielzahl von Patienten auftreten können (124). Diese zeigen sich aber im Gegensatz zu dem in unserem Experiment gewählten Zeitpunkt später.

Des Weiteren können die intrakraniellen Drücke zwischen den einzelnen Tieren variieren, welches zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass bei diesem Modell unterschiedliche Verletzungen durch den großen Freiheitsgrad bei der Kopfbewegung entstehen können und somit die exakte Reproduzierbarkeit im Gegensatz zu anderen Modellen vermindert ist (22). Vor allem die Unterschiede in der Ausdehnung der Blutung sowie des umgebenden Ödems spielen hierbei eine entscheidende Rolle (177). Durch die nur kleine Anzahl an Tieren, die untersucht wurden, könnten die Veränderungen des intrakraniellen Drucks über die Zeit durch die hohe Variabilität der Daten misinterpretiert werden, was man als potentiellen Nachteil dieses Modells ansehen kann.

5.2.6 Einflüsse von Hydroxyethylstärke auf das Studienprotokoll

Durch die Infusion von Hydroxyethylstärke (Voluven®) in der HES-Gruppe kam es unweigerlich zur Hämodilution, welche den zerebralen Blutfluss durch die Verminderung der Blutviskosität veränderte (177). Um diese Veränderungen des Hämatokrits zwischen den Gruppen zu kompensieren, wurden Paare gebildet, indem jeweils ein Tier aus der NE- und HES-Gruppe annähernd gleichen Gewichts und gleichen Blutvolumens zugeordnet wurden.

Durch eine Blutentnahme und isovolämische Hämodilution mit Hydroxyethylstärke bei den Tieren in der NE-Gruppe erzielte man den gleichen Hämatokrit wie im zugehörigen Tier der HE-Gruppe und damit eine entsprechende Blutviskosität. Trotzdem war die infundierte Menge an Hydroxyethylstärke in der NE-Gruppe geringer.

Pharmakologische Interaktionen von Hydroxyethylstärke können zudem nicht vollständig außer Acht gelassen werden. In mehreren Studien wurden antiinflammatorische Effekte des Plasmaexpanders aufgezeigt. Tian et. al. wiesen für die pulmonale Zirkulation bei mit Endotoxin behandelten Ratten antiinflammatorische Einflüsse nach (184). Die gleiche Beobachtung machten Lv und Zhou für die Entzündungsreaktion innerhalb der Darmmukosa (101). Da in der vorliegenden Arbeit die Infusion der Hydroxyethylstärke aber erst acht Stunden nach Induktion der systemischen Inflammation begonnen wurde, können diese Effekte weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die HES-Lösung enthält allerdings 154 mmol Natrium pro Liter. Dieses könnte einen Einfluss auf den transkapillären Flüssigkeitstransport haben (167). Sowohl Simma als auch Huang und Kollegen konnten bei Erwachsenen und Kindern den positiven Einsatz von hypertoner Kochsalzlösung mit konsekutiver ICP-Abnahme und Anstieg des zerebralen Perfusionsdrucks berichten (74, 167). Wir können deshalb nicht generell ausschließen, dass auch das Flüssigkeitsmanagement einen Einfluss auf den intrakraniellen Druck gehabt hat.

Trotz dieser Einschränkungen war das Protokoll für die Durchführung der Studie und den Vergleich der beiden Gruppen unabdingbar.

5.3 Zerebrale Zirkulation

Wie in der vorherigen Studie von Stubbe et al. gezeigt werden konnte, kann eine systemische Inflammation durch Endotoxine im Schaf zur zerebralen Vasodilatation mit Anstieg des Blutflusses in der Arteria carotis communis führen, obwohl im systemischen Kreislauf eine Hypotension vorherrscht (176). Booke et al. veröffentlichten 2003 eine Studie, in der die Anhebung des arteriellen Mitteldrucks mit Noradrenalin zu keiner Veränderung des zerebralen Blutflusses bei Schafen führte (15). Bei dieser Studie muss man berücksichtigen, dass die Tiere bei vollem Bewusstsein waren und kein Schädel-Hirn-Trauma erhielten, was hingegen bei Stubbe et al. zu einer vasoregulativen Störung mit den entsprechenden Ergebnissen beigetragen haben kann.

5.3.1 *Der Einfluss von Noradrenalin*

Durch die Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks auf 60-70 mm Hg sowohl durch Hydroxyethylstärke als auch Noradrenalin kam es zu einer weiteren Zunahme des intrakarotiden Blutflusses. Johnston et al. erreichten in einer klinischen PET-Scan-Studie einen signifikanten Anstieg des zerebralen Blutflusses durch Noradrenalin bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, indem sie den zerebralen Perfusionsdruck um 20 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert anhoben (81). Über dasselbe Phänomen berichteten Coles und Mitarbeiter in einer an zwanzig Patienten durchgeführten klinischen Studie (27) sowie Steiner et al. (173). Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Kimmerly und Mitarbeitern, die an gesunden Probanden bei Applikation von Noradrenalin keine Zunahme des zerebralen Blutflusses verzeichneten, aber darauf hinwiesen, dass ihre Ergebnisse nur mit Einschränkung auf Patienten mit intrakraniellen Pathologien angewendet werden können (88).

Bei tierexperimentellen Studien sind die Ergebnisse gegensätzlich: Bei Ratten ließ sich durch Noradrenalin nach einem Schädel-Hirn-Trauma ein Anstieg des zerebralen Blutflusses verzeichnen (93). An nicht-septischen Schafen konnte durch die Infusion von Dopamin ein Zuwachs des zerebralen Blutflusses erreicht werden, was bei Noradrenalin und Adrenalin ausblieb (127). Edvinsson et al. dagegen berichteten über eine Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses durch Noradrenalin und Adrenalin bei gesunden Ratten (45).

Diese Diskrepanz zu unseren Daten könnte durch folgenden Mechanismus bedingt sein: Während der Sepsis kommt es zu einer extremen Vasoplegie, die höchstwahrscheinlich durch eine induzierbare Form der NO-Synthese hervorgerufen wird (2, 67, 136). Setzt sie den α -adrenergen Effekt des Noradrenalins außer Kraft, resultiert daraus ein Überwiegen der β -adrenergen Effekte. Die daraus entstehende Inotropie könnte eine Zunahme des zerebralen Blutflusses bedingen. Unterstützt wird diese Annahme davon, dass der normalerweise auftretende Anstieg des systemischen vaskulären Widerstands in der NE-Gruppe ausblieb (177). Der steigende zerebrale Blutfluss wäre in diesem Fall primär auf den Anstieg der Herzauswurfleistung zurückzuführen. Die globale zerebrale Autoregulation, die sich in unserem Modell als intakt erwies (176), sollte dann den zerebralen Blutfluss mitbestimmen (177).

Als eine andere mögliche Erklärung für den Anstieg des zerebralen Blutflusses unter Noradrenalin kann folgende Theorie von Kroppenstedt et al. herangezogen werden (93): Noradrenalin führt zur Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren wie Stickstoffmonoxid. Durch die erhöhte Glutamat-Freisetzung wird dieses vermehrt produziert (56). Zudem entsteht durch vermehrte neuronale Aktivität ein anhaltender Anstieg von cGMP (78), welches seinerseits zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur mit Vasodilatation und verstärkter Perfusion führt (93, 135). Zusätzlich können die Katecholamine auch

durch das Abfangen von freien Radikalen eine Vasodilatation begünstigen (130), da diese die Inaktivierung von Stickstoffmonoxid beschleunigen (90).

5.3.2 *Der Einfluss von Ketanest und Diazepam*

Des Weiteren muss in Erwägung gezogen werden, dass die Analgosedierung einen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss gehabt hat. Unter Isoflorannarkose konnten Strebel et al. einen Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media nach Gabe von Noradrenalin verzeichnen, nicht jedoch unter Propofolgabe (175). Die Sedierung in der vorliegenden Arbeit wurde wie schon oben erwähnt mit Ketamin und Diazepam durchgeführt. Der Einfluss von Ketamin auf den zerebralen Blutfluss ist in der Vergangenheit kontrovers diskutiert worden. Im Jahr 1972 fanden Takeshita und Mitarbeiter heraus, dass Ketamin in Kombination mit Lachgas den zerebralen Blutfluss auch unter kontrollierter Beatmung im Patienten erhöht (181). An freiwilligen Probanden führte Ketamin in subanästhetischen Dosen zu einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (95). Als einen der Hauptfaktoren für den Anstieg des zerebralen Blutflusses wurde bei spontan atmenden Probanden der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) vermutet (181). Im Gegensatz hierzu steht eine Untersuchung von Freo et al., die durch Ketamingabe bei Ratten eine Herabsetzung des Gehirnmetabolismus fanden, was sich in einer Verminderung des regionalen zerebralen Blutflusses äußerte (55). In normoventilierten Schweinen konnte durch intravenöse Ketamin-Gabe der zerebrale Blutfluss um ein Drittel gesenkt werden (9). Bei Ziegen zeigte sich unter Spontanatmung eine Zunahme des zerebralen Blutflusses, bei normokapnischer Ventilation stieg er jedoch nicht an (164). Die Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen von Ketamin auf die zerebrale Zirkulation sind also kontrovers. Die zusätzlich verabreichten Anästhetika sowie die

Bewusstseinslage, intrakranielle Pathologien und die maschinelle Beatmung scheinen eine entscheidende Rolle auf die intrakraniellen Veränderungen zu haben. Auch der Säure-Base-Haushalt scheint einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auszuüben (134). Nichts desto trotz scheint Ketamin in Verbindung mit GABA-Agonisten und unter mechanischer Ventilation eine gute Alternative für die Sedierung von Patienten mit neurologischen Ausfällen zu sein, da es den intrakraniellen Druck nicht anhebt und den zerebralen Perfusionsdruck aufrecht erhält durch Vermeidung einer peripheren Hypotension (69). In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb auch zur Gewährleistung der hämodynamischen Stabilität die Narkose mit Diazepam und Ketamin durchgeführt.

5.3.3 *Der Einfluss der Hämodilution*

Bezüglich des zerebralen Blutflusses müssen noch folgende Überlegungen in Betracht gezogen werden. Volumenexpansion mit kristalloiden Lösungen führt in gesunden Ratten nicht zu einer Veränderung des zerebralen Blutflusses, wohl aber zu einer Veränderung des Herzminutenvolumens (186). Dies steht im Gegensatz zu der in der HES-Gruppe beobachteten Zunahme des intrakarotiden Blutflusses. Ursache hierfür könnte die Veränderung der zerebralen Vasoregulation durch die systemische Inflammation sein (177), da dieselben Mechanismen, die zur Vasoplegie bei der Sepsis führen, eine mehr oder weniger passive Veränderung der Hirngefäße hervorrufen, wenn das Herzminutenvolumen erhöht wird (177). Allerdings können wir nicht komplett ausschließen, dass die Steigerung der Gehirndurchblutung in beiden Gruppen nicht doch auch durch die Hämodilution verursacht worden ist (46).

Bei der Gabe von Hydroxyethylstärke führt dies sowohl bei Studien am Menschen als auch an Tieren zur Hämodilution und damit zu einer Zunahme der Gehirndurchblutung (19, 72, 108, 125, 132, 185, 188, 198). Die Unterschiede in der Makro- und Mikrozirkulation verändert die Sauerstofftransportkapazität. Kompensatorisch, um Sauerstoffdefiziten vorzubeugen, treten verschiedene Kompensationsmechanismen in Kraft:

1. Anstieg des Herzzeitvolumens bzw. eine Umverteilung des Blutvolumens,
2. Zunahme des venösen Rückstroms zum Herzen („Preload“),
3. Abnahme des totalen peripheren und insbesondere des regionalen vaskulären Widerstandes,
4. Zunahme der Sauerstoffextraktion der Gewebe,

5. Anstieg der regionalen Gewebedurchblutung durch Kapillarrekutierung mit Abnahme der minder- bzw. nicht durchbluteten Kapillaren und
6. Beeinflussung der rheologischen Parameter (125).

Dieses führt im Vergleich zur Normovolämie zu einer Erhöhung des makro- und mikrozirkulatorischen Blutflusses, damit zu einer Verbesserung der Oxygenierung bei erhöhtem Sauerstoffangebot (125).

Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen werden als Ursache für die CBF-Zunahme unter Hämodilution zwei Möglichkeiten diskutiert. Zum einen hat der Hämatokrit selbst einen entscheidenden Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften - Abnahme der Blutviskosität und damit Zunahme der Fließgeschwindigkeit des Blutes (125, 132). Zum anderen geht der Anstieg der Hirndurchblutung aber nicht unbedingt einher mit einer Erhöhung der Sauerstoffversorgung, da vor allem in ischämischen Organbezirken, besonders im Gehirn, die Hämodilution nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt (72, 125, 206). Die hierbei auftretende Abnahme des arteriellen Sauerstoffgehalts könnte eine autoregulatorische Antwort hervorrufen, um mit dem kompensativ erhöhtem Blutfluss die Minderversorgung abzufangen (19).

Bezüglich dieser zwei Kompensationsmechanismen (Abnahme des Sauerstoffgehalts versus Verbesserung der rheologischen Parameter) wird kontrovers diskutiert, welcher den Hauptanteil trägt. Studien haben die Effekte von Hämodilution und Hypoxämie verglichen, die eine gleiche Abnahme im Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes erzielen sollten. Jones et al. (82) und Korosue und Heros (91) fanden eine ähnliche Zunahme des Blutflusses im Gehirn bei Hypoxämie und Hämodilution und schlussfolgerten, dass der arterielle Sauerstoffgehalt in beiden Fällen die Einflussvariable sei. Hudak und

Mitarbeiter (75) reduzierten den Hämatokrit auf zunächst zwanzig Prozent, um ihn dann wieder auf vierzig Prozent ansteigen zu lassen durch die Infusion von methämoglobinhaltigen Erythrozyten. Der zerebrale Blutfluss stieg unter der Infusion an, kam aber nach Ende nicht auf den Ausgangswert zurück. Daraus schlossen sie, dass sowohl die Viskosität als auch der arterielle Sauerstoffgehalt einen Einfluss haben. In einer weiteren Studie von Todd et al. (187) stellte man fest, dass der zerebrale Blutfluss bei Tieren mit Hämodilution geringer war als bei hypoxischen Tieren bei vergleichbarem Sauerstoffgehalt des Blutes. Die zerebrale Sauerstoffversorgung wurde während der Hypoxie aufrechterhalten, sank aber rapide unter Hämodilution. Die Sauerstoffextraktionsfraktion im Gehirn und der venöse Sauerstoffpartialdruck waren bei hämodilutionierten Tieren höher. Daraus schlussfolgerte man, dass der Gewebssauerstoffgehalt eher als der arterielle Sauerstoffgehalt der dominierende Faktor für die Bestimmung des zerebralen Blutflusses auf Reduktionen des Hämatokrits oder des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sei. Bei dieser Hypothese ist die Blutviskosität nicht die primäre Determinante der zerebralen Blutflussveränderung durch die Hämodilution im normalen Gehirn. Der Einfluss der Hämodilution auf die intrakranielle Durchblutung wird kontrovers diskutiert, und daher können alle hier erwähnten Mechanismen einen Einfluss auf die Erhöhung des zerebralen Blutflusses gehabt haben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Messergebnisse dadurch beeinflusst worden sind.

5.3.4 Der Einfluss der Messparametererhebung

Auch eine Abweichung der Messparameter durch die Messmethoden muss in Betracht gezogen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde eine ultraschallgestützte Erfassung des intrakarotiden Blutflusses verwandt, bei der

unter normalen Bedingungen die Blutmengen, die durch die Arteria carotis interna fließen, exzellent mit dem zerebralen Blutfluss korrelieren (111). Die zusätzliche Kombination der Ultraschall-Flow-Messung mit den Mikrosphären ermöglicht es, sowohl die dynamischen Veränderungen während des Messzeitraums als auch die regionalen Unterschiede der Hirndurchblutung zu verschiedenen Messzeitpunkten zu erfassen. Die hier verwandte Methode wurde allerdings an Ferkeln (111) etabliert, womit nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden kann, dass Unterschiede bei Schafen bestehen. Dunnihoo und Quilligan konnten in ihrer Studie an Schafföten keine signifikante Korrelation zwischen dem Blutfluss in der Arteria carotis communis und dem zerebralen Blutfluss feststellen (44).

Andererseits gelangt das Blut aus der Arteria carotis communis bei einigen Säugetierarten (Schafe, Ochsen, Ziegen oder Katzen) fast vollständig in die Arteria carotis externa und von dort aus über die Arteria maxillaris in das Gesicht und das Gehirn (7, 34, 110).

Zusätzlich konnte man durch die Ligation und Thrombosierung der extrakraniellen Zirkulation die einseitige reliable Messung des zerebralen Blutflusses bei Ziegen ermöglichen (118). Bei Schafen konnte eine gute Korrelation der Blutflussveränderungen in der Arteria carotis und der zerebralen Zirkulation nachgewiesen werden. Van Bel et al. fanden bei fetalen und perinatalen Lämmern eine Korrelation der beiden Parameter ($r=0.97$, $p < 0.0001$) (193, 194). Über dasselbe Phänomen berichteten Covert und Mitarbeiter (31). In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint die von uns angewandte Messmethode die Rückschlüsse auf die zerebrale Zirkulation zu rechtfertigen.

Allerdings muss bedacht werden, dass der unilateral erfasste Fluss in der Arteria carotis interna gegebenenfalls nur die Durchblutung einer

Großhirnhemisphäre darstellt; es könnte ein Teil des Blutes auch extrakraniellen Geweben zugute kommen (169). Auch kann man nicht komplett ausschließen, dass durch kommunizierende Anastomosen innerhalb des Circulus Willisii eine Umverteilung der Hirndurchblutung stattfindet (44, 169). Durch die Ligatur der extrakraniellen Gefäße wurde versucht, diesen Einfluss auf die Messungen so gering wie möglich zu halten.

5.4 Sauerstoffmetabolismus

Durch die Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks beobachtete man nur in der NE-Gruppe eine signifikante Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) und eine Zunahme der sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung (S_{svO_2}). Wie schon oben erwähnt, führt die Hämodilution mit Hydroxyethylstärke nicht zwingend zu einer verbesserten Oxygenierung des Gehirns (72, 206). Unter Noradrenalin allerdings konnte man einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) beobachten. Dieses deckt sich mit Studien von Kroppenstedt et al., die sowohl unter Dopamin als auch Noradrenalin eine Zunahme der kortikalen Perfusion in einem Rattenmodell feststellten (92, 93). Eine mögliche Erklärung für die Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion bei Zunahme der S_{svO_2} könnte eine Optimierung des Sauerstoffangebots für das Hirngewebe in der NE-Gruppe sein, weil eine Abnahme der metabolischen Sauerstoffrate ($CMRO_2$) während der Noradrenalininfusion nicht mit einer Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses einherginge, aber mit einer erhöhten sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung zu vereinbaren wäre (177).

Die Daten bezüglich des regionalen Blutflusses in der NE-Gruppe können aber, wie schon erwähnt, nur eingeschränkt verwertet werden, da nur Messwerte für drei Schafe vorhanden sind und man deshalb eine Missinterpretation durch eine zu große Datenvariabilität nicht ausschließen kann.

Der Anstieg des zentralen Venendrucks durch die hypervolämische Hämodilution mit Hydroxyethylstärke kann zudem einen Einfluss auf das zerebrale Blutvolumen gehabt haben. In einer Studie an Ratten ohne Schädel-Hirn-Trauma konnten Todd und Mitarbeiter nachweisen, dass der zerebrale Blutfluss durch die Volumenexpansion nicht zunimmt. Allerdings resultierte hier eine Erhöhung des Herzzeitvolumens. Das zerebrale Blutvolumen nahm

proportional zum zentralvenösen Druck zu, was die Autoren auf eine passive venöse Gefäßerweiterung zurückführten (186). Die daraus entstehende Stauung könnte einen Einfluss auf die Mikrozirkulation gehabt haben, was den geringeren zerebralen Blutfluss in der HE-Gruppe erklären könnte. Der Rückstau könnte zu einem Anstieg des intrakraniellen Druck führen. Zwischen 10h und 13h ließ sich in der HES-Gruppe ein prozentualer Anstieg desselben vermerken. In der NE-Gruppe blieb er aus, und nach 13h war keine Differenz mehr eruierbar. Dieses deckt sich mit der Beobachtung von Ramming et al., die bei Schweinen durch kristalloide Infusion eine Verringerung der intrakraniellen Compliance mit konsekutiver intrakranieller Druckzunahme verzeichneten (147).

Die Optimierung der globalen zerebralen Versorgung mit Sauerstoff, die man in der NE-Gruppe verzeichnete, konnte nicht in Verbindung gebracht werden mit einer signifikanten Verbesserung der lokalen Gewebeoxygenierung. Der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe (P_{brO_2}) stieg von $12.3 \pm 6,4$ mm Hg (10h) auf 15.2 ± 5.4 mm Hg (13h). Dies könnte bedingt sein durch den schon vorher erwähnten Nachteil des Modells, das nur eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Verletzungsmuster ermöglicht. Die Verletzungen mögen unterschiedlich verteilt gewesen sein, weshalb die lokalen Messwerte für den Sauerstoffgewebspartialdruck nicht genau die regionalen bzw. globalen Veränderungen der Sauerstoffversorgung reflektiert haben könnten.

Allerdings kann die Optimierung des regionalen zerebralen Blutflusses als mögliche Ursache für die leichte Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks im Gehirn in der NE-Gruppe in Erwägung gezogen werden, da in einigen Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen dem zerebralen Blutfluss

und der Gewebesauerstoffsättigung festgestellt werden konnte. Bei Doppenberg et al. konnte man bei Operationen an intrakraniellen Aneurysmen durch Clipping von Gefäßen eine Verminderung des zerebralen Blutflusses feststellen, die mit einer Verminderung des Gewebesauerstoffangebots einherging (42). Über ähnliche Ergebnisse berichten Kett-White und Mitarbeiter (86), wenn der arterielle Mitteldruck unter 70 mm Hg bei ähnlichen Operationen sank. In einem Schweinemodell ohne Schädel-Hirn-Trauma konnte derselbe Effekt nachgewiesen werden (155).

Bei Untersuchungen mit Schädel-Hirn-Trauma liegen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von CBF und Gewebesauerstoffgehalt des Gehirns vor. Menzel sowie Doppenberg und Kollegen konnten bei Bestimmung des CBF mit Xenon-CT Scans in einer festgelegten Region um eine Paratrend-Messsonde zur Bestimmung des P_{tiO_2} eine Korrelation der beiden Parameter bei Patienten feststellen (43, 115). Dies steht im Gegensatz zu Johnston et al., die in ihrer Studie keine Korrelation zwischen dem CBF und dem P_{tiO_2} fanden (81). Auch bei Gupta und Kollegen erwies sich diese als nicht statistisch signifikant bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (64). Als Ursache für diese Unstimmigkeiten nennen Johnston et al. unter anderem verschieden hohe zerebrale Blutflüsse sowie unterschiedliche Messsonden für die Erfassung des Sauerstoffpartialdrucks im Gehirn (81). Sie folgerten, dass wenn bei einigen Patienten ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern vorliegen könnte, die unterschiedlichen Verletzungsmuster sowie die verschiedenen Grade an metabolischer Suppression, des Hirnödems oder der mitochondrialen Schädigung es erschweren könnten, diesen Zusammenhang zu demonstrieren (81). Dies könnte auch in der vorliegenden Arbeit der Fall sein, da die Verletzungsmuster zwischen den einzelnen Tieren variierten.

Zum anderen sollte man die Physiologie bei dieser Beobachtung berücksichtigen. Der P_{tiO_2} stellt den Partialdruck des Sauerstoffs im extrazellulären Raum des Gehirns da. Er sollte damit im Equilibrium stehen mit dem endkapillären oder venösen Sauerstoff, was bei gesunden Menschen normalerweise zutrifft (114). Die normale metabolische Aktivität des Gehirns wird dann über Erhöhung der Sauerstoffextraktionsfraktion bei Verringerung des zerebralen Blutflusses kompensiert. Ist dieses ausgeschöpft, kann die zerebrale metabolische Sauerstoffrate nicht aufrechterhalten werden, was zu einer neurologischen Beeinträchtigung führen kann (207). Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass die Erhöhung der Sauerstoffextraktion zu einer Verminderung des Gewebssauerstoffpartialdrucks führen müsste. Bei Johnston et al. kam es durch die CPP-Intervention zum Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe und des zerebralen Blutflusses mit einer signifikanten Reduktion der Sauerstoffextraktion (81). In der vorliegenden Arbeit kam es auch zu einer Abnahme der Sauerstoffextraktion, die einherging mit einer Erhöhung der sinusoid-venösen Sauerstoffsättigung und des Gewebssauerstoffpartialdrucks. Begründet sein könnte diese Datenlage durch folgenden Mechanismus: Normalerweise befinden sich die Zellen nur ein paar Mikrometer von der Kapillare entfernt, sodass nur eine geringe Distanz durch Diffusion überwunden werden muss (159). Das Volumen, in dem die Sauerstoffelektrode misst, ist höchstwahrscheinlich nur wenige Kubikmillimeter groß (64). Daher misst die Sonde nur einen Durchschnittswert des Kapillarnetzes. In diesem kann es stellenweise zu mikrovaskulärem Kollaps kommen, der zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke des Sauerstoffs führt (114). Johnston et al. stellten hier die Theorie auf, dass auf Grund dieser Veränderungen die Kapillaren, die nicht kollabiert sind, nicht mehr Sauerstoff an das Gewebe abgeben können, während die kollabierten nicht zur Perfusion zur Verfügung

stehen und somit die Diffusionsstrecken für den Sauerstoff zu lang werden (81). Das zusätzliche perivaskuläre Ödem verschlimmert diese Situation. Daraus resultiert, dass der Gewebssauerstoffpartialdruck insgesamt gering ist, während die Sauerstoffextraktionsfraktion und der endkapilläre Sauerstoff im Normbereich liegen, wodurch ein Diffusionsgradient zwischen dem Gewebe und dem Kapillarbett entsteht. Durch die Veränderung des zerebralen Perfusionsdrucks kommt es dann zu verschiedenen Veränderungen. Zum einen können kollabierte Kapillaren wieder rekrutiert werden und somit den zerebralen Blutfluss erhöhen, was wiederum in einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung mündet. Hierdurch nimmt der Diffusionsgradient zwischen Gewebe und Kapillarbett ab, was letztendlich zu einer Abnahme der Sauerstoffextraktionsfraktion sowie einer Zunahme des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe führt, wie in ihrer Studie (81) und auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet.

In anderen Studien erreichte man durch eine Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks eine Verbesserung der lokalen Sauerstoffversorgung. Hierüber berichten Stochetti und Kollegen (174) sowie Meixensberger et al. (112), die jeweils durch die Erhöhung des CPP eine Verbesserung des Gewebesauerstoffpartialdrucks feststellten. Stochetti und Kollegen fanden zusätzlich eine positive Korrelation zwischen der zerebralen Perfusion und der lokalen Gewebeoxygenierung (174). Eine weitere mögliche Erklärung für die geringe Zunahme der Gewebeoxygenierung in der vorliegenden Arbeit könnte sein, dass neben der oben genannten inadäquaten Platzierung der Sonde ab einem bestimmten Schwellenwert die Erhöhung der zerebralen Durchblutung keinen weiteren Einfluss auf die lokale Gewebeoxygenierung hat. Kiening et al. untersuchten im Jahr 1997 den Einfluss verschiedener Therapiemodalitäten auf den Gewebesauerstoffpartialdruck. Sie kamen zu dem Erkenntnis, dass eine

Verbesserung des CPP bis auf Werte über 60 mm Hg zu einer Optimierung des Sauerstoffangebots führen. Bei jeder weiteren Erhöhung resultierte keine Zunahme der Gewebeoxygenierung (87). Da in der vorliegenden Arbeit ein CPP von 70 mm Hg angestrebt wurde, könnte der Schwellenwert überschritten worden sein, worin keine weitere Verbesserung der Sauerstoffversorgung resultiert.

Zu den Glucosekonzentrationen lässt sich folgendes vermerken: Sie verhielten sich kontrovers. In der HES-Gruppe traten höhere Werte auf als in der NE-Gruppe zwei Stunden nach dem Schädel-Hirn-Trauma. Nach 10 bzw. 13 Stunden zeigten sich verringerte Werte. Dieser Unterschied erwies sich nicht als statistisch signifikant. Hyperglykämie wirkt sich negativ auf das Outcome nach einem Schädel-Hirn-Trauma aus (113). Trotzdem erklären diese geringen Unterschiede nicht die Differenzen beim regionalen zerebralen Blutfluss und dem Sauerstoffmetabolismus zwischen den beiden Versuchsgruppen.

5.5 Systemische Zirkulation

Durch die Infusion des Endotoxins konnte nach zehn Stunden eine eindeutige Abnahme des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des systemischen Gefäßwiderstandes (SVRI) vermerkt werden. Kompensatorisch stieg der Herzindex an. Das hier beschriebene Phänomen entspricht der hyperdynamen Phase der Sepsis. Es ist schon in vielen Studien nach Applikation von Endotoxin beschrieben worden. Sowohl beim Menschen (178) als auch bei Schafen (70, 190) kann dieses die typischen hämodynamischen Veränderungen hervorrufen, die dem klinischen Bild der Sepsis entsprechen (33). Auch beim Menschen gehört die Endotoxinämie zu den charakteristischen Befunden beim

septischen Schock (35). Sie gilt bis dato als ein klinisch relevantes Modell auch im Schaf (14).

5.6 Beurteilung der zugrunde liegenden Therapiestrategien

Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass die artifizielle CPP-Erhöhung das Outcome von Schädel-Hirn-Trauma-Patienten nicht optimiert (18). Während man in früheren Arbeiten z. B. von Rosner et al. annahm, dass eine Verbesserung der zerebralen Perfusion das Outcome im Vergleich zur Traumatic Coma Data Bank verbesserte (152), ergab eine weiterführende Analyse der Studie, dass die Vorteile nicht haltbar waren, wenn man die Unterschiede der Populationen mit berücksichtigte (25). Bei Robertson et al. gab es bei Vergleich von ICP- (Ziel CPP > 50 mm Hg) versus CPP-gestützter Therapie (CPP > 70 mm Hg) keinen Therapievorteil bezüglich des Outcome, aber eine fünffach erhöhte Rate an ARDS (151). In der CPP-Gruppe kam es seltener zur Abnahme der jugular-venösen Sauerstoffsättigung, was aber eher bedingt war durch weniger Hyperventilation in dieser Gruppe. In der international durchgeführten, doppelblinden, multizentrischen Selfotel-Studie konnte der Nachweis erbracht werden, dass ein CPP über 60 mm Hg keine Optimierung des Outcomes ergab (83).

Man sollte auch die systemischen Auswirkungen bei der Wahl des Therapieregimes bedenken. Die Hämodilution mit Kolloiden kann sich negativ auf den Flüssigkeitshaushalt auswirken, da eine massive Volumenüberladung zur konsekutiven Verschlechterung eines ARDS oder einer Sepsis führen kann. Ein Multiorganversagen kann die Folge sein. Dasselbe gilt für den Einsatz von Vasopressoren, da diese eine massive Vasokonstriktion mit Minderdurchblutung einzelner Organareale verursachen können. Auch diese

kann zum Beispiel durch Darmischämien in einer Sepsis mit Multiorganversagen münden. Diese Begleiterkrankungen sollten auf jeden Fall verhindert werden, wenn sie nicht sowieso schon zusätzlich zum Schädel-Hirn-Trauma aufgetreten sind, da sie das Outcome massiv verschlechtern. Bei Contant et al. fand sich wie oben erwähnt eine massive Verschlechterung eines ARDS bei CPP- versus ICP-gesteuerter Therapie (30, 151). Das ARDS-Risiko war fünffach erhöht in der CPP-Kohorte. Zusätzlich musste häufiger Epinephrin und Dopamin gegeben werden. Patienten mit ARDS hatten einen höheren intrakraniellen Druck und benötigten mehr drucksenkende Therapie. Neben einer zweieinhalb erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen refraktären intrakraniellen Hypertonus war im Follow-Up häufiger ein vegetativer Status und eine Zunahme der Mortalität zu verzeichnen.

Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass eine CPP-gesteuerte Therapie nachteilig sein kann für gewisse Patientenkollektive. Bei Howell et al. etwa zeigte die Analyse zweier prospektiver Datensätze einer CPP- und ICP-gestützten Therapieform, dass sich der zerebrale Perfusionsdruck zwar als ein entscheidender Messparameter in Bezug auf die Therapie herausstellte, aber er bei einigen Patienten über 60 mm Hg zu hoch angesetzt war. Das CPP-basierte Therapieregime war vorteilhafter für Patienten mit eher intakter Autoregulation, während sie bei gestörter Autoregulation von einem CPP über 60 mm Hg nicht profitierten (73).

Eine Studie von Cruz und Mitarbeitern aus dem Jahr 1998 zeigte, dass das Monitoring mit CPP und jugular-venöser Sauerstoffsättigung vorteilhafter war als die Therapie nach CPP allein (32). Eingeschlossen wurden Patienten mit diffuser Hirnschwellung im CT bei Aufnahme oder nach Kraniotomie. Die Mortalität betrug in der CPP-Kohorte 30% versus 9% in der jugular-venösen Patientengruppe, wobei man die Demographie und die Verletzungsmuster

berücksichtigte, aber weitere Konfounder – zum Beispiel in Bezug auf die Unterschiede der Therapieregime - außer Acht ließ. Trotzdem lässt die Studie darauf schließen, dass die CPP-gesteuerte Therapie nicht für jedes Patientenkollektiv optimal ist. Die Autoren empfehlen, die Therapie am jeweiligen Patienten individuell zu orientieren.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass es für Patienten individuelle zerebrale Perfusionsdrücke gibt, bei denen sich die Autoregulation bei 60% der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma als stabil erwies (172). Bei Steiner und Mitarbeitern korrelierte gutes Outcome mit der Annäherung an den CPP-Wert, der der Autoregulation entsprach. Besonderen Wert legten sie darauf, dass zu hohe CPP-Werte das Outcome negativ beeinflussen könnten.

In den aktuellen Guidelines der Brain Trauma Foundation wird aus den oben genannten Gründen empfohlen, den CPP nicht mehr über 70 mm Hg anzuheben. Die kritische Ischämieschwelle wird bei circa 50-60 mm Hg angesehen (18). Geht man nach Clifton et al., sollte man den zerebralen Perfusionsdruck circa 10 mm Hg über der kritischen Schwelle halten, um Hypotensionen zu vermeiden (26). Die Brain Trauma Foundation empfiehlt daher einen Zielwert von etwa 60 mm Hg. Darüber hinaus sollten individuelle Faktoren berücksichtigt werden, basierend auf Messungen der zerebralen Oxygenierung sowie der Autoregulation und des individuellen Metabolismus des Patienten. Der routinemäßige Einsatz von Vasopressoren und Volumenexpansion zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks über 70 mm Hg wird nicht mehr empfohlen auf Grund der erhöhten systemischen Komplikationen (18).

6 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Studie konnte zum ersten Mal ein Schädel-Hirn-Trauma mit systemischer Inflammation im chronisch instrumentierten, analgosedierten und künstlich-beatmeten Schaf etabliert und unterschiedliche Therapiestrategien verglichen werden. Die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit können somit wie folgt beantwortet werden:

1. Das Trauma führt zum Anstieg des intrakraniellen Drucks und einer Abnahme des Gewebesauerstoffpartialdrucks. Durch die systemische Inflammation erhöht sich der intrakarotide Blutfluss trotz systemischer Hypotension und CPP-Abnahme.
2. Die CPP-Erhöhung durch HES resultiert in einer Zunahme des intrakarotiden Blutflusses und des intrakraniellen Drucks, ohne den Sauerstoffmetabolismus zu verändern. Durch die Noradrenalingabe steigt der ICBF und die sinus-sinusoid-venöse Sauerstoffkonzentration, die Sauerstoffextraktion sinkt. Davon fast unbeeinflusst bleibt der Sauerstoffpartialdruck im Gehirn. Die Hämodilution modifiziert die rheologischen Parameter des Blutes und kann durch Verminderung der Sauerstoffträger zur Sauerstoffunterversorgung beitragen, obwohl der zerebrale Blutfluss durch die Autoregulation ansteigt.

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Therapiestrategien zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks verglichen. Sowohl die Applikation von Vasopressoren als auch die Hämodilution können eine Steigerung Blutflusses in der Arteria carotis bewirken. Allerdings scheint nur die Therapie mit Noradrenalin das zerebrale Sauerstoffdefizit zu vermindern.

In dieser Arbeit konnte kein eindeutiger Vorteil eines der beiden Therapieregime zur Steigerung des zerebralen Perfusionsdrucks herausgefunden werden. Die mögliche Verbesserung der Oxygenierung durch Noradrenalin könnte ein Gegenstand weiterführender Studien sein. Allerdings sollte man hier die Fallzahl größer wählen und die Reproduzierbarkeit des Schädel-Hirn-Traumas verbessern, um ein einheitlichere Verletzungsmuster zu gewährleisten. Hierdurch könnte der Vorteil dann ggf. als statistisch signifikant in Erscheinung treten. Dieses könnte ein – wenn auch tierexperimenteller – Ansatz für die weitere Differenzierung des Therapieregimes sein.

Für weiterführende Studien wäre interessant, inwieweit der zerebrale Perfusionsdruck wirklich Auswirkungen auf die Sauerstoffversorgung des Gehirns hat. Es sollte untersucht werden, mit welchen Messmethoden die Gewebeoxygenierung genauer quantifiziert werden kann und wo die optimalen Grenzen für den zerebralen Perfusionsdruck liegen, ohne systemische Komplikationen hervorzurufen. Die Zusammenhänge zwischen der kritischen Ischämieschwelle sowie der Autoregulation und der Hirnperfusion könnten Gegenstand weiterer Studie sein; man könnte den genauen Zusammenhang zwischen optimiertem Perfusionsdruck und Monitoring für die Gewebe-oxygenierung und die Autoregulation in weiteren klinischen Studien erfassen, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

7 Literatur

1. Allen JW, Knoblach SM, Faden AI (1999) Combined mechanical trauma and metabolic impairment in vitro induces NMDA receptor-dependent neuronal cell death and caspase-3-dependent apoptosis. *Faseb J* 13(13): 1875-1882
2. Allman KG, Stoddart AP, Young JD (1998) Effect of L-lysine on nitric oxide production in ovine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 81(2): 188-192
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20(6): 864-867
4. Anderson JT et al. (1997) Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short- and long-term effects. *J Trauma* 42(4): 592-600; discussion 600-601
5. Arand M et al. (2001) Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans. *Langenbecks Arch Surg* 386(4): 241-248
6. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH (1994) A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 20(4): 260-267
7. Baldwin BA, Bell FR (1963) The anatomy of the cerebral circulation of the sheep and ox. The dynamic distribution of the blood supplied by the carotid and vertebral arteries to cranial regions. *J Anat* 97: 203-215
8. Berg RD, Wommack E, Deitch EA (1988) Immunosuppression and intestinal bacterial overgrowth synergistically promote bacterial translocation. *Arch Surg* 123(11): 1359-1364

9. Bjorkman S et al. (1992) Ketamine and midazolam decrease cerebral blood flow and consequently their own rate of transport to the brain: an application of mass balance pharmacokinetics with a changing regional blood flow. *J Pharmacokinet Biopharm* 20(6): 637-652
10. Bone RC et al. (1989) Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 17(5): 389-393
11. Bone RC (1991) Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med* 19(7): 973-976
12. Bone RC (1994) Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 154(1): 26-34
13. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24(7): 1125-1128
14. Booke M et al. (1995) Endotoxin versus bacteremia: a comparison focusing on clinical relevance. *Prog Clin Biol Res* 392: 393-403
15. Booke M et al. (2003) Cerebral blood flow is not altered in sheep with *Pseudomonas aeruginosa* sepsis treated with norepinephrine or nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg* 96(4): 1122-1228
16. Bouma GJ, Muizelaar JP (1992) Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 9 Suppl 1: S333-348
17. Bourgoin A et al. (2003) Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 31(3): 711-717
18. Brain Trauma Foundation (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1: S59-64

19. Bruder N et al. (1998) The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. *Anesth Analg* 86(2): 320-324
20. Brun-Buisson C. et al (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama* 274(12): 968-974
21. Büki A et al. (2000) Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. *J Neurosci* 20(8): 2825-2834
22. Cernak I (2005) Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2(3): 410-422
23. Chesnut RM et al. (1993) Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 121-125
24. Chesnut RM et al. (1993) The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34(2): 216-222
25. Chesnut RM (1997) Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma* 42(5 Suppl): S4-9
26. Clifton GL et al. (2002) Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med* 30(4): 739-745
27. Coles JP et al. (2004) Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? *Brain* 127(Pt 11): 2479-2490
28. Colman RW (1989) The role of plasma proteases in septic shock. *N Engl J Med* 320(18): 1207-1209
29. Consensus conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury (1999) Consensus Conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH

Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons With Traumatic Brain Injury. *Jama* 282(10): 974-983

30. Contant CF et al. (2001) Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 95(4): 560-568
31. Covert RF et al. (1996) Prediction of cerebral blood flow in fetal lambs by carotid artery ultrasonic flow transducer. *Reprod Fertil Dev* 8(1): 157-162
32. Cruz J (1998) The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 26(2): 344-351
33. Dal Nogare AR (1991) Septic shock. *Am J Med Sci* 302(1): 50-65
34. Daniel PM, Dawes JDK (1953) Studies of the carotid rete and its associated arteries. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 237: 173-236
35. Danner RL et al. (1991) Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 99(1): 169-175
36. Danton GH, Dietrich WD (2003) Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 62(2): 127-136
37. Dearden NM (1998) Mechanisms and prevention of secondary brain damage during intensive care. *Clin Neuropathol* 17(4): 221-228
38. Dehring DJ et al. (1988) Dose dependent hemodynamic response to live pseudomonas in sheep. *Prog Clin Biol Res* 264: 349-354
39. Dellinger RP et al. (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3): 858-873

40. Demling RH et al. (1986) The pulmonary and systemic response to recurrent endotoxemia in the adult sheep. *Surgery* 100(5): 876-883
41. Dinarello CA (1991) The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 163(6): 1177-1184
42. Doppenberg EM et al. (1997) Intraoperative monitoring of substrate delivery during aneurysm and hematoma surgery: initial experience in 16 patients. *J Neurosurg* 87(6): 809-816
43. Doppenberg EM et al. (1998) Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow--a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 49(6): 650-654
44. Dunnihoo DR, Quilligan EJ (1973) Carotid blood flow distribution in the in utero sheep fetus. *Am J Obstet Gynecol* 116(5): 648-656
45. Edvinsson L et al. (1979) Quantitative changes in regional cerebral blood flow of rats induced by alpha- and beta-adrenergic stimulants. *Acta Physiol Scand* 107(4): 289-296
46. Ekelund A et al. (2002) Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 144(7): 703-712; discussion 712-713
47. Eker C et al. (1998) Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 26(11): 1881-1886
48. Emsley HC, Tyrrell PJ (2002) Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 22(12): 1399-1419

49. Erb DE, Povlishock JT (1988) Axonal damage in severe traumatic brain injury: an experimental study in cat. *Acta Neuropathol (Berl)* 76(4): 347-358
50. Fasquelle R, Delaunay A (1986) Geschichte der Mikrobiologie. In: Toellner R (Hrsg) *Illustrierte Geschichte der Medizin, Andreas & Andreas, Salzburg*, 2392-2397
51. Feder LS, Laskin DL (1994) Regulation of hepatic endothelial cell and macrophage proliferation and nitric oxide production by GM-CSF, M-CSF, and IL-1 beta following acute endotoxemia. *J Leukoc Biol* 55(4): 507-513
52. Fee D et al. (2003) Activated/effector CD4+ T cells exacerbate acute damage in the central nervous system following traumatic injury. *J Neuroimmunol* 136(1-2): 54-66
53. Fine J, Rutenburg S, Schweinburg FB (1959) The role of the reticulo-endothelial system in hemorrhagic shock. *J Exp Med* 110: 547-569
54. Fink MP, Heard SO (1990) Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 49(2): 186-196
55. Freo U, Ori C (2004) Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats. *Anesthesiology* 100(5): 1172-1178
56. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R (1988) Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336(6197): 385-388
57. Gennarelli TA (1993) Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med* 11 Suppl 1: 5-11
58. Ghajar J et al. (1995) Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 23(3): 560-567
59. Ghajar J (2000) Traumatic brain injury. *Lancet* 356(9233): 923-929

60. Graham DI et al. (1995) The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 5(4): 397-406
61. Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH (1997) Physiologic principles for volume regulation of a tissue enclosed in a rigid shell with application to the injured brain. *J Trauma* 42(5 Suppl): S23-31
62. Grande PO (2000) Pathophysiology of brain insult. Therapeutic implications with the Lund Concept. *Schweiz Med Wochenschr* 130(42): 1538-1543
63. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA (2003) Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil* 84(3 Suppl 1): S3-7
64. Gupta AK et al. (2002) Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *J Neurosurg* 96(2): 263-268
65. Gururaj G (2002) Epidemiology of traumatic brain injuries: Indian scenario. *Neurol Res* 24(1): 24-28
66. Hardman JM, Manoukian A (2002) Pathology of head trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 12(2): 175-187
67. Hauser B et al. (2005) Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth Analg* 101(2): 488-498
68. Hildebrandt H (1998) *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, Berlin
69. Himmelseher S, Durieux ME (2005) Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 101(2): 524-534

70. Hinder F et al. (1999) Role of nitric oxide in sepsis-associated pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 159(1): 252-257
71. Hinder F et al. (2003) Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. *Crit Care Med* 31(3): 903-909
72. Hino A et al. (1992) Effect of hemodilution on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Stroke* 23(3): 423-426
73. Howells T et al. (2005) Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg* 102(2): 311-317
74. Huang SJ et al. (2006) Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol* 65(6): 539-546; discussion 546
75. Hudak ML et al. (1986) Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol* 251(1 Pt 2): H63-H70
76. Hufschmidt A, Lücking CH (2003) *Neurologie compact*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage: 288-293
77. Hukkelhoven CW et al. (2003) Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg* 99(4): 666-673
78. Iadecola C et al. (1993) Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels. *Brain Res* 606(1): 148-155
79. Ishige N et al. (1988) The effects of hypovolemic hypotension on high-energy phosphate metabolism of traumatized brain in rats. *J Neurosurg* 68(1): 129-136
80. Jacob HS (1981) The role of activated complement and granulocytes in shock states and myocardial infarction. *J Lab Clin Med* 98(5): 645-653

81. Johnston AJ et al. (2005) Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med* 33(1): 189-195; discussion 255-257
82. Jones MD Jr et al. (1981) Effects of changes in arterial O₂ content on cerebral blood flow in the lamb. *Am J Physiol* 240(2): H209-H215
83. Juul N et al. (2000) Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 92(1): 1-6
84. Kalter ES et al. (1983) Activation of purified human plasma prekallikrein triggered by cell wall fractions of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 148(4): 682-691
85. Kazanis I (2005) CNS injury research; reviewing the last decade: methodological errors and a proposal for a new strategy. *Brain Res Brain Res Rev* 50(2): 377-386
86. Kett-White R et al. (2002) Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 96(6): 1013-1019
87. Kiening KL, Härtl R, Unterberg AW (1997) Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: Implication for therapy. *Neurological Research* 19: 233-240
88. Kimmerly DS et al. (2003) Circulating norepinephrine and cerebrovascular control in conscious humans. *Clin Physiol Funct Imaging* 23(6): 314-319
89. Klemm P et al. (1995) Effects of nitric oxide synthase inhibition combined with nitric oxide inhalation in a porcine model of endotoxin shock. *Br J Pharmacol*, 114(2): 363-368
90. Kontos HA, Wei EP (1986) Superoxide production in experimental brain injury. *J Neurosurg* 64(5): 803-807

91. Korosue K, Heros RC (1992) Mechanism of cerebral blood flow augmentation by hemodilution in rabbits. *Stroke* 23(10): 1487-1492; discussion 1492-1493
92. Kroppenstedt SN et al. (2002) Norepinephrine is superior to dopamine in increasing cortical perfusion following controlled cortical impact injury in rats. *Acta Neurochir Suppl* 81: 225-227
93. Kroppenstedt SN et al. (2002) Influence of norepinephrine and dopamine on cortical perfusion, EEG activity, extracellular glutamate, and brain edema in rats after controlled cortical impact injury. *J Neurotrauma* 19(11): 1421-1432
94. Kunze K, Neunzig HP (1992) Neurotraumatologie. In: Klaus Kunze (Hrsg) *Lehrbuch der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 732-773
95. Langsjo JW et al. (2003) Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 99(3): 614-623
96. Lee K et al. (1988) Left ventricular function during chronic endotoxemia in swine. *Am J Physiol* 254(2 Pt 2): H324-H330
97. Lenhartz H (1903) *Die septischen Erkrankungen*. Hölder, Wien
98. Levy MM et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4): 1250-1256
99. Lewis SB et al. (1996) A head impact model of early axonal injury in the sheep. *J Neurotrauma* 13(9): 505-514
100. Lighthall JW, Dixon CE, Anderson TE (1989) Experimental models of brain injury. *J Neurotrauma* 6(2): 83-97

101. Lv R et al. (2006) Hydroxyethyl starch exhibits antiinflammatory effects in the intestines of endotoxemic rats. *Anesth Analg* 103(1): 149-155
102. Maas AI et al. (1997) EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)* 139(4): 286-294
103. Marchant A et al. (1994) Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 343(8899): 707-708
104. Marshall LF, Gautille T (1991) The outcome of severe closed head injury. *Journal of Neurosurgery* 75: S28-S36
105. Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF (1993) Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 187(3-5): 403-416
106. Martin GS et al. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16): 1546-1554
107. Martin NA et al. (1997) Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87(1): 9-19
108. Maruyama M et al. (1985) The effects of extreme hemodilutions on the autoregulation of cerebral blood flow, electroencephalogram and cerebral metabolic rate of oxygen in the dog. *Stroke* 16(4): 675-679
109. Maxwell WL et al. (1993) Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates. *Acta Neuropathol (Berl)* 86(2): 136-144
110. McGrath P (1977) Observations on the intracranial carotid rete and the hypophysis in the mature female pig and sheep. *J Anat* 124(Pt 3): 689-699

111. Meadow W et al. (1999) Correlation of flow probe determinations of common carotid artery blood flow and internal carotid artery blood flow with microsphere determinations of cerebral blood flow in piglets. *Pediatr Res* 45(3): 324-330
112. Meixensberger J et al. (2003) Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(6): 760-764
113. Melo, JR et al. (2010) Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 152(9): 1559-1565
114. Menon DK et al. (2004) Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 32(6): 1384-1390
115. Menzel M et al. (1999) Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol* 11(4): 240-251
116. Meyer J et al. (1992) Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol* 73(1): 324-328
117. Meyer J et al. (1994) Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 22(2): 306-312
118. Miletich DJ et al. (1975) Cerebral hemodynamics following internal maxillary artery ligation in the goat. *J Appl Physiol* 38(5): 942-945
119. Miller JD (1985) Head injury and brain ischaemia--implications for therapy. *Br J Anaesth* 57(1): 120-130
120. Minino AM, Smith BL (2001) Deaths: preliminary data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 49(12): 1-40

121. Morales DM et al. (2005) Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? *Neuroscience* 136(4): 971-989
122. Morganti-Kossmann MC et al. (2001) Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 16(3): 165-177
123. Morris SM Jr, Billiar TR (1994) New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 266(6 Pt 1): E829-839
124. Muckart DJ, Bhagwanjee S (1997) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25(11): 1789-1795
125. Mühling J et al. (1997) Perfusionsveränderungen bei Hämodilution Einfluß einer ausgedehnten isovolämischen Hämodilution mit Gelatine- und Hydroxyethylstärke-lösungen auf die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit und die kutane Mikrozirkulation beim Menschen. *Anästhesist* 46(11): 927-937
126. Murray GD et al. (1999) The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 141(3): 223-236
127. Myburgh JA et al. (1998) A comparison of the effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine on cerebral blood flow and oxygen utilisation. *Acta Neurochir Suppl* 71: 19-21
128. Naredi S et al. (2001) An outcome study of severe traumatic head injury using the "Lund therapy" with low-dose prostacyclin. *Acta Anaesthesiol Scand* 45(4): 402-406
129. Neugebauer E et al. (2000) Das schwere Schädel-Hirn-Trauma beim Mehrfachverletzten Eine Bestandsaufnahme zur Interaktion lokaler und systemischer Mediatorwirkungen. *Unfallchirurg* 103(2): 122-131

130. Noh JS et al. (1999) Neurotoxic and neuroprotective actions of catecholamines in cortical neurons. *Exp Neurol* 159(1): 217-224
131. Oconnor E et al. (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 32(4): 465-470
132. Oder W et al. (1989) Überlegungen zur Hämodilutionstherapie beim Schlaganfall. *Acta Med Austriaca* 16(5): 109-114
133. Ogata M, Tsuganezawa O (1999) Neuron-specific enolase as an effective immunohistochemical marker for injured axons after fatal brain injury. *Int J Legal Med* 113(1): 19-25
134. Oren RE, Rasool NA, Rubinstein EH (1987) Effect of ketamine on cerebral cortical blood flow and metabolism in rabbits. *Stroke* 18(2): 441-444
135. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327(6122): 524-526
136. Parratt JR (1998) Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl A: 31-39
137. Parsons PE et al. (1995) Neutrophil response to endotoxin in the adult respiratory distress syndrome: role of CD14. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13(2): 152-160
138. Pfenninger E et al. (1985) The effect of ketamine on intracranial pressure during haemorrhagic shock under the conditions of both spontaneous breathing and controlled ventilation. *Acta Neurochir (Wien)* 78(3-4): 113-118
139. Piek J et al. (1992) Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 77(6): 901-907

140. Pittet D et al. (1995) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21(4): 302-309
141. Poeze M. et al. (2004) An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 8(6): R409-413
142. Pollard V et al. (1997) Cerebral blood flow during experimental endotoxemia in volunteers. *Crit Care Med* 25(10): 1700-1706
143. Povlishock JT et al. (1983) Axonal change in minor head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 42(3): 225-242
144. Povlishock JT et al. (1994) Workshop on animal models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 11(6): 723-732
145. Povlishock JT, Christman CW (1995) The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 12(4): 555-564
146. Quattrocchi KB et al. (1992) Impairment of helper T-cell function following severe head injury. *J Neurotrauma* 9(1): 1-9
147. Ramming S et al. (1994) The relationship of fluid balance and sodium administration to cerebral edema formation and intracranial pressure in a porcine model of brain injury. *J Trauma* 37(5): 705-713
148. Rangel-Frausto MS et al. (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama* 273(2): 117-123
149. Redl H et al. (1993) Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiology* 187(3-5): 330-345

150. Reilly PL (2001) Brain injury: the pathophysiology of the first hours.'Talk and Die revisited'. J Clin Neurosci 8(5): 398-403
151. Robertson CS et al. (1999) Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. Crit Care Med 27(10): 2086-2095
152. Rosner MJ, Daughton S (1990) Cerebral perfusion pressure management in head injury. J Trauma 30(8): 933-940; discussion 940-941
153. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH (1995) Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. J Neurosurg 83(6): 949-962
154. Rosner MJ (1995) Introduction to cerebral perfusion pressure management. Neurosurg Clin N Am 6(4): 761-773
155. Rossi S et al. (2001) Brain oxygen tension, oxygen supply, and oxygen consumption during arterial hyperoxia in a model of progressive cerebral ischemia. J Neurotrauma 18(2): 163-174
156. Russel JA (2008) The current management of septic shock. Minerva Med 99(5): 431-458
157. Sands KE et al. (1997) Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Jama 278(3): 234-240
158. Schaller B (2002) Das Schädel-Hirn-Trauma – Neue pathophysiologische und therapeutische Gesichtspunkte. Swiss Surg 8(4): 145-158
159. Scheufler KM, Rohrborn HJ, Zentner J (2002) Does tissue oxygen-tension reliably reflect cerebral oxygen delivery and consumption? Anesth Analg 95(4): 1042-1048

160. Schindler R, Gelfand JA, Dinarello CA (1990) Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood* 76(8): 1631-1638
161. Schmoker JD, Zhuang J, Shackford SR (1992) Hemorrhagic hypotension after brain injury causes an early and sustained reduction in cerebral oxygen delivery despite normalization of systemic oxygen delivery. *J Trauma* 32(6): 714-720; discussion 721-722
162. Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 31: 257-280
163. Schumann RR et al. (1990) Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 249(4975): 1429-1431
164. Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht RF (1982) Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration. *Can Anaesth Soc J* 29(3): 222-226
165. Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH (1996) Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med* 24(7): 1226-1232
166. Shenep JL, Mogan KA (1984) Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis*, 150(3): 380-388
167. Simma B et al. (1998) A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 26(7): 1265-1270
168. Siren AL et al. (2001) Proinflammatory cytokine expression contributes to brain injury provoked by chronic monocyte activation. *Mol Med* 7(4): 219-229

169. Soustiel JF et al. (2003) Assessment of cerebral blood flow by means of blood-flow-volume measurement in the internal carotid artery: comparative study with a 133xenon clearance technique. *Stroke* 34(8): 1876-1880
170. Statler KD et al. (2001) The simple model versus the super model: translating experimental traumatic brain injury research to the bedside. *J Neurotrauma* 18(11): 1195-1206
171. Statler KD et al. (2006) Comparison of seven anesthetic agents on outcome after experimental traumatic brain injury in adult, male rats. *J Neurotrauma* 23(1): 97-108
172. Steiner LA et al. (2002) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30(4): 733-738
173. Steiner LA et al. (2004) Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. *Crit Care Med* 32(4): 1049-1054
174. Stocchetti N et al. (1998) High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (P_{ti}O₂) in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl* 71: 162-165
175. Strebel SP et al. (1998) The impact of systemic vasoconstrictors on the cerebral circulation of anesthetized patients. *Anesthesiology* 89(1): 67-72
176. Stubbe HD et al. (2004) Cerebral vascular and metabolic response to sustained systemic inflammation in ovine traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 24(12): 1400-1408
177. Stubbe HD et al. (2006) Cerebral response to norepinephrine compared with fluid resuscitation in ovine traumatic brain injury and systemic inflammation. *Crit Care Med* 34(10): 2651-2657
178. Suffredini AF et al. (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321(5): 280-287

179. Suffredini AF et al. (1992) Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 145(6): 1398-1403
180. Sun X, Caplan MS, Hsueh W (1994) Tumour necrosis factor and endotoxin synergistically activate intestinal phospholipase A2 in mice. Role of endogenous platelet activating factor and effect of exogenous platelet activating factor. *Gut* 35(2): 215-219
181. Takeshita H, Okuda Y, Sari A (1972) The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 36(1): 69-75
182. Talke P et al. (1985) A model of ovine endotoxemia characterized by an increased cardiac output. *Circ Shock* 17(2): 103-108
183. Thijs LG, Hack CE (1995) Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 21 Suppl 2: S258-263
184. Tian J et al. (2004) The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. *Anesth Analg* 98(3): 768-774
185. Todd MM, Weeks JB, Warner DS (1992) Cerebral blood flow, blood volume, and brain tissue hematocrit during isovolemic hemodilution with hetastarch in rats. *Am J Physiol* 263(1 Pt 2): H75-H82
186. Todd MM, Weeks JB, Warner DS (1993) The influence of intravascular volume expansion on cerebral blood flow and blood volume in normal rats. *Anesthesiology* 78(5): 945-953
187. Todd MM et al. (1994) Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J Physiol* 267(5 Pt 2): H2025-H2031
188. Tommasino C, Moore S, Todd MM (1988) Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. *Crit Care Med* 16(9): 862-868

189. Traber DL et al. (1987) Pulmonary microvascular changes during hyperdynamic sepsis in an ovine model. *Circ Shock* 22(2): 185-193
190. Traber DL et al. (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254(5 Pt 2): H833-H839
191. Tracey KJ et al. (1986) Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 234(4775): 470-474
192. Uhl MW et al. (1994) Effects of neutropenia on edema, histology, and cerebral blood flow after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 11(3): 303-315
193. Van Bel F et al. (1994) Relationship between brain blood flow and carotid arterial flow in the sheep fetus. *Pediatr Res* 35(3): 329-333
194. Van Bel F et al. (1995) Effect of indomethacin on cerebral blood flow and oxygenation in the normal and ventilated fetal lamb. *Pediatr Res* 38(2): 243-250
195. Van der Poll T et al. (1990) Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 322(23): 1622-1627
196. Van Dervort AL et al. (1994) Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. *J Immunol* 152(8): 4102-4109
197. Van Deventer SJ et al. (1988) Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1(8586): 605-609
198. Vorstrup S et al. (1989) Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Stroke* 20(7): 884-889
199. Weiss J et al. (1992) Human bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant NH2-terminal fragment cause killing of serum-resistant gram-negative

- bacteria in whole blood and inhibit tumor necrosis factor release induced by the bacteria. *J Clin Invest* 90(3): 1122-1130
200. Westphal M et al. (2004) New approach to an ovine model of hypodynamic endotoxaemia. *Eur J Anaesthesiol* 21(8): 625-631
201. Whalen MJ et al. (1998) Blood-brain barrier permeability, neutrophil accumulation and vascular adhesion molecule expression after controlled cortical impact in rats: a preliminary study. *Acta Neurochir Suppl* 71: 212-214
202. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH (1980) Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 29(2): 189-201
203. Wolf JA et al. (2001) Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 21(6): 1923-1930
204. Wright SD et al. (1990) CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249(4975): 1431-1433
205. Yaghamai A, Povlishock J (1992) Traumatically induced reactive change as visualized through the use of monoclonal antibodies targeted to neurofilament subunits. *J Neuropathol Exp Neurol* 51(2): 158-176
206. Yanaka K et al. (1996) Optimal timing of hemodilution for brain protection in a canine model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 27(5): 906-912
207. Yonas H, Pindzola RR (1994) Physiological determination of cerebrovascular reserves and its use in clinical management. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 6(4): 325-340
208. York J et al. (2000) Fluid resuscitation of patients with multiple injuries and severe closed head injury: experience with an aggressive fluid resuscitation strategy. *J Trauma* 48(3): 376-379; discussion 379-380

209. Ziegler E (1905) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Fischer, Jena

8 Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken für die Überlassung dieser Arbeit und seine großzügige Unterstützung. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe für sein hervorragendes Engagement. Für seinen stets freundschaftlichen und kollegialen Umgang und die konstruktive Kritik während der ganzen Zusammenarbeit bin ich ihm sehr dankbar. Auch Herrn Prof. Dr. med. F. Hinder, der diese Arbeit initial betreute, möchte ich meinen Dank aussprechen. Viel Unterstützung und eine gute Einarbeitung habe ich von meinem Mitdoktoranden Herrn A. Akcocuk erhalten. Meiner Familie, insbesondere meinem Vater und meiner Mutter, gebührt Dank für die stetige Unterstützung und Ermutigung während der Zeit und für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Auch Fr. Dr. C. Wempe möchte ich für das Korrigieren danken. Meinem Mann und meinen Kindern danke ich für die Geduld und die viele Zeit, mit der sie den Prozess und alle Höhen und Tiefen gemeistert haben.

9 Lebenslauf



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Dr. med. Henning Stubbe

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:

Domplatz 1-3

Telefon: (0251) 411-0

Durchwahl: 2104

Telefax: 2115

Raum: 423

Auskunft erteilt:

Frau Stichling

E-Mail:

Kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de

Aktenzeichen:

50.0835.1.0 (G 32/2002)

6. April 2002

Tierschutz;

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 18.03.2002, hier eingegangen am 25.03.2002

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d

Sehr geehrter Herr Dr. Stubbe,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

„Der Einfluss einer systemisch-inflammatorischen Reaktion auf die globale und regionale zerebrale Perfusion und Oxygenierung im Schafmodell des geschlossenen Schädel-Hirn-Traumas: Strategien für die hämodynamische Therapie“

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Hinder

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

und operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Herr

Dr. med. Henning Stubbe

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

und operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

1/2

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de • zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf: Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz (Häuser A, B, C, H),

Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W), Linie 15 bis Haltestelle Inselbogen (Haus F), Linie 1 • 9 bis Haltestelle Königsweg (Haus D).

Die Häuser S und T sind fußläufig 5 Min. vom Hbf in Richtung Innenstadt erreichbar.

Diese Genehmigung gilt vom **01.06.2002** bis zum **31.12.2003**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

50 Schafe.

Auflagen

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde des Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag
gez. Dr. Piontkowski