

Aus dem Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkungen einer hypertonen / hyperonkotischen Therapie in Kombination
mit chirurgischer Hämatomentfernung auf funktionelle und histologische
Defizite nach akutem subduralem Hämatom der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Daniel Stephan Jussen
aus Lahnstein

Mainz, 2009

Tag der Promotion: 06.07.2010

Gliederung

1. EINLEITUNG	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.1 TRAUMATISCHE HIRNSCHÄDIGUNG	8
1.1.1 Definitionen und Überblick	8
1.1.2 Akutes subdurales Hämatom	14
1.2 THERAPIE	15
1.2.1 Chirurgische Behandlung	17
1.2.2 Hypertone / hyperonkotische Behandlung	18
2. ZIEL DER UNTERSUCHUNG	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1 VERSUCHSTIERE	22
3.2 NARKOSE	22
3.3 PRÄPARATIONSSCHRITTE	23
3.3.1 Allgemein	23
3.3.2 Peritonealkatheteranlage	24
3.3.3 Gefäßpräparation	24
3.3.3.1 Präparation der Vena jugularis communis	25
3.3.3.2 Präparation der Schwanzarterie	26
3.3.4 Präparation des Kopfes	27
3.3.5 Beendigung der Operation	29
3.4 MESSTECHNIK	30
3.4.1 Intrakranieller Druck	30
3.4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck	30
3.4.3 Lokaler zerebraler Blutfluss	31
3.4.4 Blutanalysen	32
3.4.5 Temperaturmessung	33
3.5 VERSUCHSABLAUF	34
3.5.1 Allgemein	34
3.5.2 Kontrollphase	35
3.5.3 Induktion des Akuten Subduralen Hämatoms	35
3.5.4 Applikation von 0,9%iger NaCl-Lösung oder hypertoner / hyperonkotischer Therapie	36
3.5.5 Chirurgische Entfernung des Subduralhämatoms	37
3.6 NEUROLOGISCHE TESTS	38
3.6.1 Allgemein	38
3.6.2 Neuroscore Test	38
3.6.3 Beam-Walk Test	39
3.6.4 Open-Field Test	40
3.7 PERFUSION & HISTOLOGIE	41
3.7.1 Perfusion	41
3.7.2 Histologische Aufarbeitung	43
3.7.3 Histologische Auswertung	44
3.8 STATISTISCHE ANALYSE UND AUSWERTUNG	45
3.9 STUDIENDESIGN	47
3.9.1 Allgemein	47
3.9.2 Ausschlusskriterien	50

4.	ERGEBNISSE	51
4.1	AKUTE STUDIE 1: WIRKUNG VON HYPERTONER / HYPERONKOTISCHER THERAPIE AUF LABORWERTE	51
4.2	AKUTE STUDIE 2: WIRKUNG EINES AKUTEN SUBDURALEN HÄMATOMS UND HYPERTONER / HYPERONKOTISCHER THERAPIE AUF DEN INTRAKRANIELLEN DRUCK UND ZEREBRALEN PERFUSIONSDRUCK.....	53
4.2.1	<i>Laborwerte</i>	53
4.2.2	<i>Mittlerer arterieller Blutdruck</i>	54
4.2.3	<i>Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck</i>	55
4.2.4	<i>Zerebraler Blutfluss</i>	57
4.3	LANGZEITSTUDIE: THERAPIEEFFEKTE AUF FUNKTIONELLE UND HISTOLOGISCHE DEFIZITE	58
4.3.1	<i>Laborwerte</i>	58
4.3.2	<i>Mittlerer arterieller Blutdruck</i>	59
4.3.3	<i>Zerebraler Blutfluss</i>	60
4.3.4	<i>Gewichtsentwicklung</i>	61
4.3.5	<i>Neuroscore Test</i>	62
4.3.6	<i>Beam-Walk Test</i>	63
4.3.7	<i>Open-Field Test</i>	67
4.3.8	<i>Histomorphometrie</i>	68
4.4	KORRELATIONEN.....	70
5.	DISKUSSION	72
5.1	GEGENSTÄNDE DER DISKUSSION	72
5.2	DAS TIERMODELL.....	72
5.3	PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE DES AKUTEN SUBDURALEN HÄMATOMS	75
5.3.1	<i>Intrakranieller Druck</i>	75
5.3.2	<i>Therapie</i>	76
5.3.2.1	<i>Hypertone / hyperonkotische Therapie</i>	76
5.3.2.2	<i>Kontroverse der chirurgischen Intervention</i>	78
5.3.2.3	<i>Kombinationstherapie</i>	79
5.4	NEUROLOGISCHE TESTS UND HISTOLOGIE	81
5.5	KLINISCHE IMPLIKATIONEN	84
5.6	AUSSTEHENDE STUDIEN	86
6.	ZUSAMMENFASSUNG	87
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	88
8.	ANHANG.....	93
8.1	QUALITÄTSKRITERIEN DER VERSCHIEDENEN EVIDENZKLASSEN	93
8.2	GLASGOW COMA SCALE FÜR ERWACHSENE.....	94
8.3	VERSUCHSPROTOKOLLE	95

Abkürzungen

ASDH: Akutes subdurales Hämatom

AUC: Area under the curve

BGA: Blutgasanalyse

CBF: Cerebral blood flow

CCI: Controlled cortical impact

CCT: Cranial computerized tomography

CPP: Cerebral perfusion pressure

CVR: Cerebrovascular resistance

DBI: Diffuse brain injury

EBIC: European Brain Injury Consortium

GCS: Glasgow Coma Scale

HE: Hämatoxylin und Eosin

HHES: HyperHaes®

HHT: Hypertone / hyperonkotische Behandlung

ICD: International Classification of Diseases

ICP: Intracranial Pressure

KG: Körpergewicht

ICBF: Local cerebral blood flow

LD: Laser Doppler

LDU: Laser Doppler Units

MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck

pCO₂ : CO₂-Partialdruck

pO₂ : Sauerstoffpartialdruck

ptiO₂ : Gewebe-pO₂

rCBF: Regional cerebral blood flow

SAH: Subarachnoidalblutung

SDH: Subduralhämatom

s.e.m.: Standard error of the mean

SHT: Schädel-Hirn-Trauma

SVR: Small volume resuscitation

TCD: Transkranielle Dopplersonographie

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Anzahl von Unfällen wird in den kommenden Jahren um geschätzte 60% ansteigen und man nimmt an, dass im Jahr 2020 Unfallverletzungen weltweit die dritthäufigste Ursache für Tod und Behinderung sein werden (1). Dabei gehen etwa 40% aller Todesfälle nach Unfällen auf das schwere Schädel-Hirn-Trauma (SHT) zurück (2). Durch die Altersverteilung der an Unfällen beteiligten Personen ist das schwere SHT auch jetzt schon die Haupttodesursache der unter 45-Jährigen (3). Bereits diese anfänglichen Zahlen unterstreichen die Bedeutung einer adäquaten Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas.

In den 70er Jahren wurde die Inzidenz des schweren Schädel-Hirn-Traumas in Deutschland auf ca. 15–20 Patienten pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (4). 1998 betrug die Inzidenz 33,5/100.000 Personen mit einer Mortalität von 11,5/100.000 Personen entsprechend 10.000 Todesfällen pro Jahr. Dies verursacht anhand des Systems der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) errechnete jährliche Kosten von ungefähr 500.000.000 € (5). Das schwere SHT belastet damit auch finanziell stark das Gesundheitssystem und die Gesellschaft.

Dies erklärt sich durch den Charakter der mit dem SHT assoziierten Verletzungsmuster. Patienten mit einer Kopfverletzung und einem Glasgow Coma Scale-Wert (GCS, siehe Kapitel 8.2) kleiner 8 haben im Verhältnis von mindestens eins zu sieben eine intrakranielle Massenblutung (6). Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit findet sich bei 11% aller Schädel-Hirn-Traumata und bei bis zu 29% der schweren Schädel-Hirn-Traumata ein Subduralhämatom, welches wiederum in bis zu 80% der Fälle operationsbedürftige Ausmaße hat (7). Seelig et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass ein unbehandeltes akutes subdurales Hämatom zu einer Sterblichkeit von weit über 50% führt. Lediglich eine chirurgische Therapie innerhalb der ersten vier Stunden vermochte die funktionelle Genesung der Patienten zu verbessern und die Sterberaten auf ca. 30% zu reduzieren (8) (Abbildung 1.1).

Auch zahlreiche darauf folgende Studien bestätigten diese Daten und konnten kaum positive Entwicklungen und Fortschritte berichten (9-10). In aktuellen Übersichtsarbeiten wurde Folgendes veröffentlicht: Laut Zahlen des European Trauma Survey Consortium, die mit den Statistiken der International data bank full series, der USA traumatic coma data bank und der UK four centres study verglichen wurden, versterben nach akutem subduralem Hämatom trotz intensiver Behandlung in spezialisierten Zentren immer noch 31% der Patienten, 3% verblei-

ben in einem vegetativen Status, 16% bleiben schwer und 20% leicht behindert. Lediglich 31% überleben ohne bleibenden Schaden (11). Durch die Zusammenfassung sieben großer Studien wurde in den Empfehlungen zur Behandlung des akuten subduralen Hämatoms eine Mortalität von 40-60% bei Patienten aller Altersgruppen mit CGS-Scores (siehe Kapitel 8.2) zwischen 3 und 15 ermittelt (7).

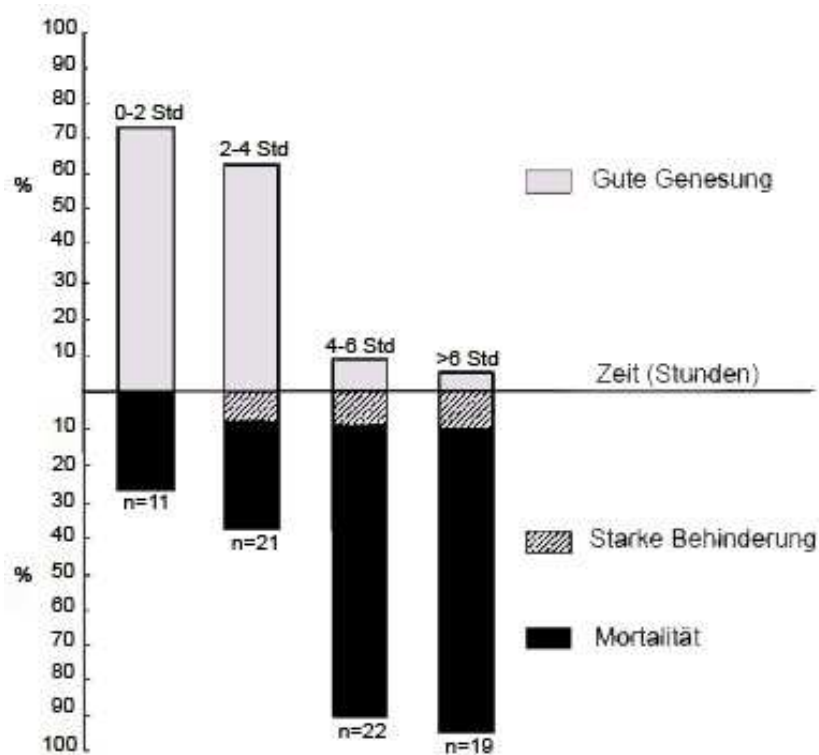


Abbildung 1.1: Prognose des akuten subduralen Hämatoms in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Therapie (8). Die vier Säulen zeigen die Zeit bis zur chirurgischen Entfernung des ASDH an. Im oberen Teil der Abbildung, hellgrau dargestellt, ist der prozentuale Anteil der Patienten nach ASDH mit guter Genesung zu sehen, im unteren Teil der Abbildung, in dunkelgrau und schwarz dargestellt, die Anzahl der stark behinderten bzw. verstorbenen Patienten. Patienten, die innerhalb der ersten vier Stunden nach ASDH operiert werden konnten, überlebten in über 60% der Fälle. Patienten die erst vier Stunden nach ASDH oder später operiert werden konnten verstarben nahezu alle. Dies verdeutlicht den Handlungsbedarf im Sinne einer Verbesserung der Therapie des ASDH. Für das Verständnis der Therapie ist es jedoch zunächst wichtig etwas über die Pathophysiologie der traumatischen Hirnschädigung und des ASDH im speziellen zu erfahren.

1.1 Traumatische Hirnschädigung

1.1.1 Definitionen und Überblick

Ein Schädelhirntrauma ist die Folge einer Gewalteinwirkung, die zu einer Funktionsstörung und/oder Verletzung des Gehirns geführt hat und mit einer Prellung oder Verletzung der Kopfschwarte, des knöchernen Schädels, der Gefäße und/oder der Dura verbunden sein kann (91). International am häufigsten verwandt wird die Einteilung in die drei Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer. Diese Einteilung wird heute auf die in der Glasgow Coma Scale (siehe Kapitel 8.2) erfassten neurologischen Teilbefunde bzw. den daraus ermittelten Summenscore bezogen (12).

Es ist wichtig zwischen entstandenem Primär- und entstehendem Sekundärschaden zu unterscheiden. Als Primärschaden sind der hämorrhagische Kontusionsherd, mechanische Schäden der Nervenfasern ("diffuse axonal injury") und Gefäßläsionen anzusehen. Sie entstehen im Augenblick des Traumas und sind einer Therapie nicht zugänglich. Der sekundäre Hirnschaden entwickelt sich über einen Zeitraum von Stunden bis Wochen nach Trauma. Dies hat große klinische Bedeutung, weil das therapeutische Konzept beim Schädel-Hirn-Trauma darin besteht, das Gehirn vor sekundären Schädigungen zu bewahren.

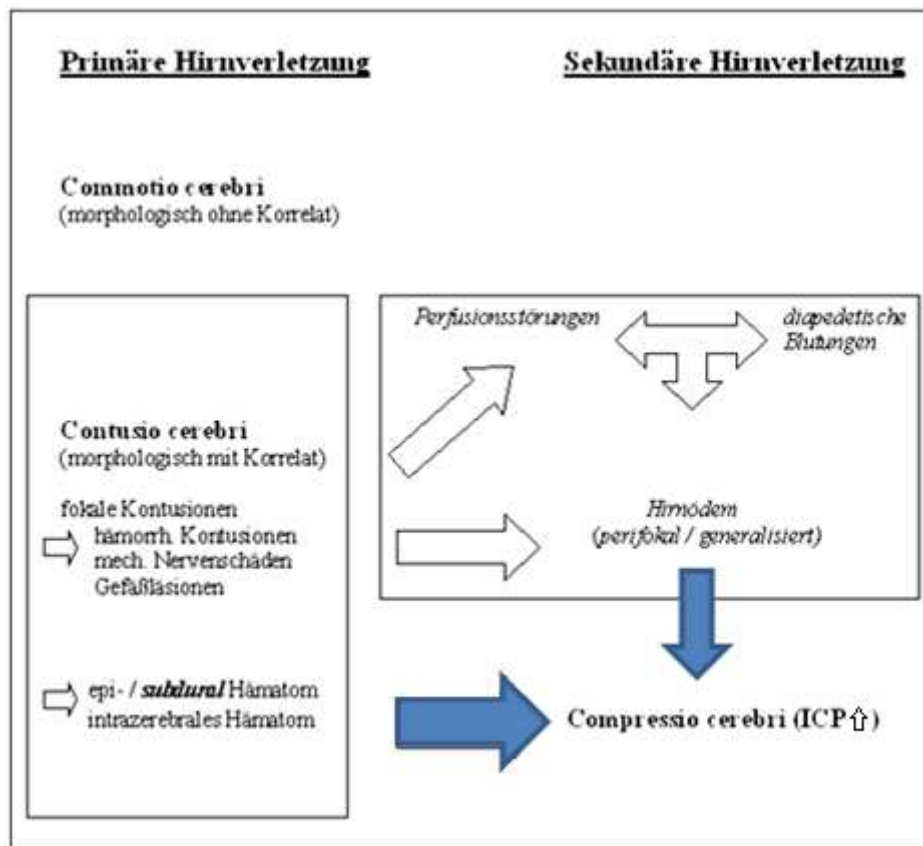


Abbildung 1.2: Einteilung von Hirnverletzung in Commotio, Contusio und Compressio cerebri sowie grobe Differenzierung von Primär- und Sekundärschaden (13).

Ein Schädel-Hirn-Trauma kann morphologisch unsichtbar als Commotio cerebri ablaufen. Kommt es durch die Gewalteinwirkung jedoch zu morphologischen Schäden im Sinne eines Primärschadens, kann dies zu einer intrakraniellen Raumforderung durch Ödembildung und/oder durch eine intrakranielle Blutung führen (Abbildung 1.2). Durch eine Raumforderung kommt es zur Behinderung des arteriellen Zuflusses und somit durch ischämiebedingten ATP-Mangel zu einem zytotoxischen Ödem. Die Behinderung des venösen Abflusses führt einerseits über die Steigerung des kapillären Filtrationsdrucks zu einem vasogenen Ödem und andererseits über die Behinderung der Liquorresorption zu einer Zunahme des Drucks in den Liquorräumen. Laut der Monroe-Kellie-Doktrin tritt eine Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) ein, wenn sich eines der intrakraniellen Kompartimente (1500-1700 ml Binnen-volumen, davon ca. 90% Hirnparenchym und jeweils ca. 5% Liquor und Blut) vergrößert. Der intrakranielle Reserveraum beträgt nur maximal 5% (14). Die Druck-Volumen-Beziehung der intrakraniellen Hypertension beschreibt eine exponentielle Kurve. Das zunehmende Volumen kann zunächst noch durch die Reserveräume kompensiert werden, im Folgenden steigt der intrakranielle Druck schon bei geringen Volumenzunahmen exponentiell an und verformt und

verlagert das Gehirn, wodurch es zu verschiedenen Einklemmungssymptomen kommen kann (Abbildung 1.3).

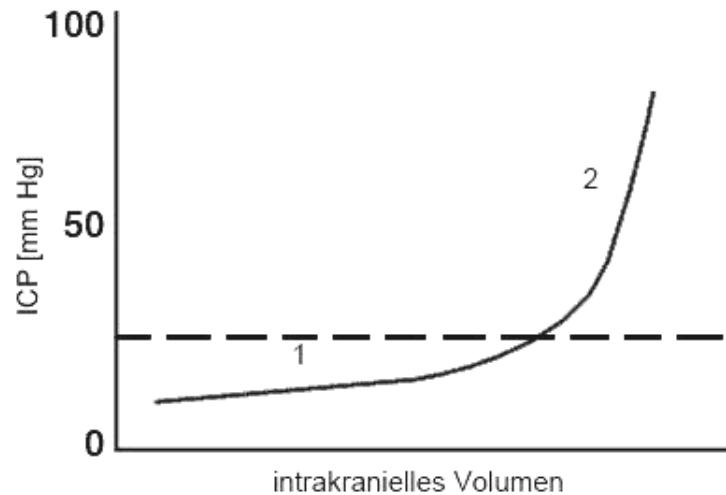


Abbildung 1.3: Druck-Volumen-Beziehung der intrakraniellen Hypertension. Ein Anstieg des intrakraniellen Volumens verursacht, bis zum Erreichen eines bestimmten Punktes, kaum eine Druckveränderung. Weitere kleine Änderungen des Volumens resultieren in einen starken Druckanstieg. 1: kompensiertes Stadium, 2: dekompensiertes Stadium.

Auf Durchblutungsebene vollziehen sich verschiedene pathophysiologische Veränderungen. Bei dem Konzept der Entstehung von Sekundärschäden nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stehen eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) sowie eine Erniedrigung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und des zerebralen Blutflusses (CBF) im Mittelpunkt (Abbildung 1.4).

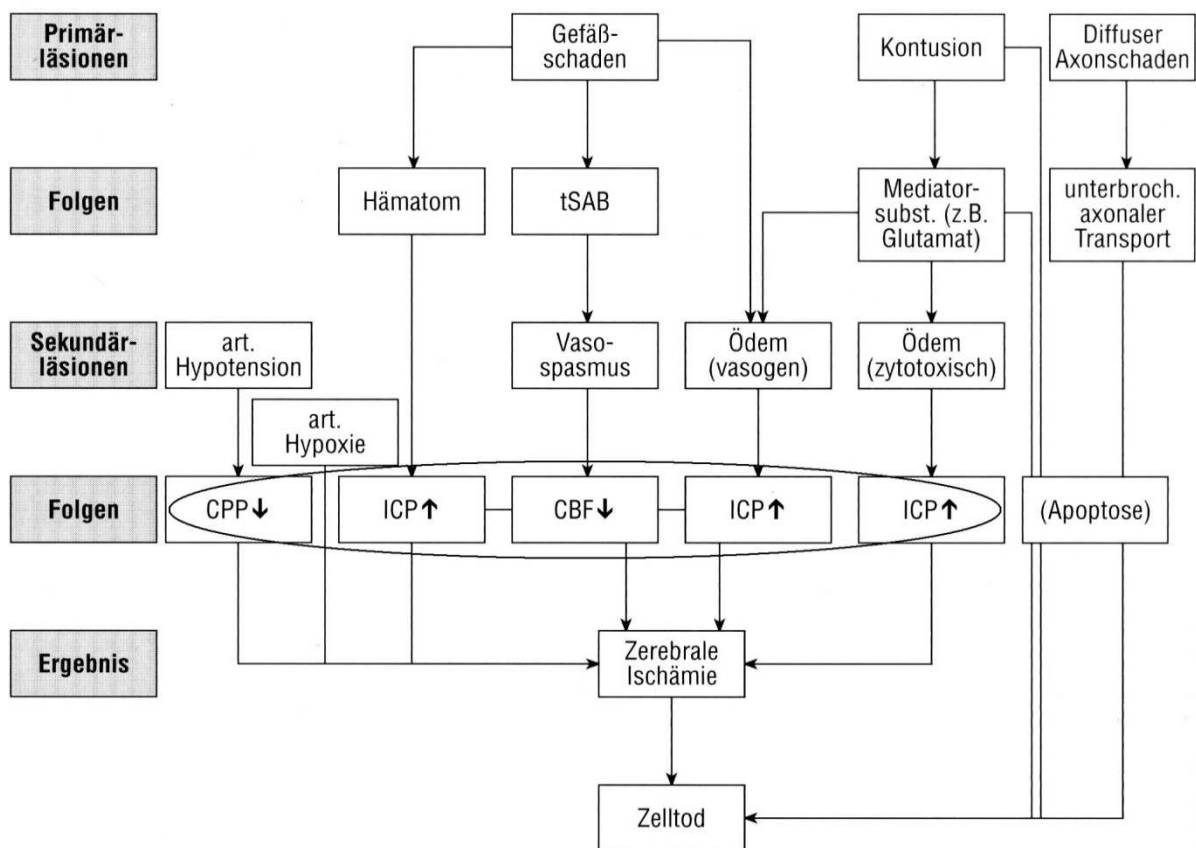


Abbildung 1.4: Pathophysiologisches Konzept der Differenzierung von Primär- und Sekundärschäden bei Schädel-Hirn-Trauma (2). CBF: zerebraler Blutfluss, CPP: zerebraler Perfusionsdruck, ICP: intrakranieller Druck, tSAB: traumatische Subarachnoidalblutung.

Der CBF ist vom zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und zerebrovaskulären (Gefäß-) Widerstand (CVR) abhängig und wird aus deren Quotient berechnet:

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

Die Höhe des zerebralen Perfusionsdrucks errechnet sich aus der Differenz von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAD) und intrakraniellen Druck (ICP):

$$CPP = MAD - ICP$$

Da der zentralvenöse Druck beim stehenden Menschen nahe Null liegt entspricht der intrakranielle Druck in etwa dem im Gehirn herrschenden Flüssigkeitsdruck von 5 bis 15 mm Hg. Der zerebrovaskuläre Widerstand wiederum wird durch das Hagen-Poiseuillesche-Gesetz beschrieben (l: Gefäßlänge, η : Blutviskosität, r: Gefäßradius):

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

Demnach ändert sich die Stromstärke einer Flüssigkeit, die durch ein zylindrisches Rohr mit dem Durchmesser $2r$ fließt mit der 4. Potenz dessen, d.h. der entscheidende Faktor für den zerebrovaskulären Widerstand liegt in der Gefäßweite. Eine Vasokonstriktion führt zu einer Erhöhung des Widerstands, während eine Vasodilatation zu einer Erniedrigung des Widerstands führt. Eine Reihe von Faktoren (endotheliale, lokal chemische und neurogene) beeinflussen die Veränderungen im zerebrovaskulären Widerstand bzw. der Gefäßweite und passen unter physiologischen Bedingungen den CBF der Hirnaktivität an. Der CBF verhält sich also proportional zum CPP und reziprok zur Hirnaktivität. Auf diese Weise kann der zerebrale Blutfluss durch Gegenregulation des CVR zwischen 60 mm Hg und 160 mm Hg auf dem durch die Hirnaktivität vorgegebenen Niveau konstant gehalten werden. Kommt es zu einem starken Abfall des CPP oder unter pathologischen Bedingungen zum Verlust der Autoregulation, führt dies zu einer maximalen Vasodilatation. Der CBF variiert nun passiv mit dem Perfusionsdruck und es kommt zu einer druckproportionalen Minderperfusion des Gehirns mit entsprechenden zentralnervösen Störungen. Dabei sind ein CPP < 60 mm Hg und ein ICP > 20 mm Hg als kritisch zu betrachten, da sie mit einem schlechten outcome für Patienten assoziiert sind (15-16). Eine Bestimmung des individuell optimalen CPP setzt eine gleichzeitige Kenntnis der Hirndurchblutung, der Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffbedarfs und/oder des Hirnstoffwechsels voraus. Regionale Messungen (mittels Parenchymsensoren, transkranieller Doppleruntersuchungen oder perfusionsgewichteter Bildgebung) zur Abschätzung dieses Wertes sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (17).

Mechanismen der Sekundärschädigung nach Schädel-Hirn-Trauma sind bisher nur teilweise aufgedeckt und verstanden und beinhalten durch Ischämie bzw. Hypoglykämie induzierte Störungen des Energiehaushaltes, mit Folge von Ödembildung, Gewebsazidose, vermehrtem Anfall freier Radikale, Proteasenaktivierung und Exzitotoxizität. Diese teilweise eng miteinander verknüpften Kaskaden können zu morphologischer Zellschädigung oder Zelltod führen oder eine Apoptose induzieren (Abbildung 1.5).

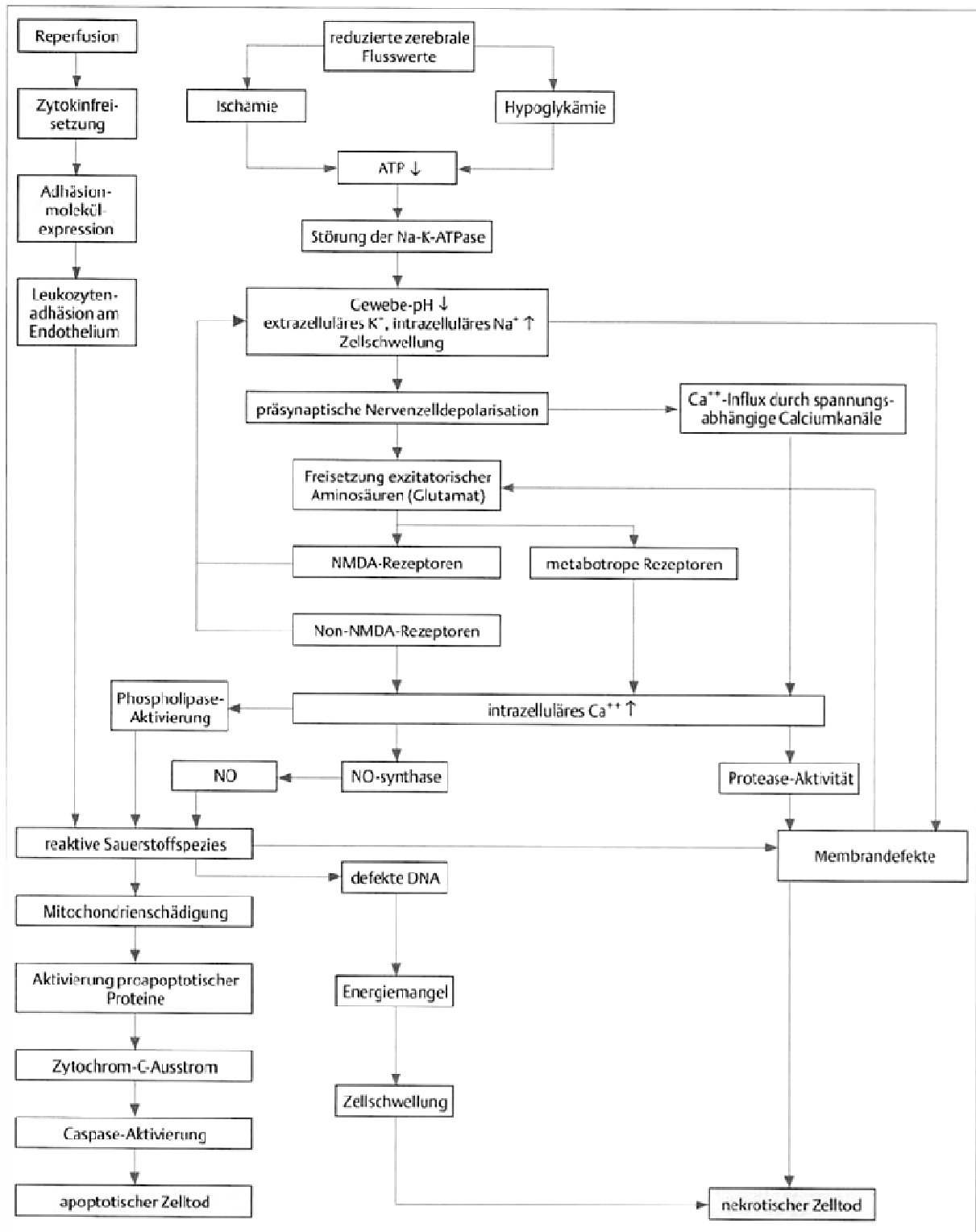


Abbildung 1.5: Kaskaden des Zelluntergangs. Durch Störungen des Energiestoffwechsels kommt es durch Veränderungen des Säure-Basenhaushalts, Zellschwellung, Exzitotoxizität, vermehrten Anfall reaktiver Sauerstoffspezies und Proteasenaktivierung zu morphologischem Zellschaden und Zelluntergang (18).

1.1.2 Akutes subdurales Hämatom

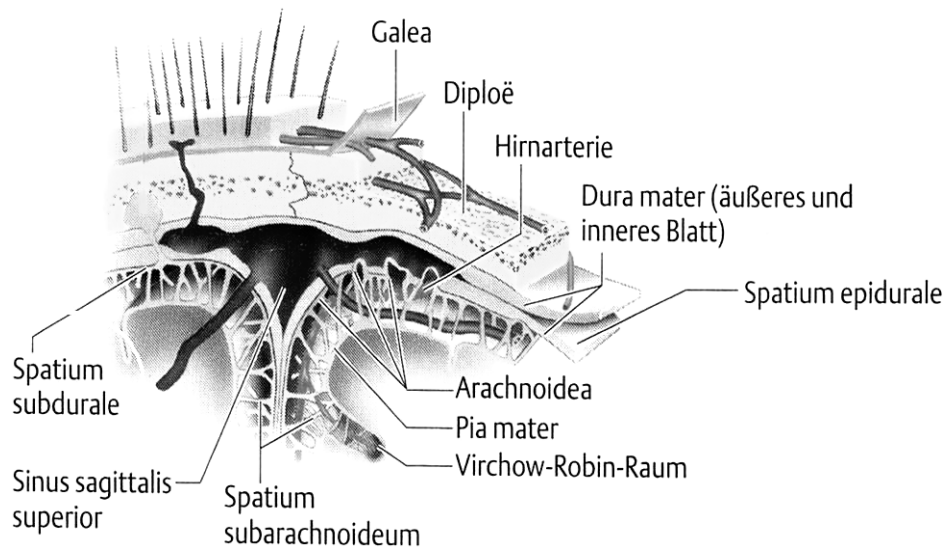


Abbildung 1.6: Einteilung der verschiedenen intrakraniellen Räume. Das Spatium subdurale befindet sich zwischen der Dura mater encephali und Arachnoidea mater encephali (19).

Beim akuten subduralen Hämatom, als häufiges Verletzungsmuster nach SHT, kommt es zur Einblutung in den mit lockerem Bindegewebe ausgefüllten Spaltraum zwischen innerem Blatt der Dura mater encephali und der Arachnoidea mater encephali. Gewöhnlich sind subdurale Hämatome rostrolateral über dem Frontal- und Parietallappen lokalisiert. Als Blutungsquellen kommen kortikale Gefäße, verletzte Sinus sowie zerrissene Brückenvenen in Frage. Man geht davon aus, dass die meisten Subduralhämatome aus zerrissenen Brückenvenen gespeist werden, was von Gennarelli und Thibault in einem Primatenmodell demonstriert werden konnte. Die Ursachen dafür sind Akzelerations-Dezelerations-Traumata des Kopfes, welche die Hauptdeterminante für Brückenvenenrisse darstellen (20). Diese werden zumeist durch Verkehrsunfälle verursacht, bei älteren Patienten kommen vermehrt auch Stürze als Ursache in Betracht (7). Manifestiert sich das subdurale Hämatom innerhalb von 72 Stunden nach dem Trauma wird es als akut klassifiziert. Chronische subdurale Hämatome erreichen hingegen ihr Symptommaximum oft erst 2 - 3 Monate nach einem Bagateltrauma.

Neben dem eigentlichen Hämatom kommt es durch die Gewalteinwirkung oft auch zu diffussem Axonschaden, Kontusionsherden, Subarachnoidalblutungen und Blutungen in der Markzunge der ersten Stirnlappenwindung („gliding contusion“) sowie zusätzlichen extrakraniellen Verletzungen. Pathophysiologisch gelten beim akuten subduralen Hämatom die oben be-

schriebenen Mechanismen der ICP-Steigerung mit CPP- und CBF-Abfall und damit relativem bis absolutem Nähr- und Sauerstoffmangel, die verschiedene Schädigungskaskaden auf zellulärer Ebene induzieren (vgl. Abbildung 1.4 und 1.5).

1.2 Therapie

Das Hauptaugenmerk bei der Behandlung von schweren Schädel-Hirn-Traumata basiert auf der Vermeidung des sekundären Schadens. Der intrakranielle Druck (ICP) gilt neben dem Alter des Patienten, der Zeit bis zur chirurgischen Versorgung und dem Punktwert auf der Glasgow Coma Scale (GCS) als wichtiger prognostischer Faktor (21). Die intrakranielle Hypertension ist im Allgemeinen therapeutisch beeinflussbar und aufgrund der bereits dargestellten ernstesten Prognosen und therapeutischer Zeitfenster bedarf das akute subdurale Hämatom sofortiger intensiver Behandlung. Es gibt eine Reihe von Strategien, die sich allerdings meist auf einem Evidenzlevel der Klasse 2 (siehe Kapitel 8.1) bewegen. Der erhöhte Hirndruck wird in erster Linie durch Allgemeinmaßnahmen wie Sedierung, Analgesie und Oberkörperhochlagerung behandelt. Zudem muss für einen ausreichend hohen arteriellen Blutdruck (mittlerer arterieller Blutdruck von über 90 mm Hg) zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) gesorgt werden. Schlägt die Therapie fehl, kann man versuchen die intrakranielle Hypertension durch Applikation hypertoner Lösungen (v.a. Mannitol), oder durch eine Barbituratnarkose zu behandeln (22). Die moderate Hyperventilation, mit dem Ziel das intrakraniellen Blutvolumen zu verringern, ist aufgrund mangelnder Datenlage in neuen Richtlinien in den Hintergrund gerückt. Bei akuten subduralen Hämatomen ab einer bestimmten Ausdehnung (größer 10 mm oder CGS < 9) sollten diese operativ entfernt werden (7) (Abbildung 1.7).

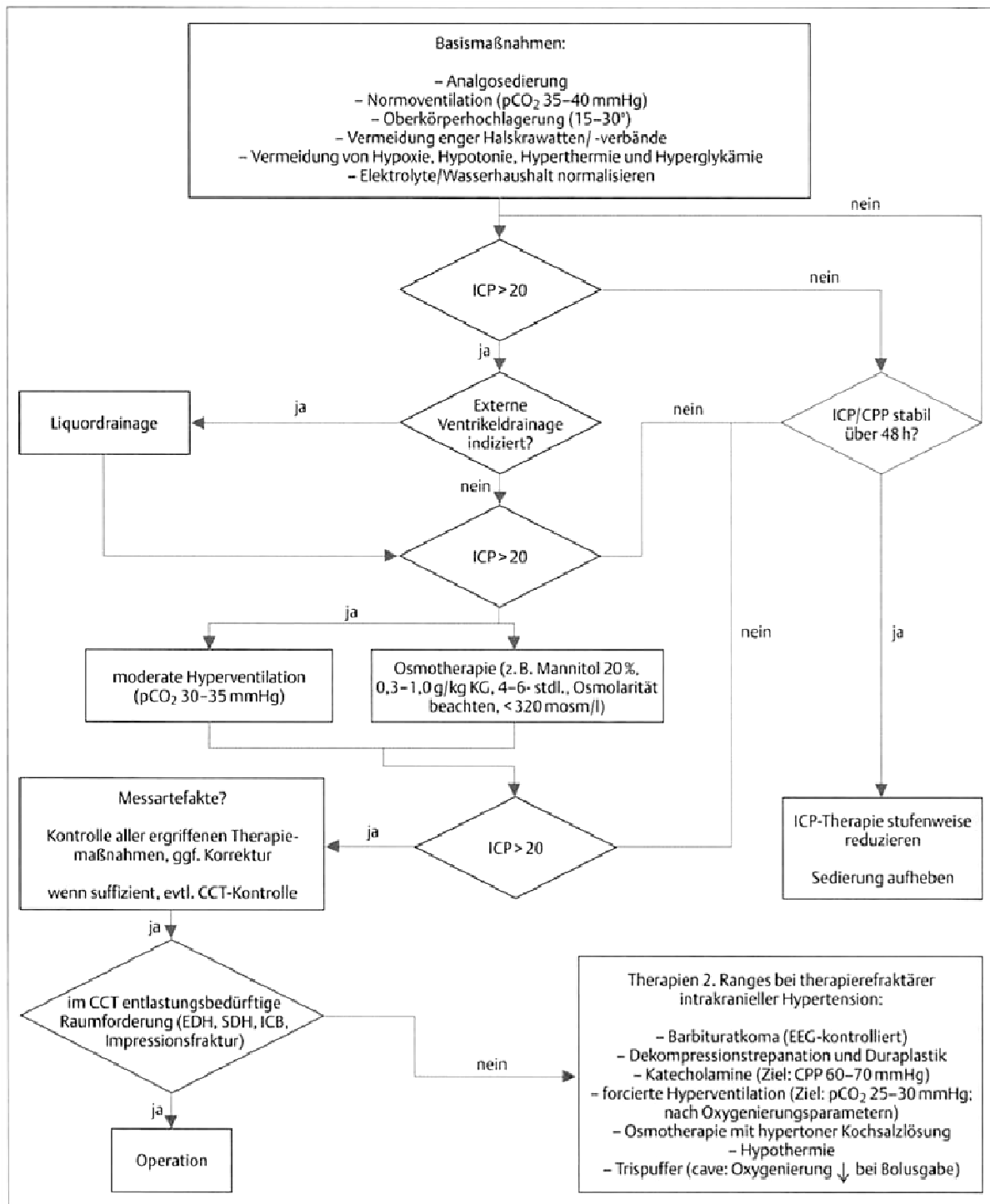


Abbildung 1.7: Stufenschema zur Behandlung des erhöhten Hirndrucks nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (23).

1.2.1 Chirurgische Behandlung

In Europa werden ca. 37% aller Schädel-Hirn-Trauma Patienten durch eine Operation versorgt (11). Meist wird eine fronto-temporo-parietale Kraniotomie durchgeführt (Abbildung 1.8). Je nach Charakteristik und Lage der Schädigung kann die Öffnung des Schädels variiert und gegebenenfalls auch beidseits ausgeführt werden. Es wird eine große Trepanation durchgeführt, die Dura vorsichtig inzidiert und das Hämatom über diese Inzision ausgespült und abgesaugt. Der Durchmesser des Knochendeckels zur Hämatomentfernung sollte, um ausreichend Entlastung und Überblick gewährleisten zu können, mindestens 10-12 Zentimeter betragen. Man unterscheidet eine osteoplastische Kraniotomie, bei der der Knochendeckel nach der Operation wieder eingesetzt wird, von einer osteoklastischen Kraniektomie, bei der der Knochendeckel (zunächst) nicht wieder eingesetzt wird. Zusätzlich kann im Rahmen der Operation eine Duraerweiterungsplastik angelegt werden, um ausreichenden Platz für schwellendes Gewebe zu schaffen (24). Die Art der Operationstechnik wird häufig durch die Erfahrungen des Operateurs beeinflusst. Ob eine Kraniotomie oder eine Kraniektomie mit oder ohne Duraerweiterung von Vorteil ist, ist bisher allerdings unklar (7). Zur Bestimmung der Operationsindikation werden neben klinischen Zeichen oft zahlreiche Untersuchungen, wie eine kraniale Computertomographie (CCT), eine transkranielle Dopplersonographie (TCD) oder das Versagen der konservativen Therapie herangezogen (25). Die Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group empfiehlt eine schnellstmögliche chirurgische Therapie bei Patienten mit einem Hämatom dicker als 10 mm oder einem Glasgow Coma Scale (CGS) < 9 Punkte (7). Dieses Vorgehen bewegt sich jedoch auf dem Boden niedriger Evidenz (26).

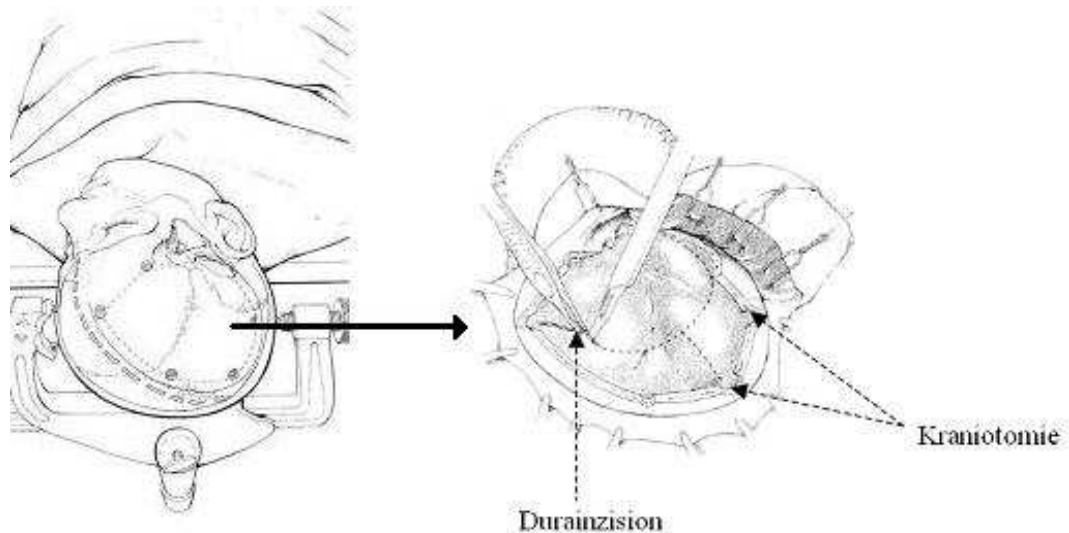


Abbildung 1.8: Lagerung des Patienten und Skizzierung der Kraniotomie und Durainzision bei fronto-temporo-parietaler Kraniotomie, z.B. zur Entfernung eines ASDH (27).

1.2.2 Hypertone / hyperonkotische Behandlung

Viele medikamentöse Ansätze, die in die postulierten Mechanismen der Sekundärschädigung (vgl. Abbildung 1.5) eingreifen sollten, sind leider fehlgeschlagen bzw. konnten sich noch nicht beweisen. So zeigten sich unter anderem Steroide, Kalziumkanalblocker, NMDA-Antagonisten und Serotonin-Antagonisten bisher beim Menschen nicht als hilfreich, teilweise wird sogar von deren Benutzung nach SHT abgeraten (22). Da es sich wiederholt zeigte, dass Patienten, die eine frühe Therapie erhielten, am meisten von dieser profitierten (8, 28), scheint ein frühes Eingreifen in die Mechanismen der intrakraniellen Hypertension essentiell zu sein. Oftmals ist eine solche frühe Intervention aus logistischen Gründen unmöglich. Hier bietet sich die Behandlung mit hypertonen bzw. hypertonen / hyperonkotischen Lösungen im Sinne einer small volume resuscitation (SVR) an, weil diese einfach zu handhaben, leicht erhältlich und wenig invasiv ist. Es wird ein Bolus einer stark hypertonen NaCl-Lösung (7,2-7,5%) in einer Dosis von 4 ml/kg KG intravenös infundiert. Da bei alleiniger Infusion von Kochsalzlösung der Effekt nur ca. eine halbe Stunde anhält, wird oftmals zusätzlich ein Kolloid (6-10% Dextran oder Hydroxyethylstärke) im Sinne einer hypertonen / hyperonkotischen Behandlung (HHT) dazu verabreicht (29). SVR verbessert dramatisch die zirkulatorische Funktion bei hämorrhagischem Schock durch Expansion des Plasmavolumens, erhöhten Cardiac output und reduzierte periphere vaskuläre Resistenz (30-31). Für die Gesamtwirkung entscheidend

ist die Mobilisierung endogenen Wassers und die Wirkung auf die Mikrozirkulation (29). Die Wiederherstellung der Vasomotorik und die Wiedereröffnung von Kapillaren durch eine hypertone / hyperonkotische Lösung konnte durch Messmer und Kreimeier gezeigt werden (32). Mazzoni et al. beschreiben die HHT als eine Möglichkeit einem Kapillarverschluss durch Endothelschwellung und Leukozytenadhärenz entgegenzuwirken (33). Ähnliches wurde bereits an Niere, Herz, Leber, Darm und Bindegewebe untersucht und bestätigt (34-36).

Bei all diesen Effekten auf periphere Gewebe und Organe erhebt sich die Frage nach zentraler Wirksamkeit dieser anscheinend potenten Therapie. In einer Studie, die eine Kombination aus Blutvolumenmangel und zerebraler Ischämie untersuchte, fand man einen nützlichen Effekt auf Störungen der zerebralen Zirkulation und erhöhten intrakraniellen Druck (37). HHT war auch in der Lage zerebralen "no-flow" nach Herzkreislaufstillstand signifikant zu reduzieren (38). Heimann et al. fanden im Rattenmodell weniger „no-flow“-Regionen und einen verbesserten zerebralen Blutfluss nach HHES-Gabe (6%ige Hydroxyethylstärke mit 7,2%iger NaCl-Lösung), korrelierend mit kleineren Infarktarealen nach kortikalem Infarkt durch das Zweivenen-Verschluss Modell (39). Diese Phänomene konnten durch SVR nach globaler Ischämie bei Ratten bestätigt werden (40).

Einige Studien untersuchten den Nutzen von HHT nach SHT. So wurde ein verminderter mikrovaskulärer Kollaps und verminderte Leukozyten-Endothel-Interaktion nach SHT im Tiermodell beschrieben (38, 41-42). Nach controlled cortical impact-Kontusionsschädigung (CCI) der Ratte führte HHT zu einer Verbesserung des erniedrigten zerebralen Blutflusses (43). Ein positiver Einfluss auf den CBF, den Zelltod und auf die neurologische Genesung in einem SAB-Modell bei Ratten konnte ebenfalls gezeigt werden (44). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1991 wurde durch alleinige Gabe hypertoner Kochsalzlösung eine Verbesserung des zerebralen Blutflusses und eine Reduktion des intrakraniellen Druckes nach subduralem Hämatom bei Hunden beschrieben (45).

Von den positiven Daten zur HHT inspiriert, konnte diese auch in klinischen Studien erfolgreich zur Kontrolle von ICP und CPP genutzt werden (46). Die Behandlung mit 7,5%iger Natriumchlorid-Lösung und 6%igem Dextran zeigte sich in großen kontrollierten Studien als wirksam und sicher in der Behandlung von traumatisierten Patienten. Insbesondere eine Subgruppe polytraumatisierter Patienten mit SHT profitierte am meisten davon (47). Verglichen mit Mannitol als Standardosmotherapeutikum zeigte sich HHT sowohl im Tiermodell (48), als auch bei Patienten signifikant überlegen in Bezug auf die ICP-Senkung und das Überleben nach SHT (49). Aufgrund der experimentellen und klinischen Erfahrungen aus Studien zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas mit HHT wird zunehmend die Anwendung dieser zur

Therapie der intrakraniellen Hypertension nach SHT diskutiert (50) und betont (29). Ein systematisches Review des Cochrane Zentrums beschäftigte sich 2007 mit hyperosmotischen Substanzen zur Therapie des SHT (51). Auch die aktuellen Richtlinien zur Therapie des schweren Schädel-Hirn-Traumas ermutigen zur weiteren Untersuchung hypertoner Kochsalzlösungen um eine evidenzbasierte Therapie mit diesen gewährleisten zu können (22).

Die unklaren Ergebnisse bei schlechter Studienlage zur chirurgischen Therapie, der Handlungsbedarf aus medizinischer und ökonomischer Sicht und das vermutete Potential hypertonen / hyperonkotischen Therapie führten zur Idee der vorliegenden Studie. Um den Stellenwert der Untersuchung herauszufinden wurden im Folgenden verschiedene Ziele gesetzt.

2. Ziel der Untersuchung

Gegenstand der vorliegenden Studie war eine Untersuchung der frühen Behandlung nach akutem subduralem Hämatom mittels hypertoner / hyperonkotischer Behandlung. Dazu wurden physiologische Parameter (ICP, CBF, MAD, BGA, Gewicht) sowie Ergebnisse aus neurologischen Tests und histologischer Aufarbeitung untersucht.

Die Hauptfragestellung der Studie waren die Langzeitergebnisse nach akutem subduralem Hämatom:

Welche *funktionellen* und *histologischen* Defizite treten nach akutem subduralem Hämatom (ASDH) im Tiermodell auf und wie wirkt sich die chirurgische bzw. medikamentöse Therapie darauf aus?

Folgende weitere Teilaspekte im akuten Verlauf wurden betrachtet:

1. Welchen Einfluss hat die hypertone / hyperonkotische Behandlung (HHT) auf Laborwerte?
2. Wie verändert ein akutes subdurales Hämatom (ASDH) im Tiermodell den intrakraniellen Druck (ICP), den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und den zerebralen Blutfluss (CBF)?

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

Versuchstiere & Material	
Tiere	Sprague-Dawley-Ratten, Charles River Deutschland, Sulzfeld
Tierfutter	Altromin Standard Diät, Altromin Gesellschaft für Tierernährung mbH, Lage
Waage	Scaltec SPO61, Labotec, Wiesbaden

Als Versuchstiere wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 296 und 350g verwendet. Diese wurden in Einzelkäfigen in einem ruhigen Raum mit konstanter Temperatur (22 ± 2 °C) und Luftfeuchtigkeit ($55\pm 5\%$) gehalten. Die Ratten hatten freien Zugang zu Futter und Wasser. Als Tierfutter diente ein Standarddiätfutter für Zuchtzwecke (Altromin Gesellschaft für Tierernährung mbH, Lage). Mit Hilfe einer Zeitschaltuhr wurde ein zirkadianer Rhythmus mit zwölfstündigen Lichtphasen eingehalten.

3.2 Narkose

Material	
Isofluran	Forene, Abbott, Wiesbaden
Chloralhydrat	36 mg / ml, Apotheke Universitätsklinikum Mainz
Wasser zu Injektion	Aqua ad injectabilia, B.Braun, Tuttlingen
Atropin	Atropinum sulfuricum 1 mg, Eifelfango, Bad Neuenahr-Ahrweiler
Augensalbe	Bepanthen® Augencreme, Bayer, Leverkusen
Temperaturhomöostasegerät	Homeothermic Blanket Unit, Harvard, Edenbridge, Kent, UK
Einmalspritze	Inject 5ml, B.Braun, Melsungen
Injektionskanüle	Sterican® G 23, B.Braun, Melsungen

Zur Vorbereitung der Injektionsnarkose wurden die Versuchstiere in eine Kurznarkose versetzt. Dazu wurde eine mit 1 ml Isofluran beträufelte Gazekompressen in einen Glasbehälter gelegt. Nach fünf Minuten Sättigungszeit wurde das Tier in den Behälter überführt, bis es nach ca. einer Minute einschlief. Danach wurde ein Bolus von 1 ml / 100 g KG Chloralhydrat (entsprechend 36 mg Chloralhydrat / ml) mit einer Einmalspritze über eine Injektionskanüle intraperitoneal appliziert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden stündlich 36 mg Chloralhydrat über einen zuvor gelegten Peritonealkatheter verabreicht (siehe Kapitel 3.3.2). Die Bindehäute wurden durch Bepanthen Augensalbe vor dem Austrocknen geschützt. Vor Beginn der ersten Präparationsschritte wurde 1 mg Atropin subkutan zur Prophylaxe parasymphischer Überreaktionen injiziert. Um einer Auskühlung während der Narkose und deren Folgen vorzubeugen wurde die Körpertemperatur mit Hilfe einer Heizmatte während der Operation konstant bei 37° C gehalten (siehe Kapitel 2.4.5). Die Ratten wurden unter Gabe von Sauerstoff (2 l / min) spontan atmend belassen.

3.3 Präparationsschritte

3.3.1 Allgemein

Material	
Rasierer	Favorita II, GT104/GH204, Aesculap, Tuttlingen

Vor Beginn der Präparation wurden die Tiere an Kopf, Hals und Bauch rasiert um eine bessere Übersicht über das Operationsfeld zu erhalten und postoperative Wundinfektionen zu verhindern.

3.3.2 Peritonealkatheteranlage

Material	
Polyethylenschlauch	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Venenverweilkanüle	Vasofix® Braunüle® 14 G, B.Braun, Melsungen
Präparationsschere, Nadelhalter, Pinzette	Aesculap, Tuttlingen
Nahtmaterial	Prolene 5-0, Ethicon, Norderstedt

Zur Applikation von Chloralhydrat zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein Polyethylenschlauch mit dem Außendurchmesser von 0,96 mm intraperitoneal platziert. Dieser wurde über eine Venenverweilkanüle ca. 2 cm unterhalb des linken Rippenbogens auf der Medioklavikularlinie vorsichtig eingeführt und max. 5 cm vorgeschoben. Anschließend wurde der Katheter durch eine zuvor gelegte Tabaksbeutelnaht befestigt.

3.3.3 Gefäßpräparation

Material	
Operationsmikroskop	Zeiss OPMI 1-FC, Oberkochen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Geflochtener Faden	Nähfaden, Gütermann AG, Gutach Breisgau
Nahtmaterial	Prolene 5-0, Ethicon, Norderstedt
Präparationsschere, Pinzetten, Nadelhalter, Mikroschere, Overholtklemmen	Aesculap, Tuttlingen
Einmalskalpell	Cutfix®, B.Braun, Melsungen

3.3.3.1 Präparation der Vena jugularis communis



Abbildung 3.1: Lagerung und Schnittführung zur Präparation der Vena jugularis communis (52).

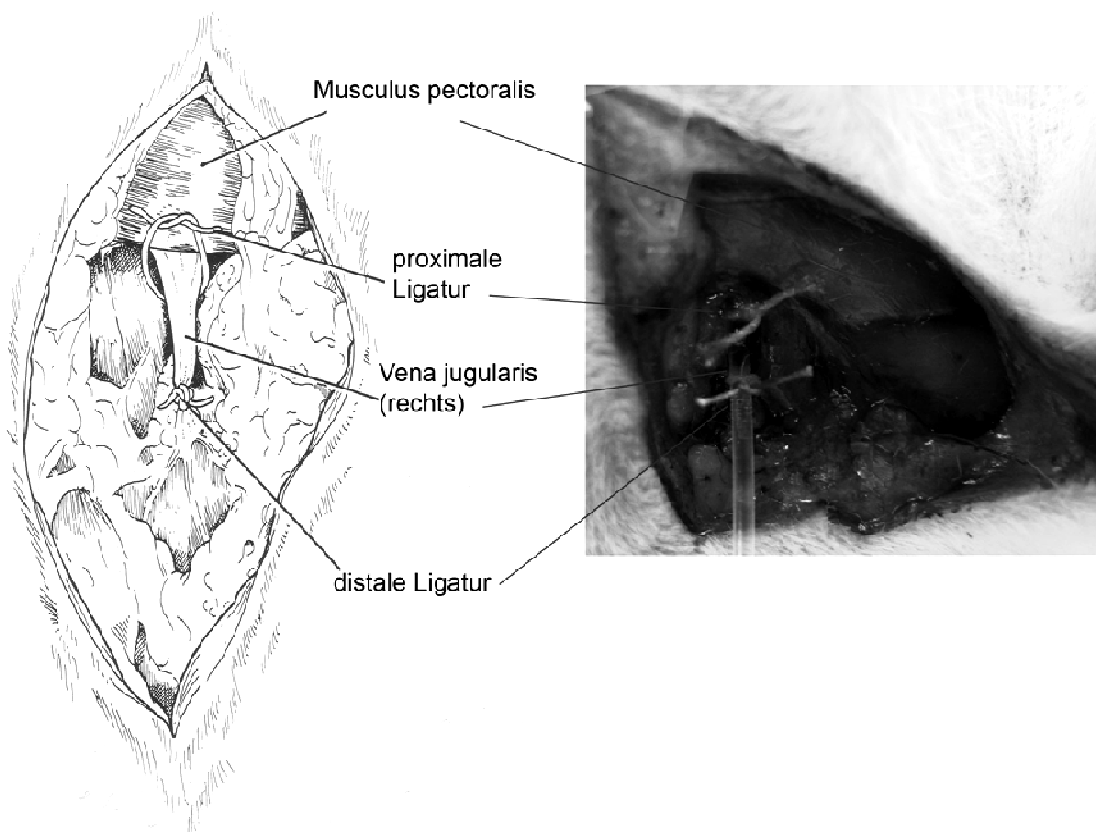


Abbildung 3.2: Ligatur der Vena jugularis communis zur Einführung des venösen Polyethylenkatheters (52)

Mit einer Schere wurde die Haut von der Mitte der Klavikula beginnend ca. 2 cm in Richtung des rechten Kieferwinkels durchtrennt (Abbildung 3.1). Mittels zweier spitzer Pinzetten wurde das subkutane Fettgewebe, unter Schonung umliegender Strukturen, getrennt und die Vena jugularis communis auf einer Länge von ca. einem Zentimeter dargestellt. Diese wurde anschließend untertunnelt und aus ihrer bindegewebigen Hülle gelöst. Im Folgenden wurde die Vena jugularis communis distal mittels eines geflochtenen Fadens ligiert, um den vom Kopf kommenden Blutfluss zu unterbrechen. Nach temporärer Ligatur der Vena jugularis communis kurz vor dem Musculus pectoralis wurde das Gefäß zwischen den beiden Ligaturen mit einer Mikroschere minimal eröffnet. Über die entstandene Öffnung wurde nach Lösen der proximalen Ligatur ein Polyethylenkatheter ca. 5 mm in Richtung des Herzens vorgeschoben und durch eine sowohl das Gefäß als auch den Katheter umfassende Ligatur befestigt (Abbildung 3.2). Nach Überprüfung der Rückläufigkeit des Katheters wurde die Wunde durch eine Hautnaht verschlossen.

3.3.3.2 Präparation der Schwanzarterie

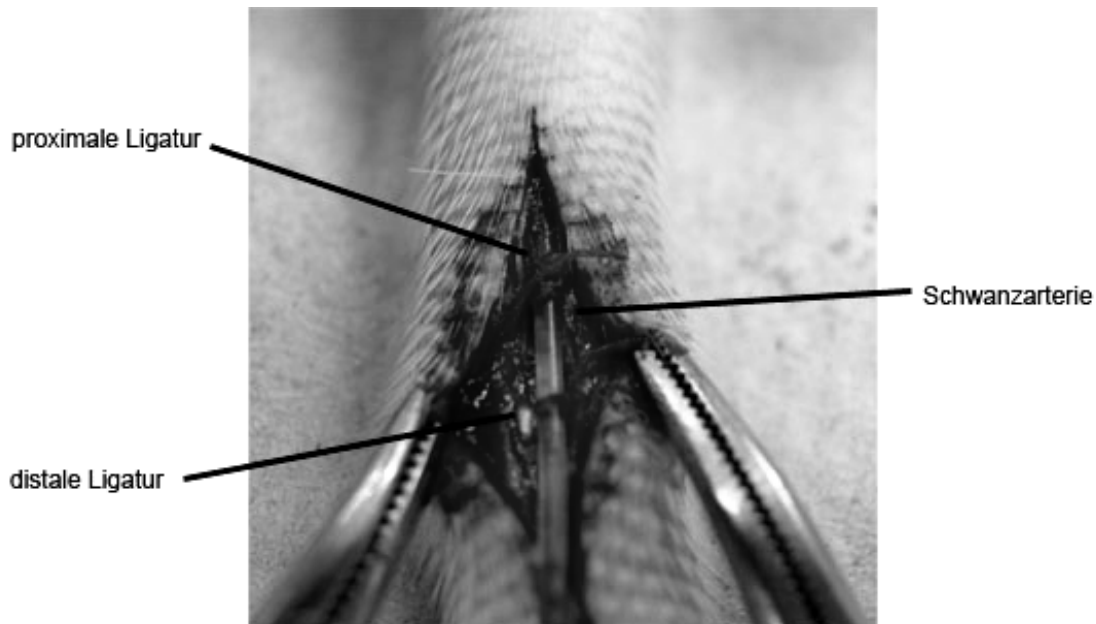


Abbildung 3.3: OP-Situs nach Ligatur und Einführung des Schwanzarterienkatheters zur arteriellen Blutdruckmessung und zur Entnahme von Blutproben für Blutgasanalysen.

Nach ventraler medialer rumpfnaher Inzision des Rattenschwanzes mit einem Skalpell auf einer Länge von ca. einem Zentimeter wurde die über der Schwanzarterie liegende Faszie mit einer Mikroschere eingeschnitten. Die darunter in einer Bindegewebshülle befindliche Arterie wurde mit spitzen Pinzetten befreit und mobilisiert. Im Folgenden wurde die Arterie distal durch eine Fadenligatur unterbunden und proximal durch eine Ligatur temporär verschlossen. Zwischen den beiden Ligaturen wurde das Gefäß mit Hilfe einer Mikroschere eröffnet und über die so entstandene Öffnung ein Polyethylenkatheter ca. 5 mm in Richtung des Herzens vorgeschoben und durch eine sowohl das Gefäß als auch den Katheter umfassende Ligatur befestigt (Abbildung 3.3). Nach Überprüfung der Lage und Rückläufigkeit des Katheters wurde die Wunde durch eine Hautnaht verschlossen.

3.3.4 Präparation des Kopfes

Material	
Operationsmikroskop	Zeiss OPMI 1-FC, Oberkochen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Bohrer	Microtron 60 GD612, Aesculap, Tuttlingen
Bohrerhandstück	GD604, Aesculap Tuttlingen
Stereotaktischer Rahmen	430005-GR-GP-K, TSE-Systems, Bad Homburg
Bipolarer Koagulator	Eigenbau
Gewebekleber	Histoacryl® Gewebekleber, B.Braun, Melsungen
Injektionskanülen	Sterican® G 23, B.Braun, Melsungen
Präparationsschere, Dissektor, Overholtklemmen, Bohrkopf	Aesculap, Tuttlingen

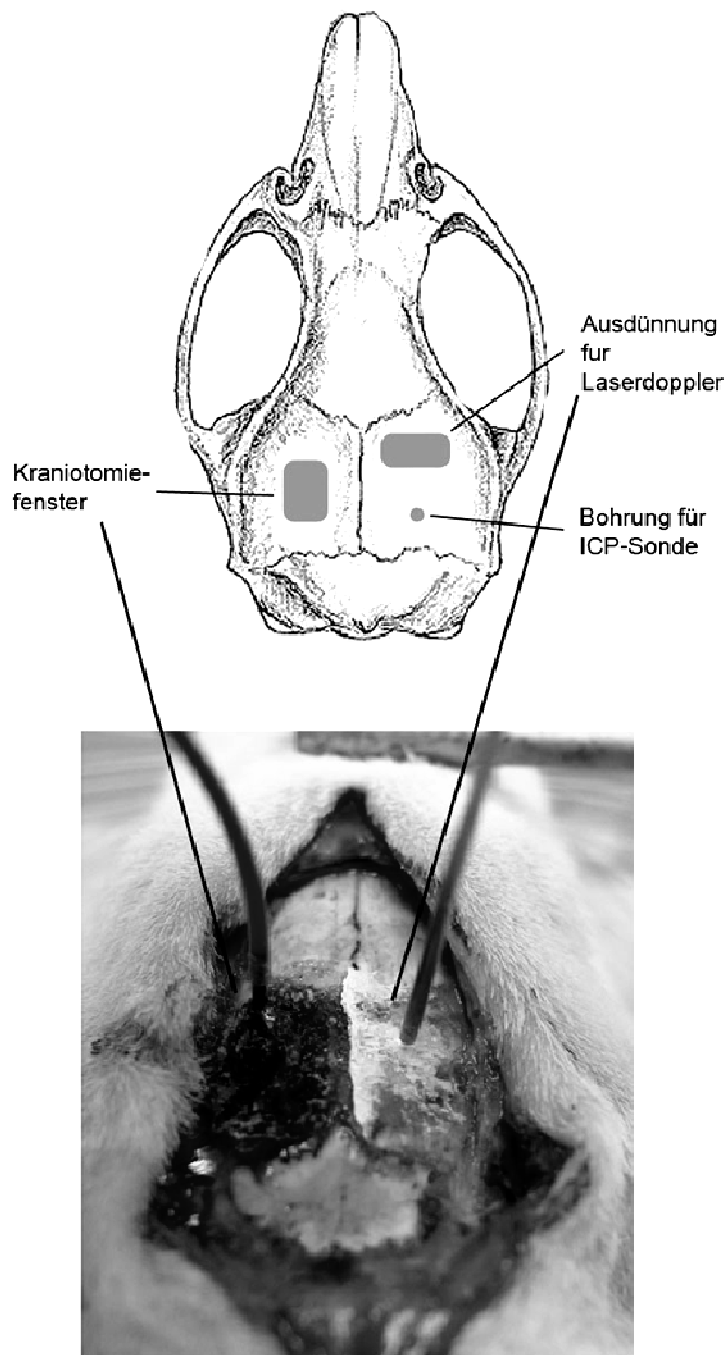


Abbildung 3.4.: Präparation des Schädels: Über der linken Hemisphäre zu sehen ist ein 3 * 5 mm großes Kraniotomiefenster zur Blutinfusion bzw. Hämatomentfernung, über der rechten Hemisphäre eine Knochenausdünnung zur zerebralen Blutflussmessung sowie ein Bohrloch zur ICP-Messung.

In tiefer Narkose wurden die Ratten in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Nach Inzision der Kopfhaut über der Sagittalnaht mit einer Präparationsschere wurde das Periost mit einem Dissektor mobilisiert und beidseits nach lateral verlagert um direkte Aufsicht auf den Knochen zu erlangen. Eventuelle Blutungen am Schnitttrand wurden durch einen bipolaren Koagulator vorsichtig gestillt um eine gute Sicht zu gewährleisten und die spätere

Laserdopplerflowmetrie nicht zu stören. Links der Sutura sagittalis wurde mittig über der linken Hemisphäre ein ca. 3 * 5 mm großer Knochendeckel durch vorsichtiges Bohren mit einem Diamantkopfboller unter stetiger Wasserkühlung herausgetrennt. Nach Abschluss des Bohrvorgangs wurde die Unversehrtheit der Dura mater cerebri kontrolliert. Zur späteren subduralen Blutinfusion wurde die Dura mater cerebri mit Hilfe einer Injektionskanüle punktförmig eröffnet. Eine zuvor zu einem „L“ gebogene 23 G Kanüle mit abgestumpfter Spitze wurde nun durch Gewebekleber unterhalb der Dura fixiert (53). Der Knochendeckel wurde

zur späteren Reimplantation aufbewahrt. Rechts an die Koronarnaht grenzend wurde in einem ca. 2 * 3 mm großen Bereich der Knochen für die spätere kontralaterale ICBF-Messung ausgedünnt. Bei einem Teil der Tiere wurde ca. 2 mm kaudal davon ein Bohrloch mit anschließender Eröffnung der Dura mater cerebri zur ICP-Messung angefertigt (Abbildung 3.4).

3.3.5 Beendigung der Operation

Material	
Bipolarer Koagulator	Eigenbau
Geflochtener Faden	Nähfaden, Gütermann AG, Gutach Breisgau
Nahtmaterial	Prolene 5-0, Ethicon, Norderstedt
Augencreme	Bepanthen® Augencreme, Bayer, Leverkusen
Präparationsschere, Pinzetten, Nadelhalter	Aesculap, Tuttlingen
Gewebekleber	Histoacryl® Gewebekleber, B.Braun, Melsungen

Nach Ende der Messphase wurde die subdurale Infusionsnadel vorsichtig entfernt und die Kraniotomie mit dem eigenem Knochendeckel und Gewebekleber auf Schädelniveau versiegelt. Alle gegebenenfalls vorhandenen Blutungen wurden gestillt und die Kopfhaut mittels Einzelknopfnähten adaptiert. Die Gefäßkatheter wurden unter Sicht entfernt und die Gefäßstümpfe sicher ligiert. Die darüber liegenden Wunden wurden durch Einzelknopfnähte verschlossen. Die Bindehäute wurden nochmals mit Augencreme benetzt und die Ratte nun zum Aufwachen, mit Zellstoff bedeckt um eine Auskühlung zu vermeiden, in ihren Käfig gelegt.

3.4 Messtechnik

3.4.1 Intrakranieller Druck

Material	
ICP-Sonde	Neurovent-P 3F, Raumedic, Münchberg
Monitor	Siemens Sirecust 404-1, Hamburg

Der intrakranielle Druck (ICP) wurde auf der zum subduralen Hämatom kontralateralen Seite (rechts) gemessen. Dazu nutzten wir einen piezoelektrische Transducer. Ein nichtleitender piezoelektrischer Kristall wird bei Verformung einem Druck ausgesetzt, wodurch es zwischen den gegenüberliegenden Flächen des Kristalls zu einer Spannungsänderung kommt, die gemessen werden kann (piezoelektrischer Effekt). Die elektrische Polarisierung, die durch die Verformung erzeugt wird, ist dabei direkt proportional zum auslösenden Druck, der über einen Monitor ausgegeben werden kann. Die Sonde wurde in 37° C warmem Wasser, entsprechend der Körpertemperatur, auf 0 mm Hg geeicht. Danach konnte diese ca. 2 mm in das Gewebe vorgeschoben und an den Monitor zur graphischen Darstellung der Druckkurve und numerischen Ausgabe des intrakraniellen Druckes angeschlossen werden.

3.4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Material	
Einmalspritze	Inject 1ml, B.Braun, Melsungen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Dreiwegehahn	Discofix-3, B.Braun, Melsungen
Kanülen	Sterican® G 23, B.Braun, Melsungen
Drucksensor	RS 3800, Gould 134615-50, Gould Inc. Cleveland, Ohio, USA
Monitor	Siemens Sirecust 404-1, Hamburg

Ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter, in der Schwanzarterie liegender Katheter wurde mit einem Drucksensor verbunden. Dieser war zuvor mit Hilfe eines digitalen Manometers geeicht worden. Die so kontinuierlich invasiv gemessenen Blutdruckdaten konnten durch einen Monitor graphisch als Blutdruckkurve und als über die Zeit gemittelte Werte dargestellt werden. Um eine stetige Durchgängigkeit des Katheters zu gewährleisten, wurde dieser mehrfach über einen Dreiwegehahn mit einer mit 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllten Einmalspritze gespült.

3.4.3 Lokaler zerebraler Blutfluss

Material	
Laserdoppler Blutfluss-Messgerät	Vasamedics Laserflo BPM2, St. Paul , MN, USA
Laserdoppler-Sonde	Vasamedics Fieberopticsonde 8 * 200 mm, St. Paul , MN, USA
Mikromanipulator	Universal micromanipulator 430005-M/S, TSE-Systems, Bad Homburg

Die Laserdopplerflowmetrie ist ein berührungsloses optisches Messverfahren zur Bestimmung von Geschwindigkeitskomponenten in Flüssigkeiten. In der vorliegenden Studie wurde dieses Verfahren genutzt um den Blutfluss in den kortikalen Gefäßen der Ratte abzuschätzen. Dazu wurde eine Laserdoppler-Sonde mit Hilfe eines Mikromanipulators auf ein zuvor ausgedünntes Areal des Schädels aufgesetzt. Eine Laserdoppler-Sonde wurde möglichst knochenah platziert und befand sich in ständigem Flüssigkeitskontakt, um eine valide Messung gewährleisten zu können. Die Sonde sendet ein monochromatisches Licht der Wellenlänge 720 nm aus. Dieses wird von den Erythrozyten gestreut und reflektiert. Zwischen dem gemessenen reflektierten Licht und dem ausgesandten Licht herrscht aufgrund des Dopplereffektes ein Frequenzunterschied. Aus diesem Frequenzunterschied berechnet das Anemometer die Geschwindigkeit des Blutes. Die Signalhöhe gibt Aufschluss über das Blutvolumen und dadurch über den durchströmten Querschnitt. Schließlich ergibt das Produkt aus Geschwindigkeit und Volumen den Blutfluss. Durch Messung in einem Teflonblock und Messung der Geschwindigkeit einer Emulsion mit definierter Motilität (Brown'sche Moleku-

larbewegung) kann die Apparatur geeicht werden. Eine Vergleichbarkeit der Werte, auf einer Skala mit definiertem Nullpunkt, ist somit gewährleistet (54).

3.4.4 Blutanalysen

Material	
Glaskapillaren	Clinitubes D 957-11,5-210, heparinisiert, Radiometer, Copenhagen
Blutgasanalysator	Radiometer ABL 615, Kopenhagen
Elektrolytanalysator	Radiometer EML 105, Kopenhagen

Während des Experimentes wurden in der Kontrollphase vor dem akuten subduralen Hämatom und eine viertel Stunde nach Volumentherapie (45 Minuten nach ASDH) arterielle Blutproben entnommen und analysiert. Eine Ausnahme hiervon bildet die akute Studie 1 (siehe Kapitel 3.9). Um eine höhere zeitliche Auflösung zu erhalten wurden hier 0,5, 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 45 Minuten nach HHT Blut für die Analyse entnommen. Die Blutproben wurden aus dem bereits zur invasiven Blutdruckmessung liegenden arteriellen Katheter in eine 220 µl fassende heparinisierte Glaskapillaren entnommen. Das Blutvolumen wurde auf zwei verschiedene Messstationen zur Analyse von pH-, pCO₂-, pO₂-Werten, Hämoglobinkonzentration, Sauerstoffsättigung, Hämatokritwert (Radiometer ABL 615) sowie von Kalium-, Natrium-, Chlorid-, Laktat- und Glukosekonzentration (Radiometer EML 105) verteilt. Zur Temperaturkorrektur der Messwerte wurde die zum Entnahmezeitpunkt gemessenen Körpertemperatur des Tieres berücksichtigt.

3.4.5 Temperaturmessung

Material	
Temperaturhomöostasegerät	Homeothermic Blanket Unit, Harvard, Eden- bridge, Kent, UK

Die Körpertemperatur wurde mit einer rektalen Sonde gemessen und dieser Wert mit dem eingestellten Sollwert von 37° C verglichen. Bei Abweichungen wurde die Heizmatte, auf der das Tier über die komplette Versuchsdauer lag, automatisch aufgewärmt, sodass eine konstante Körpertemperatur von $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gewährleistet werden konnte.

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Allgemein

Nach Beendigung der vorbereitenden Präparationen, Eichung der Messgeräte und Platzierung aller Sonden wurde bei stabilen physiologischen Parametern der Versuch begonnen.

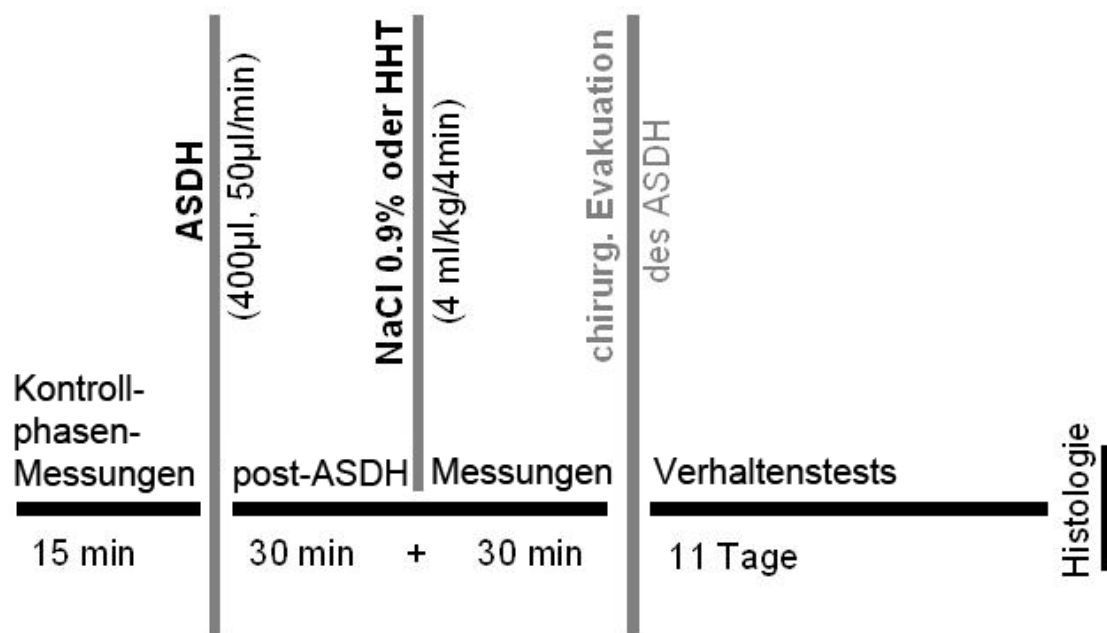


Abbildung 3.5: Versuchsablauf: Nach einer 15-minütigen Kontrollphase wurde das subdurale Hämatom induziert. 30 Minuten später wurden, je nach Versuchsgruppe, entweder eine HHT durchgeführt oder 0,9%ige NaCl als Bolus infundiert. Weitere 30 Minuten später, insgesamt eine Stunde nach Induktion des akuten subduralen Hämatoms (ASDH), wurde die Messphase abgeschlossen und es wurde, je nach Gruppe, das Subduralhämatom entfernt und die Operation beendet. In den folgenden elf Tagen wurden die Tiere neurologisch getestet und an Tag zwölf nach der Operation deren Gehirne histologisch aufgearbeitet.

3.5.2 Kontrollphase

Eine Kontrollphase mit stabilen Messwerten war Grundvoraussetzung für den Versuchsbeginn. Dazu musste das Versuchstier physiologische und stabile Messparameter über den Zeitraum von 15 Minuten aufweisen. Nur wenn dies erfüllt war wurde der Versuch fortgeführt. Während des kompletten Versuchsablaufs wurden, je nach Studienzugehörigkeit, der MAD, der ICP, der ICBF sowie verschieden häufig Blutanalysen gemessen (siehe Tabelle 3.2).

3.5.3 Induktion des Akuten Subduralen Hämatoms

Material	
Einmalspritze	Inject 1ml, B.Braun, Melsungen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Perfusor	Infusomat Type 540210, TSE-Systems, Bad Homburg
Injektionskanülen	Sterican® G 23, B.Braun, Melsungen

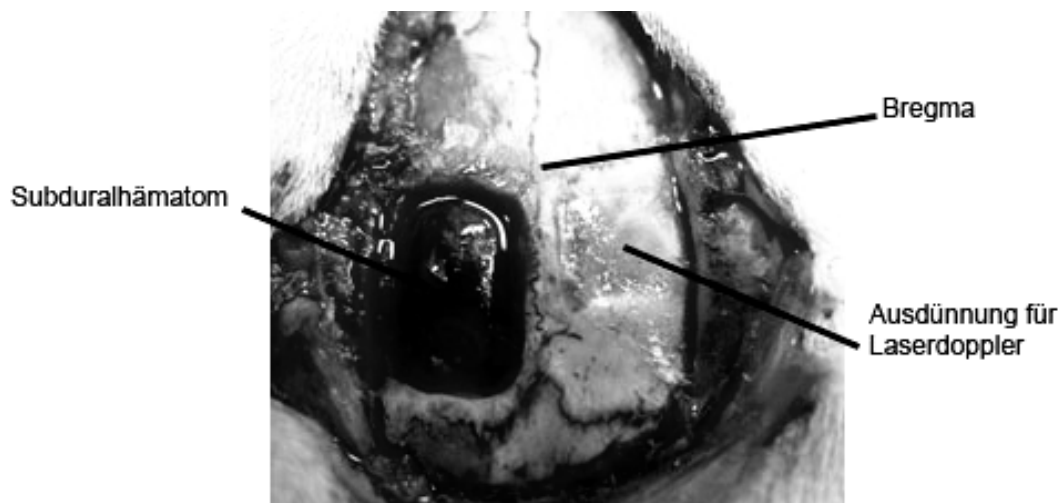


Abbildung 3.6: Aufsicht auf das, nach der Messphase, unter der Dura mater encephali imponierende Subduralhämatom.

Zur Induktion eines akuten subduralen Hämatoms wurden zunächst ca. 600 µl venösen Eigenbluts über den Jugularisvenenkatheter in eine 1 ml Einmalspritze abgenommen und diese unverzüglich in einen Perfusor eingespannt, um eine Blutgerinnung in vitro zu vermeiden. Die Einmalspritze wurde, über einen mit Eigenblut gefüllten Polyethylenschlauch, mit der bereits unter der Dura mater encephali befestigten „L“-förmigen Kanüle verbunden (siehe Kapitel 3.3.4). Über diesen Schlauch wurden nun 400 µl Blut, über einen Zeitraum von acht Minuten (entsprechend 50 µl / min) kontinuierlich unter die Dura infundiert um dort als subdurales Hämatom zu gerinnen (53) (Abbildung 3.6).

3.5.4 Applikation von 0,9%iger NaCl-Lösung oder hypertoner / hyperonkotischer Therapie

Material	
Einmalspritze	Inject 1ml, B.Braun, Melsungen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Perfusor	Infusomat Type 540210, TSE-Systems, Bad Homburg
Injektionskanülen	Sterican® G 23, B.Braun, Melsungen
Hypertone / hyperonkotische Lösung	HyperHaes®, Fresenius, Bad Homburg (auf 1000 ml: - 60 g Hydroxyethylstärke (Molekulargewicht 200000) - 72 g Natriumchlorid entsprechend eine theoretischen Osmolarität von 2640 mosmol / l bei eine pH von 3,5-6)
NaCl-Lösung	0,9%ig, B.Braun, Melsungen

Eine halbe Stunde nach der subduralen Blutinfusion wurde mittels eines Perfusors über den venösen Katheter, je nach Gruppe, eine small volume resuscitation (SVR) mit hypertoner / hyperonkotischer Lösung durchgeführt oder 0,9%ige NaCl- Lösung als Bolus entsprechend 4 ml / kg KG / 4 min verabreicht.

3.5.5 Chirurgische Entfernung des Subduralhämatoms

Material	
Einmalspritze	Inject 5ml, B.Braun, Melsungen
Polyethylenkatheter	Polythene Tubing 0,96 mm OD, SIMS, Portex, UK
Pinzetten, Mikroschere	Aesculap, Tuttlingen
NaCl-Lösung	0,9%, B.Braun, Melsungen
Operationsmikroskop	Zeiss OPMI 1-FC, Oberkochen
Gewebekleber	Histoacryl® Gewebekleber, B.Braun, Melsungen

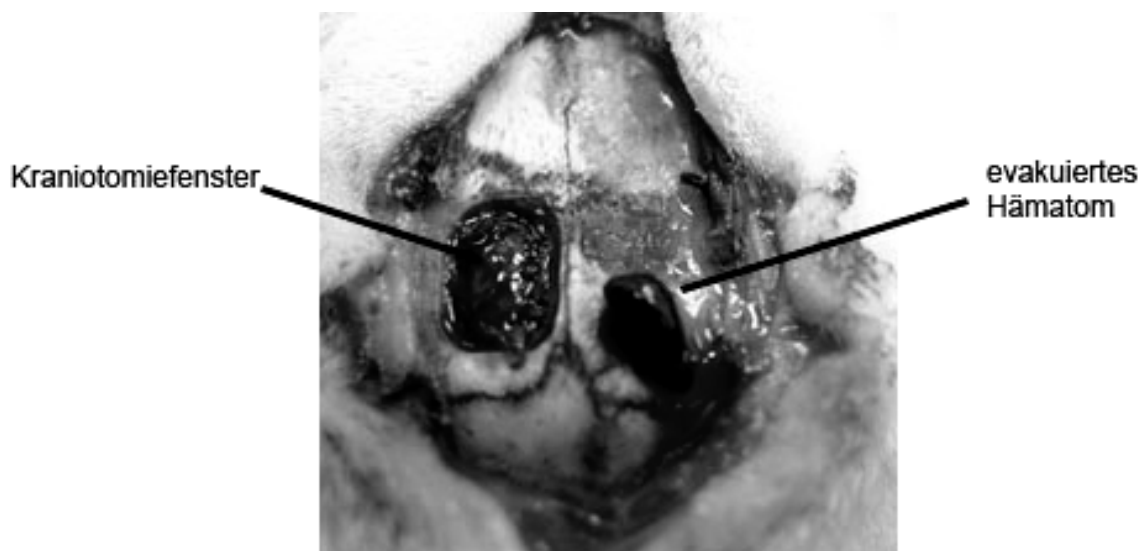


Abbildung 3.7: Chirurgische Entfernung des akuten subduralen Hämatoms: Nach vorsichtiger Eröffnung der Dura konnte das Hämatom evakuiert werden.

Insgesamt eine Stunde nach Beginn der subduralen Blutinfusion wurde bei einem Teil der Versuchstiere das Subduralhämatom evakuiert. Dazu wurde die Nadel, die zuvor zur subduralen Infusion des Blutes diente, samt Gewebekleber vorsichtig entfernt. Die Dura mater encephali wurde mit einer Mikroschere vorsichtig gespalten und das Hämatom unter ständiger Sichtkontrolle durch Spülung und mit Hilfe von Pinzetten mobilisiert (Abbildung 3.7). Tief unter dem Knochen liegende und damit der Sicht unzugängliche Hämatomanteile wurden dort

belassen. Kam es bei der Entfernung des Hämatoms zu keiner sichtbaren Verletzungen, wurde das Kraniotomiefenster nach durchschnittlich 6 Minuten durch den eigenen Knochendeckel durch Gewebekleber auf Schädelniveau verschlossen und die Operation beendet.

3.6 Neurologische Tests

3.6.1 Allgemein

In den Tagen um die Operation wurden entsprechend eines Versuchsprotokolls (Protokoll siehe Kapitel 8.3) verschiedene neurologische Tests durchgeführt. Haupttest hierbei war der Neuroscore Test. Die Tiere wurden in einem abgedunkelten ruhigem Raum getestet. Die Testperson hatte keine Kenntnis davon, welche der mit Codes verschlüsselten Ratten zu welcher Gruppe gehörte.

3.6.2 Neuroscore Test

Der Neuroscore Test (Protokoll siehe Kapitel 8.3) bewertet auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten den neurologischen Allgemeinzustand der Ratte anhand ihrer motorischen, koordinativen und sensorischen Fähigkeiten. Dazu werden Asymmetrie in der Vorderpfotenstellung, seitenbetontes „Eindrehen“ der Ratte wenn sie am Schwanz hochgehoben wird, posturale Instabilität, Schnurrhaarbewegung, Bewusstseinslage, Gehör, Reaktion auf Berührung und Hemianopsie je mit 0 Punkten (keine Schädigung) bzw. 10 Punkten (Schädigung) verbucht. Bei den Unterpunkten für spontanes Laufen und Überqueren der Holzbalken im Beam-Walk Test (siehe Kapitel 3.6.3) wurde zwischen 0 Punkten (keine Schädigung), 5 Punkten (Schädigung) und 10 Punkten (absolute Unfähigkeit) unterschieden. Demnach entsprechen 0 Punkte im Neuroscore Test einer Ratte mit keinerlei neurologischem Defizit und 100 Punkte einer Ratte mit stärkster neurologischer Schädigung (55). Dieser Test wurde präoperativ durchgeführt um einen Ausgangswert zu erhalten und postoperativ zur Verlaufskontrolle an verschiedenen Tagen wiederholt (Protokoll siehe Kapitel 8.3).

3.6.3 Beam-Walk Test

Material	
Software	Stopwatch 1.7
Computer	Intel Celeron 1,4 GHz, 128 MB Ram, Windows 2000, SP2

Der Beam-Walk Test dient der Beurteilung von motorischen Defiziten von Ratten. Es werden über einer weichen Unterlage zwei Holzbalken (Durchmesser 1,8 cm, Länge 1 m, Abstand 2,5 cm) auf einer Höhe von 50 cm befestigt. Die Ratte wird auf einem Podest auf einer Seite des Holzbalkens platziert. Um einen aversiven Reiz zu erzeugen, werden durch einen Schalter plötzlich eine Lärm- und eine Lichtquelle hinter der Ratte eingeschaltet, wodurch die Ratte veranlasst wird die Balken zu überqueren, um in eine, auf der anderen Seite des Balkens positionierte, „sichere“ Kammer zu gelangen (Abbildung 3.8). Sobald die Ratte in der Kammer ankommt, werden Lärm und Licht ausgeschaltet.

Beim Überqueren der Holzbalken wurden, in der vorliegenden Studie, die Zeit bis zum Erreichen der Kammer sowie alle mit den Hinterläufen gemachten Fehlschritte notiert. Konnte eine Ratte die Kammer nicht erreichen, so wurden 60 Sekunden Latenz und 15 Fehlschritte (entsprechend der maximalen Anzahl Schritte zum Überqueren des Balkens) verbucht. Um einen Mittelwert errechnen zu können, musste jede Ratte pro Testtag dreimal diesen Test absolvieren. Ab dem dritten Tag vor der Operation wurde dieser Test täglich durchgeführt. Postoperativ wurden die Tiere die ersten fünf Tage ebenfalls täglich und danach zweitäglich bis zum elften postoperativen Tag getestet (Protokoll siehe Kapitel 8.3).



Abbildung 3.8: Eine Ratte beim Überqueren der 1 m langen parallelen Holzbalken. Zur Motivation befindet sich, rechts im Bild, eine Licht- und Geräuschquelle und links, am Ende der Balken, ein dunkler Käfig, in den die Ratte flüchten kann.

3.6.4 Open-Field Test

Material	
Videokamera	CCD Kamera VS 450, Stemmer, Pucheim
Analysesoftware	Noldus Ethovision 3.1, Utrecht, Niederlande
Computer	Intel Celeron 1,4 GHz, 128 MB Ram, Windows 2000, SP2

Das spontane Verhalten der Ratte wurde mit Hilfe des Open-Field Tests beobachtet (56). Dazu wird die Ratte in eine 75*39*75 cm (B*H*T) große Box gesetzt und ihre Bewegung nach verschiedenen Gesichtspunkten beobachtet. In der vorliegenden Studie wurden über einen Zeitraum von fünf Minuten, die Bewegungen der Ratte mit einer Kamera aufgezeichnet und mit Hilfe eines Computerprogramms ausgewertet (EthoVision™). Anhand der aufgezeichneten Daten konnten die Geschwindigkeit, die zurückgelegte Wegstrecke und der Aufenthaltsort der Ratte innerhalb der Box errechnet werden. Um einen Verlauf erkennen zu können, fertigten wir eine präoperative „Baselineaufnahme“ und Aufnahmen an den Tagen +1, +3, +5 und +11 angefertigt (Protokoll siehe Kapitel 8.3).

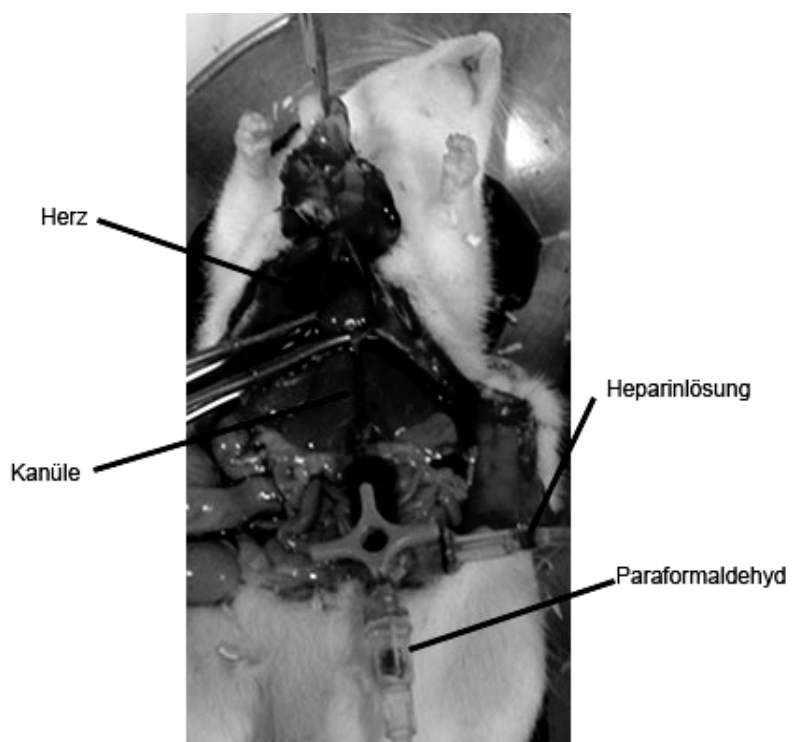
3.7 Perfusion & Histologie

3.7.1 Perfusion

Material	
Isofluran	Forene, Abbott, Wiesbaden
Chloralhydrat	36 mg / ml, Apotheke Universitätsklinikum Mainz
Unfraktioniertes Heparin	25000 IE Heparin, Liquemin
NaCl-Lösung	0,9%, B.Braun, Melsungen
Fixierlösung	4%, pH 7,4. Zusammensetzung: Paraformaldehyd, 400g/l, di-Natriumhydrogenphosphat 54,65g/l, Natriumdihydrogenphosphat 27,4g/l, 1000 ml destilliertes Wasser
Schere, Pinzette, Knochenzange, Overholtklemmen	Aesculap, Tuttlingen
Wasser zu Injektionszwecken	Aqua ad injectabilia, B.Braun, Tuttlingen
Infusionsbesteck	B.Braun, Melsungen

Abbildung 3.9: Transkardiale Perfusion der tief narkotisierten Ratte.

Nach Abschluss der neurologischen Tests wurden die Versuchstiere an Tag 12 mit einem Bolus von 1,5 ml / 100 g KG Chloralhydrat in eine tiefe Narkose gelegt. Im Folgenden wurde das Abdomen in der Mediosagittallinie bis zum



Processus xiphoideus mit einer Schere eröffnet. Bei noch bestehender Spontanatmung des Tieres wurde mit einer Schere das Zwerchfell vom Abdomen aus eingeschnitten, wodurch die Lungen kollabierten. Nun wurde durch zwei Parasternalschnitte das Herz großzügig freigelegt und mit der transkardialen Perfusion begonnen. Dazu punktierten wir mit einer Kanüle, die über einen Dreiwegehahn mit einer Heparinlösung und einer gepufferten Paraformaldehydlösung verbunden war, den linken Vorhof und befestigten die Nadel mit einer Klemme (Abbildung 3.9). Der rechte Vorhof wurde mit einer Schere eröffnet um das Tier ausbluten zu lassen. Die angeschlossenen Lösungen hingen auf einem Niveau von ca. 1 m über dem Tier, wodurch eine Perfusion durch orthostatischen Druck mit 73 mm Hg erfolgen konnte. Zunächst wurde das Versuchstier für ca. 3 Minuten mit der Heparinlösung perfundiert, um eine intravasale Gerinnung zu verhindern. Danach erfolgte eine ca. viertelstündige Perfusion mit Paraformaldehyd, um das Tier und insbesondere das Gehirn zu fixieren. Die Perfusion wurde beendet sobald eine vollkommene Muskelsteife eingetreten war. Um das Gehirn entnehmen zu können, wurde das Tier mit einer Schere skalpiert und der Schädel mit einer Knochenstanze vorsichtig aber großzügig eröffnet. Das nun freiliegende Gehirn konnte mit Hilfe eines Dissektors aus seinem Bett herausgetrennt und in ein Gefäß mit Paraformaldehydlösung für eine 24-stündige Nachfixierung überführt werden.

3.7.2 Histologische Aufarbeitung

Material	
Paraffinmikrotom	Jung Biocut 2035, Leica, Wetzlar
Paraffin	Medim-Pharm 58, Medim-Pharm, Gießen
Xylol	E.Merck, Darmstadt
Hämalaun	Mayer's Hämalaun, Fluka, Heidelberg
Eosin	1%, Merck AG, Darmstadt
Aqua dest.	B.Braun, Melsungen
Objektträger	Diagonal, Münster
Deckplatten	Diagonal, Münster
Eindeckmittel	Kindler AG, Deitingen
Paraformaldehyd	4%, pH 7,4. Zusammensetzung: Paraformaldehyd, 400g/l, di-Natriumhydrogenphosphat 54,65g/l, Natriumdihydrogenphosphat 27,4g/l, 1000 ml destilliertes Wasser

Die histologische Aufarbeitung erfolgte durch die medizinisch-technische Assistentin des Instituts. Nach einer 24-stündigen Nachfixierung in Paraformaldehyd wurden die Hirne in einen Phosphatpuffer (pH 7,4) überführt und dann weiterverarbeitet. Die Gehirne wurden komplett dehydriert, in Xylol überführt und danach bei 60 °C in Paraffin eingebettet. Später wurden von den Paraffinblöcken, im Abstand von je 250 µm, in koronarer Schnittführung 3 µm dicke Präparate mit Hilfe eines Paraffinmikrotoms geschnitten. Die einzelnen formalinfixierten, paraffin-eingebetteten Gewebeschnitte wurden auf Glasträger aufgetragen, getrocknet, mit Xylol entparaffiniert und mit einer absteigenden Alkohollösung (100%, 96%, 70%) und schließlich Aqua dest. für je zehn Minuten gespült. Nun konnten sie mit Hämalaun und Eosin gefärbt werden. Hämalaun färbt alle sauren/basophilen Strukturen blau (DNA, Zellkern, rER usw.), Eosin färbt alle basischen/azidophilen Strukturen rot (vor allem die Zellplasmaproteine). Abschließend wurden die Schnitte mit Aqua dest. und einer aufsteigenden Alkohollösung (70%, 96%, 100%) gespült, in Xylol geklärt und mit einem acrylathaltigen Eindeckmittel und einem Deckglas bedeckt. Durch diese Färbung konnten die Infarktareale, welche die Farbe schlechter annehmen, klar von gesundem Gewebe unterschieden werden.

3.7.3 Histologische Auswertung

Material	
Kamera	CCD Super Color CV 950, JAI, Denmark
Mikroskop	Axioskop 2 Plus, Zeiss, Oberkochen
Objektmikrometer	2 mm mit 0,01mm Intervallen, Leica
Bildbearbeitungssoftware	Optimas 6.51, VSG, UK
Computer	Pentium Pro, 64 MB RAM, Win95

Bei der Auswertung der Schnitte war nicht erkennbar, welcher Gruppe die jeweiligen Schnitte zuzuordnen waren. Durch eine an ein Mikroskop angeschlossene Kamera wurden die Schnitte auf den Computer übertragen und dort durch eine Bildbearbeitungssoftware dargestellt. Ziel der Auswertung war es die Infarkt volumina zu bestimmen. Wurden bei der mikroskopischen Durchmusterung sonstige Pathologien, die nicht durch das subdurale Hämatom zu erklären waren gefunden (z.B. Blutungen die durch Einführung der ICP-Sonde verursacht wurden), wurde dies notiert und das Tier je nach Schädigung aus dem Versuch ausgeschlossen. Vor Beginn der eigentlichen Messung wurde das System mit einem geeichten Maßstab definierter Länge (2 mm) abgeglichen. Bei der folgenden Morphometrie wurden dann die demarkierten kortikalen Infarkt areale auf allen Schnitten umfahren. Das Programm konnte nun, durch die vorher erfolgte Eichung, die Flächen der Infarkte auf den einzelnen Schnitten berechnen. Diese wurden addiert und mit dem Abstand der Schnitte (250 μm) multipliziert, um das Infarktvolumen zu errechnen. Um die Relation der Schädigung zum Volumen der Hemisphäre bestimmen und Verzerrungen der Ergebnisse durch Schwellung ausgleichen zu können, wurde das Hemisphärenvolumen auf gleiche Weise durch umfahren der Hemisphärenflächen und darauf folgender Addition der einzelnen Flächen und Multiplikation mit 250 μm berechnet. Als Ergebnis erhielten wir die prozentuale Schädigung der Hemisphäre.

3.8 Statistische Analyse und Auswertung

Material	
Datenaufbereitung	SigmaPlot 2004 for Windows Version 9.01, Systat Software, Erkrath
Statistische Auswertung	SigmaStat 2004 for Windows Version 3.11, Systat Software, Erkrath

Alle Daten sind als Mittelwerte \pm s.e.m. angegeben. Für die Entwicklung des intrakraniellen Drucks nach Infusionstherapie wurde die area under the curve (AUC) berechnet. Die Flächen unter den Kurven wurden mit dem Programm SigmaPlot ermittelt. Dabei wird die AUC in einzelne Trapeze unterteilt, deren Flächen nach der trapezoidalen Rechenregel ermittelt und anschließend addiert werden. Testergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden als lokal statistisch signifikant angesehen. Eine Korrektur für multiples Testen fand nicht statt. Die Daten wurden auf Normalverteilung und Varianzgleichheit als Voraussetzung für die Signifikanztests untersucht. Lagen eine Normalverteilung und eine Varianzgleichheit vor, wurden die Gruppen untereinander mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (One Way ANOVA) verglichen. Es wurde getestet, ob die Varianz als Streuungsmaß zwischen den Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen. War diese Eingangsvoraussetzungen nicht erfüllt wurden die Gruppen mit einem Rangsummentest nach Kruskal-Wallis verglichen. Die genannten Verfahren sind Lagetests und untersuchen, ob sich die Messwerte der verschiedenen Versuchsgruppen voneinander unterscheiden. Bei einem Unterschied wurde in einem nachfolgenden Post hoc-Test überprüft, welche der Gruppen sich voneinander unterschieden. Dabei konnten die Werte der individuellen Gruppen entweder mit einer Kontrolle (Bonferroni oder Dunn Test) oder paarweise miteinander (Student-Newman-Keuls Test) verglichen werden (Abbildung 3.10). Bei abhängigen wiederholten Messungen wurde der gepaarte T-Test verwandt. Zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Gruppen, so wurde die Ungleichheit der Gruppen, wegen der ansonsten gleichen Behandlung, auf die verschiedenen Therapien zurückgeführt. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zweier Merkmale wurde mittels Korrelationsanalyse der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, der dazu geeignet ist die Stärke eines linearen Zusammenhangs, z.B. zwischen Ergebnissen der neurologischen Tests und der histologischen Schädigung, zu quantifizieren.

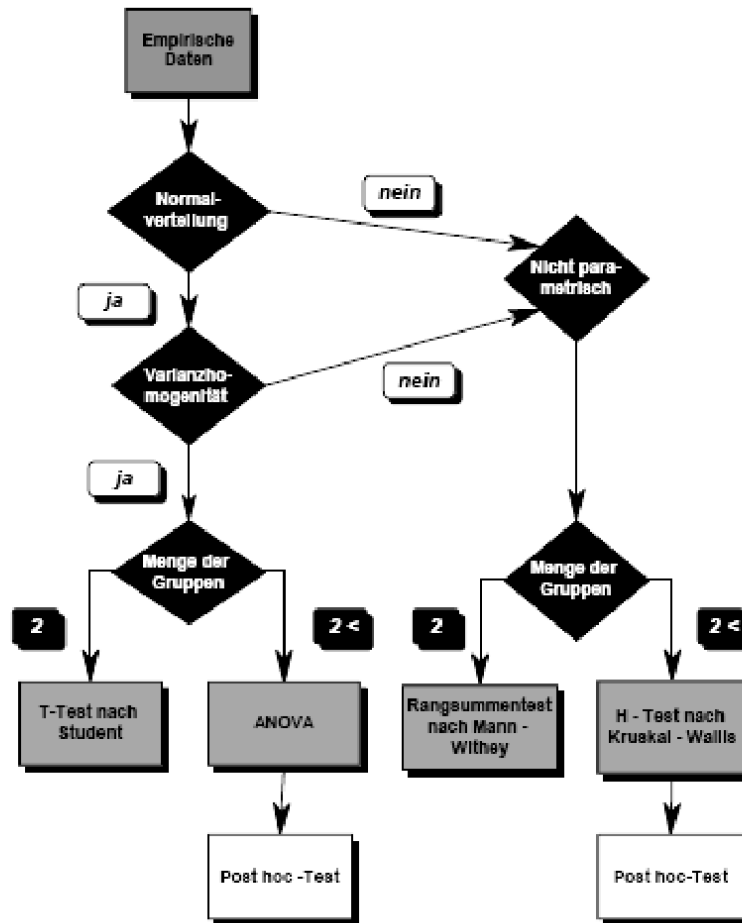


Abbildung 3.10: Algorithmus zur Verwendung der statistischen Tests. Je nach Varianzhomogenität wurden Varianzanalysen (ANOVA) oder Rangsummentests mit entsprechenden Post hoc-Tests durchgeführt (57).

3.9 Studiendesign

3.9.1 Allgemein

Um die festgesetzten Studienziele zu untersuchen, wurden die Versuchstiere zufällig auf mehrere Gruppen verteilt (Abbildung 3.11). Schwerpunkt der Studie war die Untersuchung der *funktionellen* und *histologischen* Langzeitergebnisse nach akutem subduralem Hämatom. Da die Behandlung aller Tiere bis zur Messphase gleich war, wurde während der Operation per Los entschieden welcher Gruppe das jeweilige Tier zugeteilt wurde. Die Tiere wurden über den kompletten Beobachtungszeitraum unter Codenummern geführt und erst nach kompletter Datenaquirierung wurden diese zur statistischen und graphischen Aufbereitung entschlüsselt.

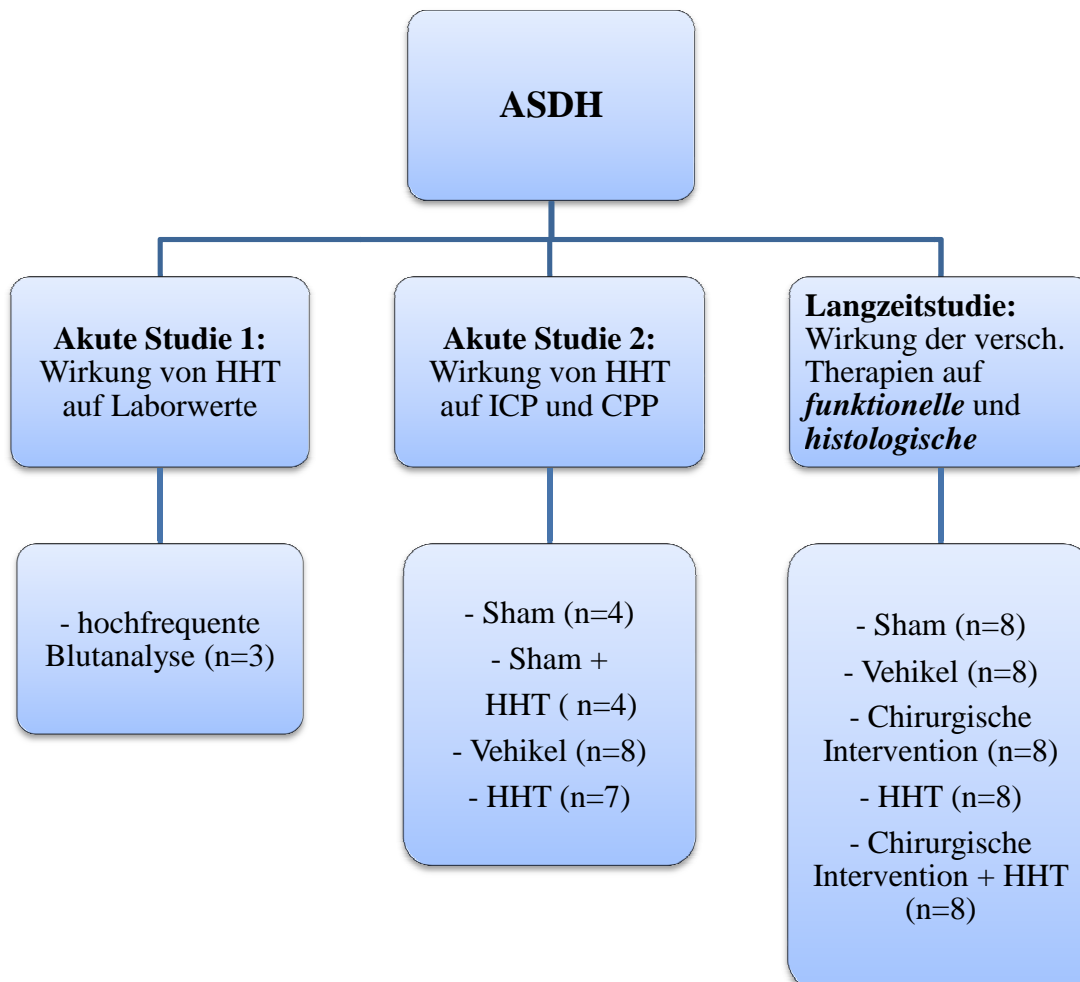


Abbildung 3.11: Verteilung der Tiere in die verschiedenen Gruppen der Studienarme zur Untersuchung der Wirkung der hypertoner / hyperonkotischer Therapie (HHT) auf die Laborwer-

te (1), den intrakraniellen Druck (ICP) und den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) (2) und die Wirkung der verschiedenen Therapien auf *funktionelle* und *histologische* Defizite (3).

Die Studieneinteilung war wie folgt:

Akute Studie 1: *Effekte von hypertoner / hyperonkotischer Therapie auf die Laborwerte.*

Drei Tieren wurde HyperHaes® als Bolus (4 ml / kg KG / 4 min) im Sinne einer HHT appliziert. Anschließend wurden mit hoher Frequenz (0,5, 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 45 Minuten nach Applikationsbeginn) Blutproben entnommen und ausgewertet, um die Effekte der HHT auf die Laborwerte der Tiere zu untersuchen. Diese Daten wurden hauptsächlich zur Überprüfung der bekannten HHT-Wirkung auf Laborwerte und zur Vergleichbarkeit der Effekte mit früheren Studien erhoben, weshalb die Gruppengröße klein gehalten wurde.

Akute Studie 2: *Effekte des akuten subduralen Hämatoms und/oder hypertoner / hyperonkotischer Therapie (HHT) auf den intrakranielle Druck (ICP) und den zerebralen Perfusionsdruck (CPP).*

Um die Effekte des akuten subduralen Hämatoms (ASDH) und von hypertoner / hyperonkotischer Therapie (HHT) auf den intrakraniellen Druck (ICP) und den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) zu untersuchen wurden die Tiere in verschiedene Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe von Tieren wurde „scheinoperiert“, d.h. alle Präparationsschritte und Messungen bis auf die subdurale Blutinfusion wurden durchgeführt. Als Volumengabe erhielten die Tiere 45 Minuten nach Beginn der Messphase 0,9%ige NaCl-Lösung als Bolus (4 ml / kg KG / 4 min). Diese Gruppe diente als Vergleichsgruppe zu den anderen Gruppen und sollte helfen Effekte des ASDH und der HHT von den eventuellen Präparationseinflüssen zu trennen (Sham-Gruppe). Um die Wirkung eines akuten subduralen Hämatoms auf ICP und CPP herauszuarbeiten und einen Vergleich mit anderen Studien führen zu können, wurde einer Gruppe 0,9%ige NaCl-Lösung als Bolus nach akutem subduralem Hämatom infundiert (Vehikel-Gruppe). Um Einflüsse der HHT auf ICP und CPP messen zu können gab es eine Gruppe die HHT ohne ein akutes subdurales Hämatom (Sham + HHT-Gruppe) und eine Gruppe die HHT nach akutem subduralem Hämatom als Bolus (4 ml / kg KG / 4 min) erhielt (HHT-Gruppe).

Langzeitstudie: *Effekte des akuten subduralen Hämatoms sowie von hypertoner / hyperonkotischer Therapie (HHT), chirurgischer Hämatomentfernung und der Kombinationstherapie bestehend aus HHT und chirurgischer Hämatomentfernung auf funktionelle und histologische Defizite.*

Zur Untersuchung der Effekte der verschiedenen Therapien in dieser Studie, in Bezug auf die neurologische Genesung, wurden die Tiere auf fünf Gruppen verteilt. Eine Gruppe von Tieren wurde als Vergleichsgruppe scheinoperiert. Es wurden alle Präparationsschritte und Messungen bis auf die subdurale Blutinfusion durchgeführt um Ergebnisverfälschungen durch die Präparation auszuschließen (Sham-Gruppe). Als Bolus erhielten die Tiere 45 Minuten nach Beginn der Messphase 0,9%ige NaCl-Lösung (4 ml / kg KG / 4 min). Um einen Benefit der Therapien erkennen zu können, gab es eine Gruppe, die eine subdurale Blutinfusion erhielt, jedoch statt hypertoner / hyperonkotischer Therapie 0,9%ige NaCl-Lösung als Bolus (Vehikel-Gruppe). Um mögliche positive Effekte der Therapien auf die funktionellen und histologischen Defizite untersuchen zu können, wurden die Tiere in eine Gruppe mit hypertoner / hyperonkotischer Behandlung (HHT-Gruppe), eine Gruppe, bei der das Subduralhämatom chirurgisch entfernt wurde (Chirurgische Intervention-Gruppe) und eine Gruppe, die eine Kombination aus hypertoner / hyperonkotischer Behandlung und chirurgische Intervention erhielt (HHT + Chirurgische Intervention-Gruppe) eingeteilt.

Akute Studie 1: Wirkung von HHT auf Laborwerte	Akute Studie 2: Wirkung von HHT auf ICP und CPP	Langzeitstudie: Wirkung der Therapien auf funktionelle und histologische
- BGA	- ICP - MAD - CPP - ICBF - BGA	- MAD - ICBF - BGA - <i>Neurologische Tests</i> - <i>Histologie</i>

Tabelle 3.2: Gemessene Parameter in den verschiedenen Studien. BGA = Blutgasanalyse, CPP = Zerebraler Perfusionsdruck, ICP = Intrakranieller Druck, ICBF = lokaler zerebraler Blutfluss, MAD = Mittlerer arterieller Blutdruck.

3.9.2 Ausschlusskriterien

Nur Tiere, die den kompletten Beobachtungszeitraum überlebten, wurden in die Studie aufgenommen. Zeigten sich bei Tieren während der Operation nicht durch das ASDH oder die Therapie verursachte abnorme Verläufe oder Messwerte, so wurden diese aus der Studie ausgeschlossen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- 3.1 Präparationsfehler (z.B. unbeabsichtigte Duraverletzungen, Blutungen durch die ICP-Sonde etc.)
- 3.2 Apnoe oder Tod vor ASDH Induktion (z.B. durch Luftembolien, Narkotika etc.)
- 3.3 Hypotonie (MAD < 60 mm Hg)
- 3.4 Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 60$ mm Hg)
- 3.5 Azidose (pH-Wert < 7,3)
- 3.6 Unvollständige subdurale Blutinfusion
- 3.7 Unvollständige Datenerfassung.

4. Ergebnisse

4.1 Akute Studie 1: Wirkung von hypertoner / hyperonkotischer

Therapie auf Laborwerte

Die durch HHT herbeigeführten Blutwertveränderungen blieben in allen Messzeitpunkten in physiologischen Grenzen. Es zeigte sich bereits eine halbe Minute nach Beginn der HHT ein lokal statistisch signifikanter Anstieg der Serumnatriumkonzentration ($133,33 \pm 2,1$ mmol/l \rightarrow $143,67 \pm 0,58$ mmol/l, $p < 0,05$). Die Werte fielen in den folgenden 45 Minuten ab aber blieben in allen Blutproben lokal statistisch signifikant erhöht gegenüber den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Dazu passend fielen die Hämatokritwerte von den Ausgangswerten ($46,77 \pm 0,49\%$) lokal statistisch signifikant ab und blieben in allen Messzeitpunkten auf Werte unter 42% erniedrigt ($p < 0,05$). Auch die Kaliumkonzentration fiel, jedoch nicht signifikant, auf Werte unter Ausgangsniveau ab (Abbildung 4.1).

Zudem fand sich eine lokal statistisch signifikante Hyperchlorämie nach HHT ($101,333 \pm 1,856$ mmol/l \rightarrow $112,667 \pm 0,882$ mmol/l, $p < 0,001$), assoziiert mit einer nicht signifikanten Azidose (Abbildung 4.2).

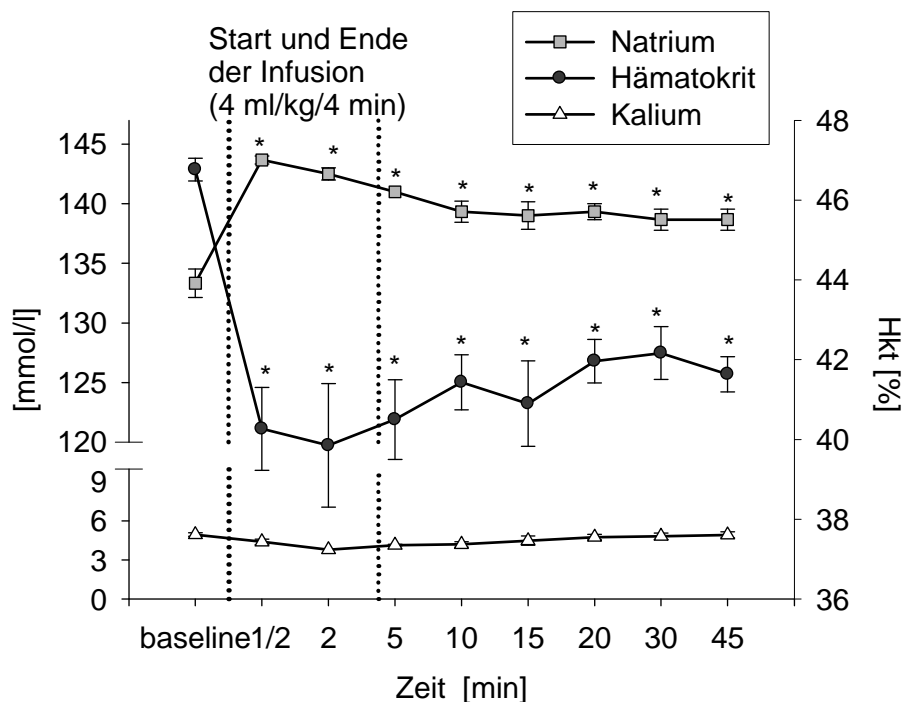


Abbildung 4.1: Effekte von HHT auf Natrium-, Kalium- und Hämatokritkonzentration im Serum der Versuchstiere. Nach der Präparation wurden unter Kontrollphasenbedingungen sowie 0,5, 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 45 Minuten nach HHT Blutproben entnommen und ausgewertet. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt; * $p < 0,05$ vs. Kontrollphasenbedingungen.

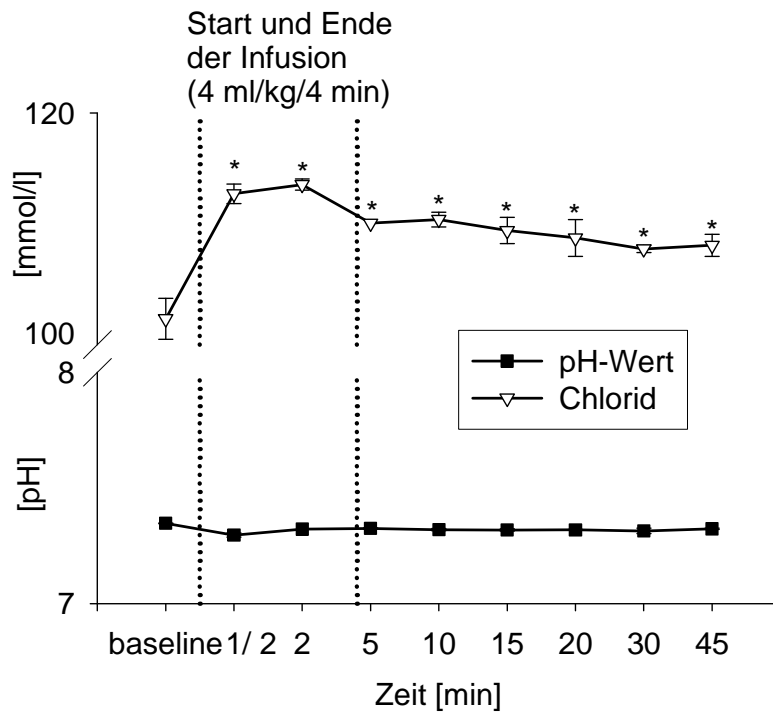


Abbildung 4.2: Effekte von HHT auf Chloridkonzentration im Serum der Versuchstiere und pH-Wert. Nach der Präparation wurden unter Kontrollphasenbedingungen sowie 0,5, 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 45 Minuten nach HHT Blutproben entnommen und ausgewertet. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt; * $p < 0,05$ vs. Kontrollphasenbedingungen.

4.2 Akute Studie 2: Wirkung eines akuten subduralen Hämatoms und hypertoner / hyperonkotischer Therapie auf den intrakraniellen Druck und zerebralen Perfusionsdruck

4.2.1 Laborwerte

Gruppe	pH	pCO ₂	pO ₂	Na ⁺	K ⁺	Hkt
<u>Kontrollphase</u>						
Sham	7,33 ± 0,03	53 ± 3,80	90,3 ± 8,12	133 ± 1,08	5,45 ± 0,17	45 ± 2,12
Sham + HHT	7,32 ± 0,01	51,78 ± 1,98	111,2 ± 6,56	132,75 ± 1,18	5,18 ± 0,13	45,33 ± 1,21
Vehikel	7,34 ± 0,01	49,78 ± 0,98	106,33 ± 13,47	132,88 ± 0,4	5,63 ± 0,16	44,16 ± 0,63
HHT	7,34 ± 0,01	50,53 ± 1,34	113,47 ± 5,36	133,14 ± 0,99	5,11 ± 0,23	44,73 ± 0,85
<u>45 Minuten nach ASDH</u>						
Sham	7,31 ± 0,01	54,03 ± 2,11	89,17 ± 18,57	135,67 ± 2,19	4,87 ± 0,20	46,5 ± 0,42
Sham + HHT	7,30 ± 0,02	53,38 ± 2,21	115,7 ± 7,24	137,00 ± 2,04	5,00 ± 0,17	42,48 ± 1,47
Vehikel	7,31 ± 0,01	50,11 ± 2,29	104,25 ± 10,94	132,75 ± 0,41	5,41 ± 0,18	43,13 ± 0,86
HHT	7,3 ± 0,01	52,52 ± 1,87	107,75 ± 9,26	138,00 ± 0,97 ^A	4,80 ± 0,26	41,18 ± 0,91 ^A

Tabelle 4.1: Laborwerte unter Kontrollphasenbedingungen und 45 Minuten nach akutem subduralen Hämatom (\triangleq 15 Minuten nach Volumengabe). Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. Einheiten: pH-Wert:(pH), pO₂ & pCO₂:(mm Hg), Na⁺ & K⁺:(mmol/l), Hkt:(%). ^Ap<0,05 vs. Vehikel.

Durch die abgeschwächte Spontanatmung während der Narkose fanden sich insgesamt erhöhte pCO₂-Werte, assoziiert mit leicht azidotischen pH-Werten in allen Tieren, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Gegen Ende der Operation war die Azidose bei allen Tieren etwas ausgeprägter als davor (7,34 \pm 0,01 \rightarrow 7,30 \pm 0,01, p <0,001). Durch Sauerstoffgabe während des Versuchs waren die Tiere sowohl vor, als auch nach dem ASDH ausreichend oxygeniert, entsprechend einer Sauerstoffsättigung von mindestens 90% meist jedoch 100%. Im Mittel betrug der pO₂ in der Kontrollphase 106,56 \pm 5,28 mm Hg und nach Volumentherapie 105,28 \pm 5,61 mm Hg. Wenn man den Hämatokritwert, die Serumnatrium-

konzentration und die Kaliumkonzentration betrachtet, so gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach HHT kam es zu einer mäßigen Hyponatriämie bei gleichzeitigem moderaten Hämatokritabfall, wie bereits in der akuten Studie 1 beschrieben. Diese Veränderungen waren in der HHT-Gruppe lokal statistisch signifikant ausgeprägt im Vergleich zur Vehikel-Gruppe ($p < 0,05$) (Tabelle 4.1).

4.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Die Analyse des mittleren arteriellen Blutdrucks zeigte keine Unterschiede im Vergleich zwischen den Gruppen. Durch eine ausgeglichene Narkoseführung mit adäquater Analgesie und Sedierung waren die Blutdruckwerte zu allen Zeitpunkten des Experiments zwischen 74 und 80 mm Hg. Mit steigendem intrakraniell Volumen erhöhte sich kurzzeitig lokal statistisch signifikant ($p < 0,01$) der mittlere arterielle Blutdruck (Cushing-Reflex) in der Vehikel- und HHT-Gruppe, fiel aber nach Ende der Blutinfusion wieder auf Ausgangsniveau ab. Hypertone / hyperonkotische Therapie hatte keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf des MAD (Abbildung 4.3).

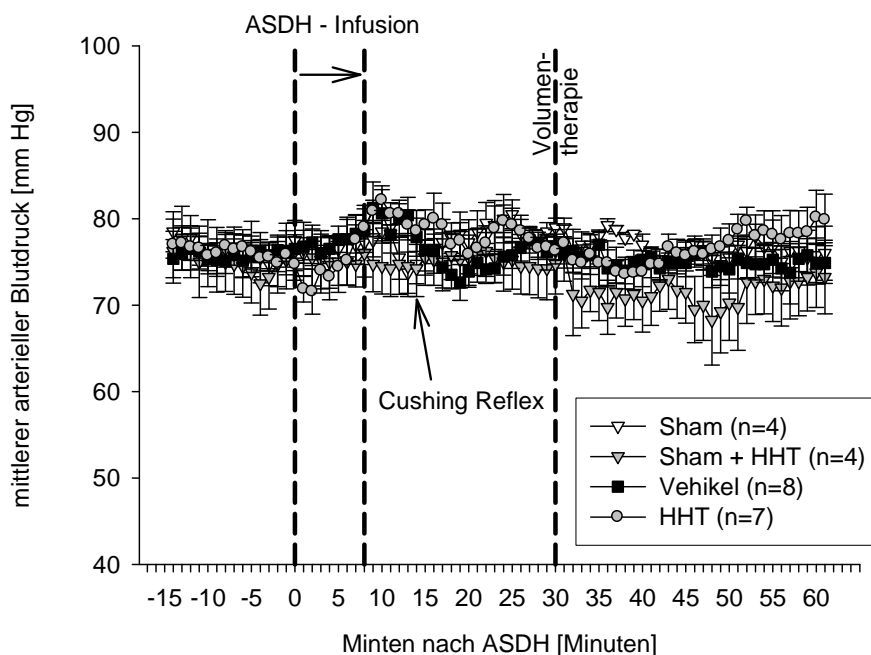


Abbildung 4.3: Der Mittlere arterielle Blutdruck aufgetragen gegen die Zeit des Versuchsverlaufs. Während der Blutinfusion erhöht sich der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) in der Vehikel- und HHT-Gruppe kurzfristig über Baselinewerte. Werte sind angegeben als Mittelwerte \pm s.e.m. und die vertikalen gestrichelten Linien zeigen den Beginn bzw. das Ende der subduralen Blutinfusion (ASDH) respektive den Zeitpunkt der i.v.-Bolusinjektion.

4.2.3 Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck

Beginnend mit physiologischen intrakraniellen Druckwerten in der Kontrollphase (Sham: $10 \pm 1,1$ mm Hg, Sham + HHT: $8,5 \pm 0,7$ mm Hg, Vehikel: $10,5 \pm 1,2$ mm Hg, HHT: $11,7 \pm 0,9$ mm Hg) stieg der intrakranielle Druck (ICP) der Versuchstiere, die eine Blutinfusion erhielten, schnell auf stark erhöhte Werte an (acht Minuten nach Beginn der Blutinfusion: Sham: $10,5 \pm 0,7$ mm Hg, Sham + HHT: $8 \pm 0,7$ mm Hg, Vehikel: $54,9 \pm 6,2$ mm Hg, HHT: $61,4 \pm 7,1$ mm Hg). Im Folgenden fiel der ICP mit Ende der Infusion schnell wieder ab, verblieb aber auf einem erhöhten Niveau. So zeigten sich dreißig Minuten nach Beginn der Blutinfusion in der Vehikel- und HHT-Gruppe lokal statistisch signifikant höhere ICP-Werte im Vergleich zur Kontrollphase (30 Minuten nach ASDH: Sham: $10,8 \pm 0,9$ mm Hg, Sham + HHT: $8,5 \pm 0,7$ mm Hg, Vehikel: $21,1 \pm 1,7$ mm Hg, HHT: $21,7 \pm 1,9$ mm Hg) ($p < 0,05$). Nach der Volumentherapie, eine halbe Stunde nach Trauma, fand sich in der HHT-Gruppe, im Vergleich zu der mit 0,9% NaCl behandelten Vehikel-Gruppe, ein lokal statistisch signifikant gesenkter ICP mit Werten von unter 20 mm Hg ($p < 0,05$). Die Tiere der Vehikel-Gruppe hatten immer noch einen nahezu unveränderten intrakraniellen Druck (60 Minuten nach ASDH: Sham: $10,3 \pm 0,3$ mm Hg, Sham + HHT: $7 \pm 0,7$ mm Hg, Vehikel: $21,5 \pm 1,2$ mm Hg, HHT: $17,7 \pm 1,7$ mm Hg). Bezogen auf die Werte der Kontrollphase blieb der intrakranielle Druck der Tiere der Vehikel-Gruppe zudem weiterhin lokal statistisch signifikant erhöht. Damit verglichen zeigte die HHT-Gruppe keine lokal statistisch signifikant erhöhten Druckwerte mehr in Bezug auf die Werte der Kontrollphase. Die Druckwerte der Sham-Gruppen blieben während des kompletten Versuches weitestgehend unverändert (Abbildung 4.4 A), während auch bei der Sham + HHT-Gruppe die Therapie zu einem leichten Abfall der ICP Werte führte.

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP), der sich aus der Differenz von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAD) und intrakraniell Druck (ICP) errechnet ($MAD - ICP = CPP$, siehe Einleitung), zeigte einen dazu passenden Verlauf. Mit normalen zerebralen Perfusionswerten zu Anfang (unmittelbar vor dem ASDH: Sham: $66 \pm 1,2$ mm Hg, Sham + HHT: $68 \pm 3,7$ mm Hg, Vehikel: $66,13 \pm 2,3$ mm Hg, HHT: $60 \pm 1,6$ mm Hg) fiel der Perfusionsdruck mit Beginn der Blutinfusion rapide ab und war mit Ende der Infusion stark erniedrigt (acht Minuten nach ASDH: Sham: $67 \pm 1,5$ mm Hg, Sham + HHT: $66,6 \pm 3,5$ mm Hg, Vehikel: $26,38 \pm 4,7$ mm Hg, HHT: $19,4 \pm 6,8$ mm Hg). Kurz vor der Volumentherapie hatte sich der CPP wieder erholt, erreichte jedoch nicht das Ausgangsniveau (30 Minuten nach ASDH: Sham: $68,3 \pm 1,7$ mm Hg, Sham + HHT: $67,5 \pm 3,7$ mm Hg, Vehikel: $54,88 \pm 1,9$ mm Hg, HHT: $55,4 \pm 1,9$ mm Hg). Die zerebralen Perfusionsdrücke der Tiere nach ASDH waren unter den kritischen Wert

von 60 mm Hg gefallen. Nach HHT erholte sich die zerebrale Perfusion lokal statistisch signifikant besser im Vergleich zu den immer noch lokal statistisch signifikant erniedrigten zerebralen Perfusionsdrücken der Tiere, die mit 0,9% NaCl behandelt wurden (60 Minuten nach ASDH: Sham: $65,6 \pm 3,1$ mm Hg, Sham + HHT: $66,3 \pm 4,9$ mm Hg, Vehikel: $53,38 \pm 2,1$ mm Hg, HHT: $62,1 \pm 3,7$ mm Hg) (Abbildung 4.4 B).

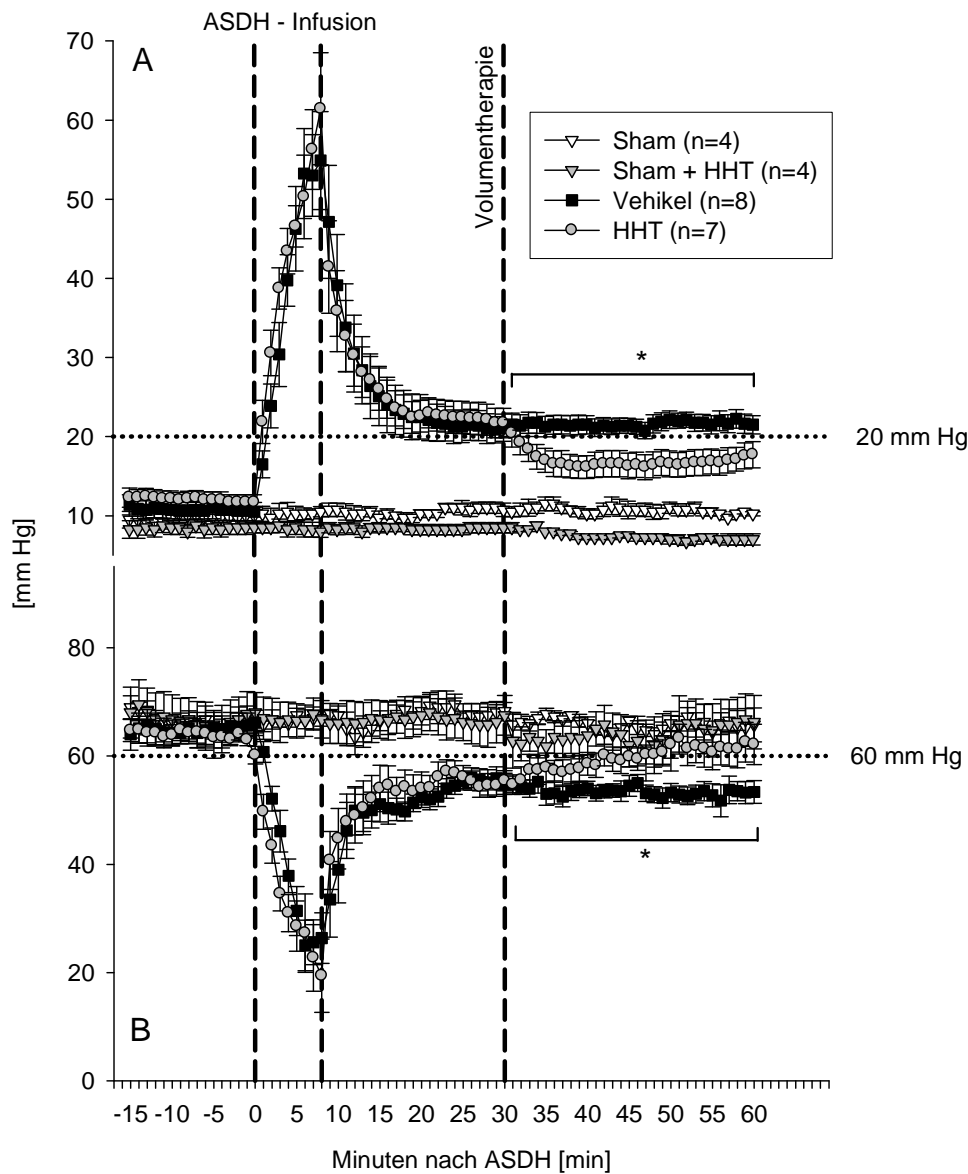


Abbildung 4.4: (A) Intrakranieller Druck (ICP) und (B) zerebraler Perfusionsdruck (CPP), dargestellt in mm Hg, während des Versuchsverlaufs. HHT erniedrigt lokal statistisch signifikant den erhöhten intrakraniellen Druck nach akutem subduralem Hämatom und verbessert den zerebralen Perfusionsdruck. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt; * $p < 0,05$ AUC HHT- vs. AUC Vehikel-Gruppe. Die vertikalen gestrichelten Linien zeigen den Beginn bzw. das Ende der subduralen Blutinfusion (ASDH) und den Zeitpunkt der i.v. Gabe von HHT.

4.2.4 Zerebraler Blutfluss

Um die Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden die gemessenen CBF-Werte (LDU = laser Doppler unit) als prozentuale Veränderung von der Kontrollphase angegeben. Ein mittlerer Wert, gemittelt aus Kontrollphasenwerten aller Tiere, wurde als Ausgangswert (100%) genommen und die Einzelwerte entsprechend neu berechnet. Der zerebrale Blutfluss fiel bei den Tieren, die ein akutes subdurales Hämatom erhalten hatten von 100% ($\pm 32,9 \pm 0,7$ LDU) auf ein Minimum von $52,51 \pm 7,7\%$, während er bei den beiden Sham-Gruppen nahezu unverändert blieb. Nach Ende der Blutinfusion erholte sich der zerebrale Blutfluss bei den betroffenen Tieren rasch und nach Beginn der Volumentherapie, 30 Minuten nach ASDH, setzte sich dieser Trend fort. Bei den beiden Gruppen, die eine HHT erhielten, stieg der zerebrale Blutfluss stärker, jedoch mit großer Standardabweichung, an (Abbildung 4.5). Die mit HHT behandelten Tiere, im Gegensatz zu den Tieren die 0,9%ige NaCl erhielten, zeigten jedoch eine gesteigerte zerebrale Durchblutung verglichen mit Baselinewerten.

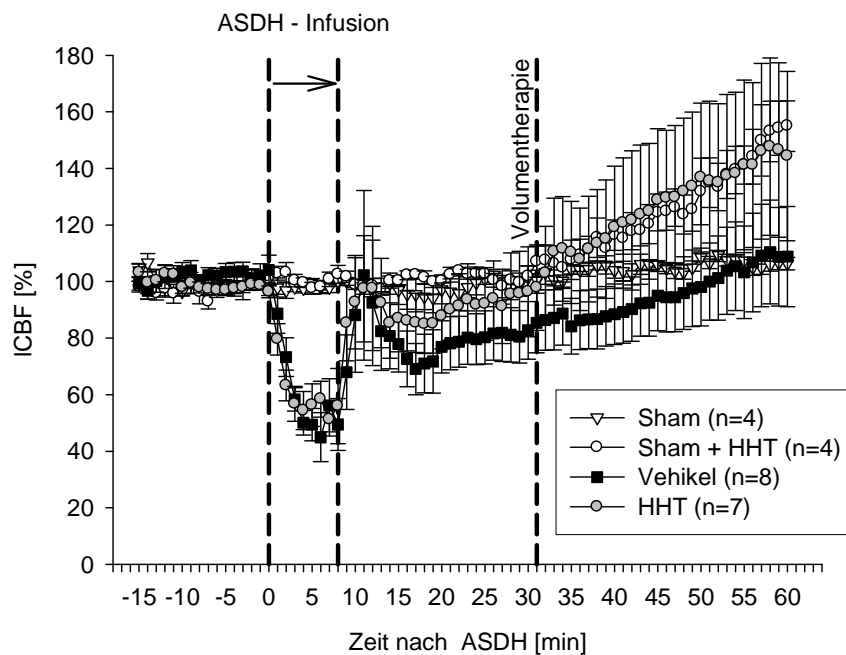


Abbildung 4.5: Veränderungen des kontralateral gemessenen lokalen zerebralen Blutflusses (ICBF) im Verlauf des Experimentes. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. Start und Ende der subduralen Blutinfusion (ASDH) und Beginn der i.v.-Volumentherapie sind mit vertikalen gestrichelten Linien gekennzeichnet.

4.3 Langzeitstudie: Therapieeffekte auf funktionelle und histologische Defizite

4.3.1 Laborwerte

Gruppe	pH	PCO ₂	PO ₂	Na ⁺	K ⁺	Hkt
<u>Kontrollphase</u>						
Sham	7,35 ± 0,02	53,01 ± 2,07	112,36 ± 14,15	133,13 ± 0,77	5,19 ± 0,21	44,86 ± 1,04
Vehikel	7,36 ± 0,01	51,79 ± 1,82	120,35 ± 14,08	134,75 ± 0,59	5,15 ± 0,18	45,04 ± 1,22
Chirurgische Intervention	7,35 ± 0,01	52,83 ± 1,89	145,5 ± 10,07	132,63 ± 0,75	5,34 ± 0,16	44,48 ± 0,83
HHT	7,33 ± 0,01	55,91 ± 1,65	132,34 ± 10,59	132,71 ± 0,42	5,34 ± 0,18	45,11 ± 0,97
Chirurgische Intervention + HHT	7,34 ± 0,01	56,88 ± 1,11	142,83 ± 7,01	133,29 ± 0,47	5,36 ± 0,12	45,13 ± 0,78
<u>45 Minuten nach ASDH</u>						
Sham	7,33 ± 0,01	54 ± 1,53	114,71 ± 16,63	134,43 ± 1,09	4,86 ± 0,18 ^A	44,89 ± 0,82
Vehikel	7,35 ± 0,01	51,86 ± 1,92	129,04 ± 11,81	135,13 ± 0,61	5,16 ± 0,1	41,89 ± 1,12
Chirurgische Intervention	7,33 ± 0,01	53,45 ± 1,72	154,3 ± 5,08	133,13 ± 0,55	5,39 ± 0,15	42,75 ± 0,64
HHT	7,32 ± 0,01	54,89 ± 1,39	131,86 ± 10,45	140,14 ± 0,51 ^{A,C}	4,54 ± 0,16 ^{B,C}	39,04 ± 0,51 ^A
Chirurgische Intervention + HHT	7,31 ± 0,01	56,44 ± 1,25	153,59 ± 10,59	140 ± 0,49 ^{A,C}	4,7 ± 0,12 ^C	39,2 ± 0,64 ^A

Tabelle 4.2: Laborwerte unter Kontrollphasenbedingungen und 45 Minuten nach akutem subduralem Hämatom (± 15 Minuten nach Volumengabe). Die Werte sind als Mittelwerte ± s.e.m. dargestellt. Einheiten: pH-Wert:(pH), pO₂ & pCO₂:(mm Hg), Na⁺ & K⁺:(mmol/l), Hkt:(%). ^A <0,05 vs. Sham-Gruppe, ^B <0,05 vs. Vehikel-Gruppe, ^C <0,05 vs. Chirurgische Intervention-Gruppe.

Durch die abgeschwächte Spontanatmung während der Narkose fanden sich insgesamt erhöhte $p\text{CO}_2$ -Werte, assoziiert mit leicht azidotischen pH-Werten, bei allen Tieren ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach dem akuten subduralen Hämatom (ASDH) war die Azidose bei allen Tieren etwas ausgeprägter als davor ($7,34 \pm 0,01 \rightarrow 7,33 \pm 0,01$, $p < 0,05$). Durch Sauerstoffgabe während des Versuchs waren die Tiere sowohl vor, als auch nach dem ASDH ausreichend oxygeniert (Sauerstoffsättigung $>90\% \triangleq 130,68 \pm 5,28$ vor und $137,26 \pm 5,33$ nach ASDH). Der Hämatokritwert und die gemessenen Elektrolytkonzentrationen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Nach HHT kam es, wie in der akuten Studie 1 beschrieben, teilweise zu einer lokal statistisch signifikanten Hypernatriämie begleitet von gefallenem Hämatokrit und einer Hypokaliämie (Tabelle 4.2).

4.3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte keine Unterschiede im Vergleich zwischen den Gruppen. Durch eine ausgeglichene Narkoseführung mit adäquater Analgesie und Sedierung waren die Werte zu allen Zeitpunkten des Experiments zwischen 70,3 mm Hg und 80,5 mm Hg. Mit steigendem intrakraniellm Volumen erhöhte sich kurzzeitig lokal statistisch signifikant ($p < 0,01$) der mittlere arterielle Blutdruck (Cushing-Reflex) fiel aber nach Ende der Infusion wieder auf Ausgangsniveau ab (Abbildung 4.6).

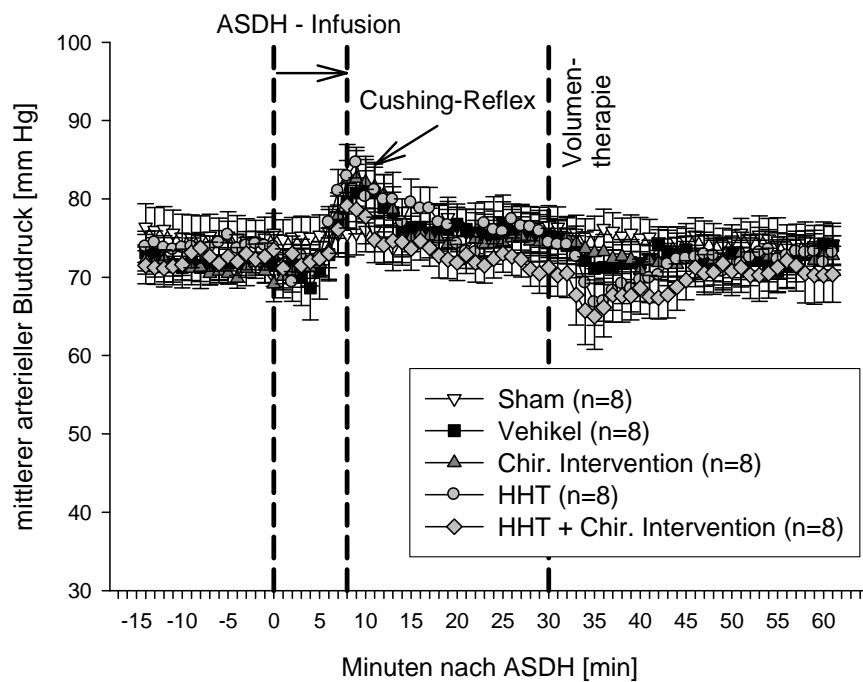


Abbildung 4.6: Der mittlere arterielle Blutdruck aufgetragen gegen die Zeit des Versuchsverlaufs. Während der Blutinfusion erhöht sich der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) in allen Gruppen außer der Sham-Gruppe kurzfristig über Baselinewerte. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. Start und Ende der subduralen Blutinfusion (ASDH) und Beginn der i.v.-Volumentherapie sind mit vertikalen gestrichelten Linien gekennzeichnet.

4.3.3 Zerebraler Blutfluss

Wie schon unter Punkt 4.2.4 erklärt, wird der lokale CBF als prozentuale Veränderung von der Kontrollphase dargestellt. Nach der subduralen Injektion von Blut war der lokale zerebrale Blutfluss erniedrigt und blieb über den Messzeitraum lokal statistisch signifikant unter Ausgangsniveau. Von 100% ($\pm 32,656 \pm 0,432$ LDU, Mittelwert aller Tiere) fiel der Blutfluss auf 22,3% ab und erholte sich nach Ende der Blutinfusion, eine Stunde nach akutem subduralen Hämatom, allmählich auf Werte um die 55,7%. Es gab dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, die ein subdurales Hämatom erhielten (Abbildung 4.7).

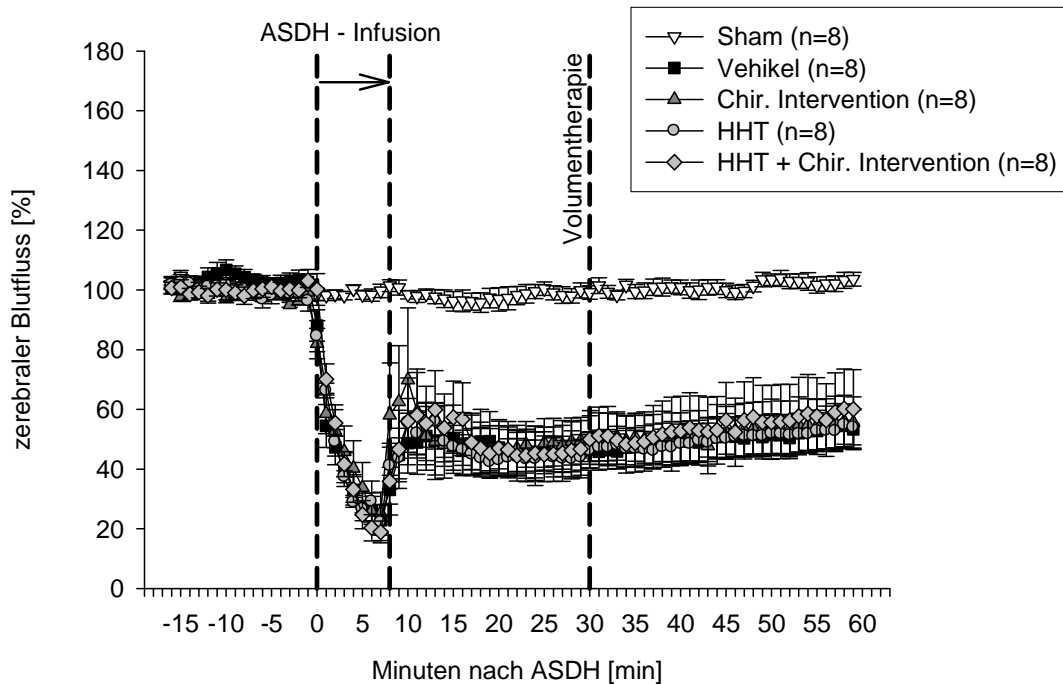


Abbildung 4.7: Veränderungen des kontralateral gemessenen, lokalen zerebralen Blutflusses (ICBF) im Verlauf des Experiments. Nach akutem subduralem Hämatom (ASDH) blieb der Blutfluss in allen Gruppen außer der Sham-Gruppe lokal statistisch signifikant erniedrigt. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. Die vertikalen gestrichelten Linien deuten den Beginn bzw. das Ende der Blutinfusion (ASDH) und den Beginn der i.v.-Volumentherapie an.

4.3.4 Gewichtsentwicklung

Drei Tage präoperativ hatten die Versuchstiere im Mittel ein Gewicht von $326,4 \pm 2,5$ g. Die Tiere aller Gruppen verloren durch die Operation durchschnittlich 20 g an Gewicht. Spätestens ab dem dritten postoperativen Tag begannen sie jedoch wieder stetig zuzunehmen und erreichten am letzten Messzeitpunkt, elf Tage nach der Operation, ein Gewicht von $345,3 \pm 3,4$ g. Zwischen den Gruppen zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede im Sinne einer schnelleren Gewichtszunahme bzw. stärkerem oder nachhaltigerem Gewichtsverlust (Abbildung 4.8).

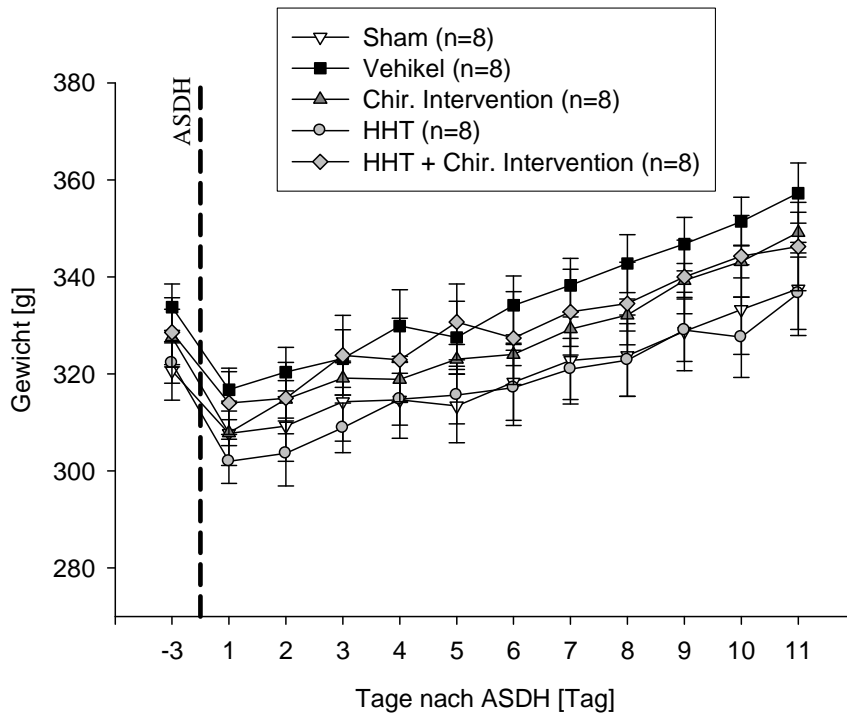


Abbildung 4.8: Gewichtsverlauf über die Beobachtungsperiode. Die gestrichelte Linie stellt den Zeitpunkt der Operation dar. Nach einer postoperativen Gewichtsabnahme konnten alle Tiere wieder an Gewicht zulegen. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt.

4.3.5 Neuroscore Test

Präoperativ wurde bei allen Versuchstieren ein unauffälliger neurologischer Status, entsprechend 0 Punkten im Neuroscore Test, erhoben. Durch das subdurale Hämatom verschlechterte sich der neurologische Zustand der Tiere und es zeigten sich selbst zu Ende der elftägigen Messphase noch messbare Defizite. Am ersten postoperativen Tag fand sich die schlechteste neurologische Performance in allen Gruppen. In den Folgetagen zeigte sich eine mehr oder weniger stetige Verbesserung der Punktwerte im Neuroscore Test. An Tag 11 waren die Punktwerte in allen Gruppen immer noch lokal statistisch signifikant erhöht im Vergleich zum präoperativen Status bzw. zur Sham-Gruppe. Während der Messphase zeigten die unbehandelten Tiere lokal statistisch signifikant schlechtere Werte als die Tiere, die entweder eine HHT, eine chirurgische Intervention oder eine Kombination aus beidem erhalten hatten ($p < 0,05$). Im Vergleich zwischen den Therapien konnte im Neuroscore kein signifikanter Unterschied zueinander gesehen werden. Auch die Kombinationstherapie aus HHT und chirurgischer Intervention zeigte keine weitere Verbesserung (Abbildung 4.9).

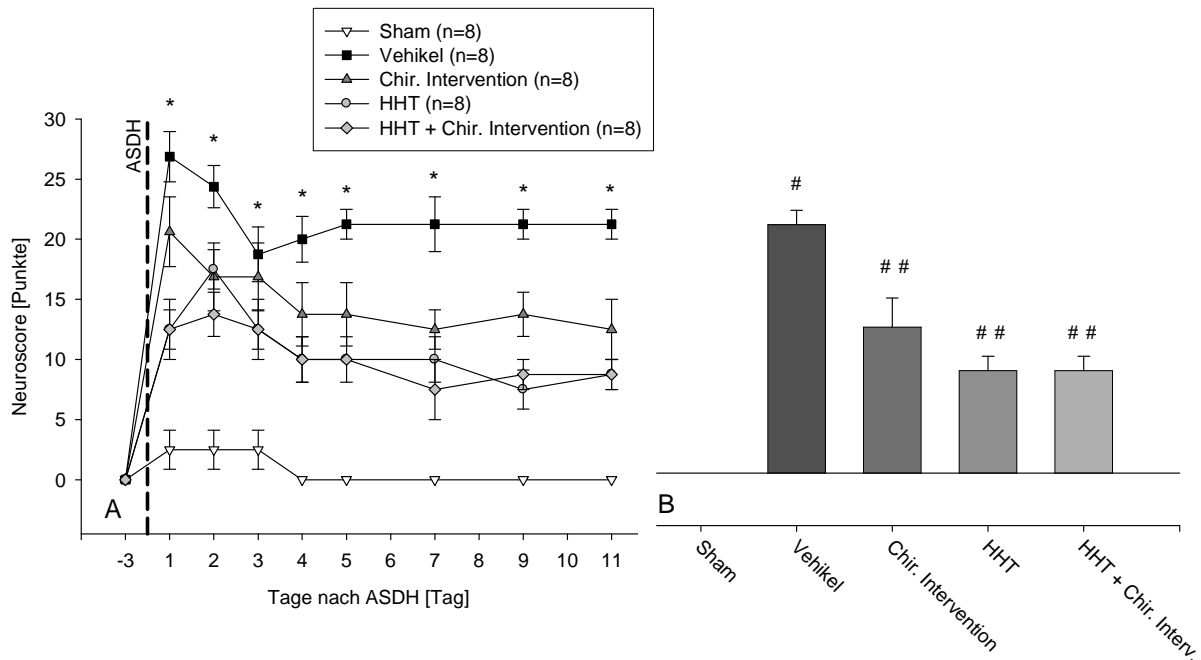


Abbildung 4.9: Der Neuroscore im Verlauf der Beobachtungsperiode von elf Tagen (A) und als Langzeitergebnis gesondert der elfte Tag (B). Durch die Therapien ließen sich lokal statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber den unbehandelten Tieren erkennen. Exemplarisch dazu an Tag 1: Sham: $2,5 \pm 1,6$, Vehikel: $26,9 \pm 2,1$, Chir. Intervention: $20,6 \pm 2,9$, HHT: $12,5 \pm 1,6$, HHT + Chir. Intervention: $12,5 \pm 2,5$ und Tag 11: Sham: 0 ± 0 , Vehikel: $21,3 \pm 1,3$, Chir. Intervention: $12,5 \pm 2,5$, HHT: $8,8 \pm 1,3$, Chir. Intervention + HHT: $8,8 \pm 1,3$. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. *, # $p < 0,05$ Vehikel-Gruppe vs. je Chir. Intervention-, HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe. ## $p < 0,05$ vs. Sham-Gruppe.

4.3.6 Beam-Walk Test

Nach einer dreitägigen Trainingsphase erreichten alle Versuchstiere präoperativ die Fähigkeit das Hindernis schnell und ohne motorische Schwierigkeiten zu überqueren. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Tiere den Beam-Walk Test in weniger als fünf Sekunden und mit drei oder weniger Fehlschritten bewältigen können. Durch die Operation kam es zu einem Einbruch sowohl der Latenzen, als auch der Anzahl der gemachten Fehlschritte, beide erhöhten sich. Im Folgenden erholten sich die Tiere jedoch sehr schnell wieder und erreichten nach häufiger postoperativer Testung nahezu Ausgangszeiten/-fehlschritte. Bei den

Latenzen schnitten die unbehandelten Tiere in allen postoperativen Tagen schlechter ab als die HHT-, HHT + Chirurgische Intervention- und Sham-Gruppe. Die Chirurgische Intervention-Gruppe schnitt lediglich an den ersten sieben Tagen lokal statistisch signifikant schlechter ab als die Sham-Gruppe und die beiden Gruppen die eine HHT erhalten hatten. Danach zeigten sich nur noch tendenziell schlechtere Zeiten (Abbildung 4.10). Trotz der guten motorischen Fähigkeiten der Tiere in diesem Test zeigten sich auch noch an Tag 11 lokal statistisch signifikante Unterschiede im Abschneiden der Tiere (Abbildung 4.11).

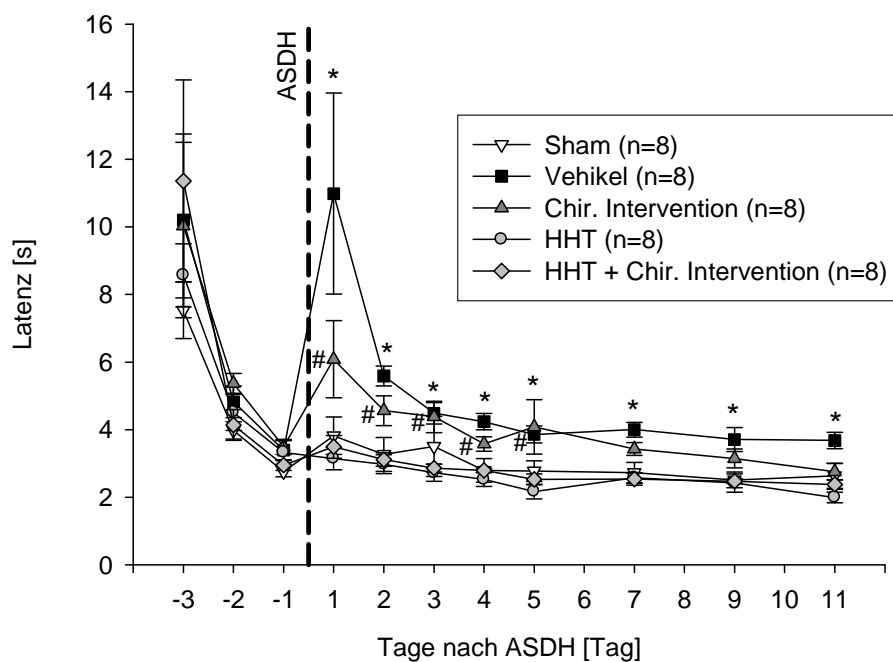


Abbildung 4.10: Die Zeit, die die Tiere an den verschiedenen Testtagen benötigten, um den Beam-Walk zu überqueren. Hier dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Gruppen gemittelt aus Zeiten aus je drei Läufen pro Testtag und Tier. Die gestrichelte Linie zeigt den Tag der Operation an. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. *,# $p < 0,05$ vs. je HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe.

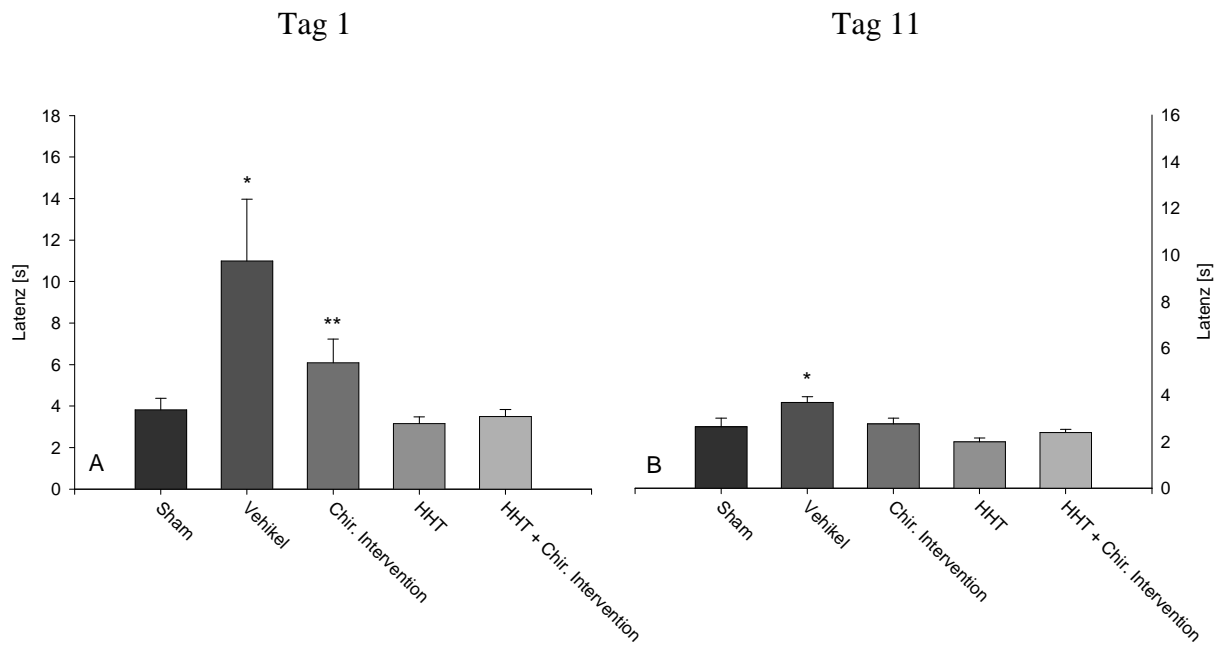


Abbildung 4.11: Die Zeit, die die Tiere am ersten postoperativen Tag (A) und am elften und somit letzten Tag der Beobachtungsperiode (B) benötigten um den Beam-Walk zu überqueren. Hier dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Gruppen, gemittelt aus Zeiten aus je drei Läufen pro Testtag und Tier. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. * $p < 0,05$ Vehikel-Gruppe vs. je HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe. ** $p < 0,05$ vs. je HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe.

Die Auswertung der Fehlschritte zeigte ähnliche Verläufe, jedoch aufgrund der Charakteristik der Daten und dem allgemein guten Abschneiden in diesem Test keine deutlichen Unterschiede. Die Vehikel-Tiere schnitten lediglich an den Tage 1, 3, 4 und 9 nach akutem subduralem Hämatom lokal statistisch signifikant schlechter ab als alle anderen Gruppen (Abbildung 4.12).

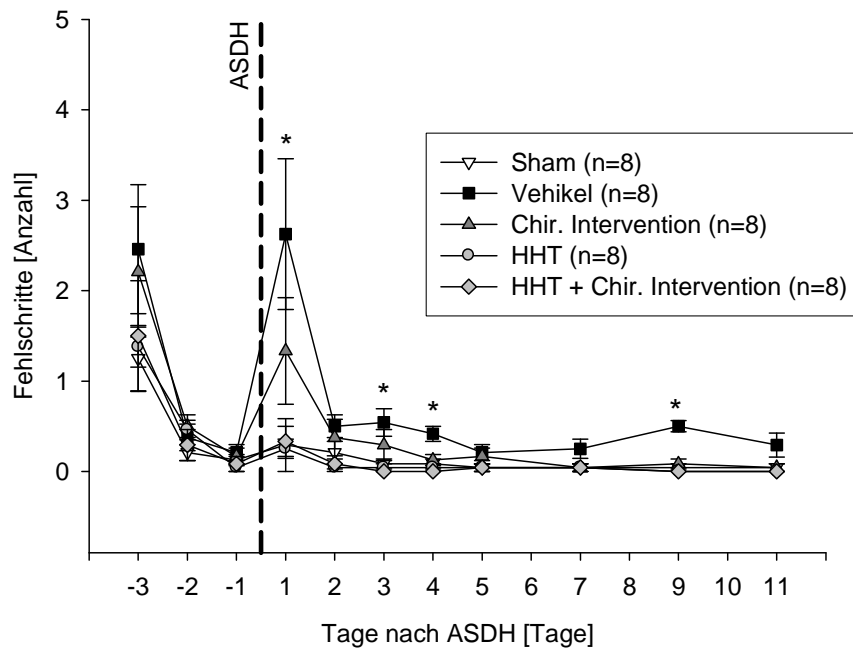


Abbildung 4.12: Die Fehlschritte der Tiere an den verschiedenen Testtagen beim Überqueren des Beam-Walk. Hier dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Gruppen aus gemittelt aus je drei Läufen pro Testtag und Tier. Die gestrichelte Linie zeigt den Tag der Operation an. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. *,# $p < 0,05$ vs. je Chir. Intervention-, HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe.

4.3.7 Open-Field Test

Zwischen den Gruppen zeigten sich im Open-Field Test keine signifikanten Unterschiede. Es kam zu einer tendenziellen Abnahme der zurückgelegten Strecke und der Geschwindigkeit am dritten Tag nach der Operation gefolgt von einer Rückkehr auf Ausgangsniveau (Abbildung 4.13). Auch die Analysen der Verweildauer in der Peripherie oder im Zentrum des Open-Fields ergaben keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen.

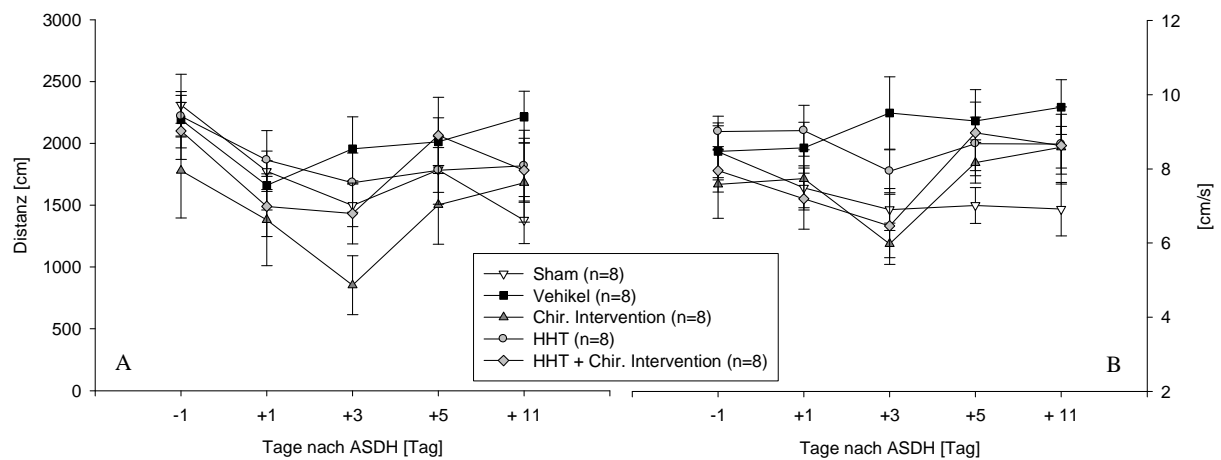


Abbildung 4.13: Zurückgelegte Distanz (A) und Geschwindigkeit (B) der Tiere im Open-Field Test. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt.

4.3.8 Histomorphometrie

Der schon bei den Verhaltenstests festgestellte Trend bestätigte sich auch bei den Läsionsvolumina. Bereits bei grober makroskopischer und mikroskopischer Musterung war ein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen (Abbildung 4.14).

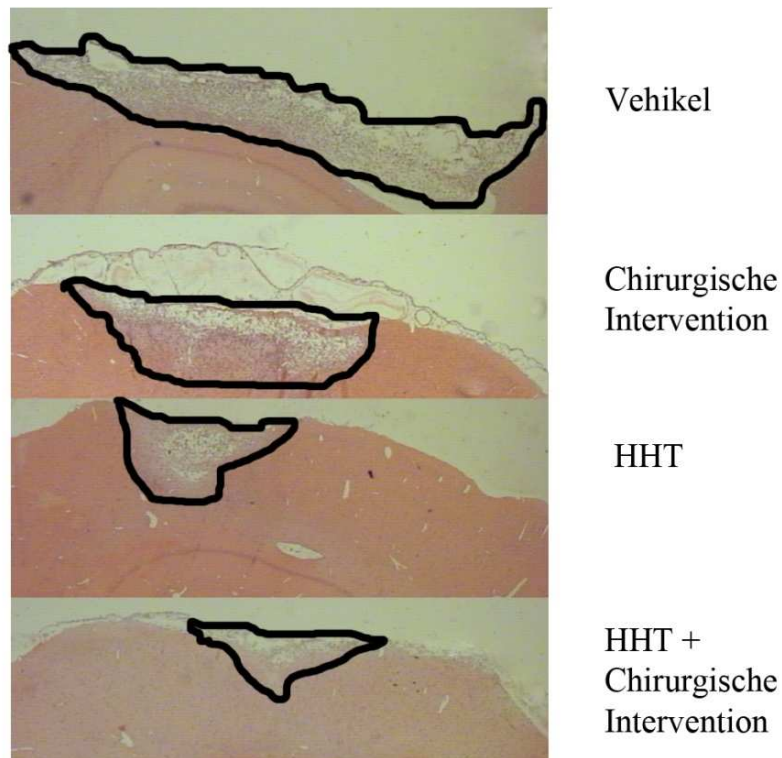


Abbildung 4.14: Exemplarischer(!) Vergleich der Läsionsvolumina der verschiedenen Gruppen. Hier zu sehen Ausschnitte des geschädigten Kortex der Ratte im HE-Schnitt. Areale mit untergegangenen Zellen sind schwarz umrandet.

Bei genauerer morphometrischer Ausmessung zeigte sich folgendes Bild:

Bei den Sham-Tieren waren keine Schädigungen zu erkennen. Die Vehikel-Gruppe hatte die größten kortikalen Läsionsvolumina mit $13,3 \pm 4,8\%$ der ipsilateralen Hemisphäre. Diese Gruppe zeigte allerdings auch die größte Standardabweichung im Vergleich mit den anderen Gruppen. Die Gruppe, bei der das subdurale Hämatom chirurgisch entfernt wurde, hatte mit $4,4 \pm 1,6\%$ bereits lokal statistisch signifikant kleinere Läsionsvolumina. Bei beiden Gruppen, die eine HHT erhalten hatten, zeigten sich noch kleinere kortikale Schädigungen. Die beiden HHT-Gruppen unterschieden sich aber untereinander nicht signifikant. Die Schädigungen in der HHT-Gruppe entsprachen $1,9 \pm 0,6\%$ der Hemisphäre, die der Gruppe mit der Kombina-

tionstherapie aus HHT und chirurgischer Intervention entsprachen $1,4 \pm 0,3\%$ der Hemisphäre (Abbildung 4.15).

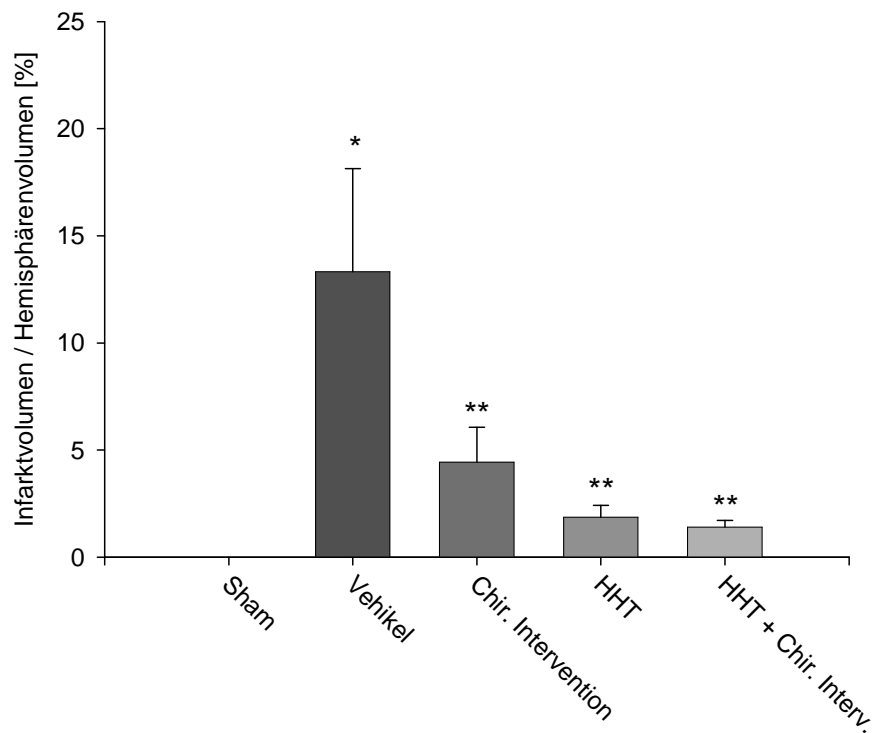


Abbildung 4.15: Die morphometrisch gemessenen Läsionsvolumina bezogen auf das ipsilaterale Hemisphärenvolumen. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt. * $p < 0,05$ vs. je Chir. Interventions-, HHT-, HHT + Chir. Intervention- und Sham-Gruppe, ** $p < 0,05$ vs. Sham-Gruppe.

4.4 Korrelationen

Vergleicht man die Flächen unter den Kurven der postoperativen Beam-Walk Test- und Neuroscoreergebnisse, als Index für das gesamte Verhaltensdefizit in den einzelnen Tests, so findet man eine positive Korrelation ($R=0,589$). Ratten, die hohe Neuroscore Punktzahlen erhielten, brauchten auch viel Zeit um den Beam-Walk Test zu absolvieren (Abbildung 4.16).

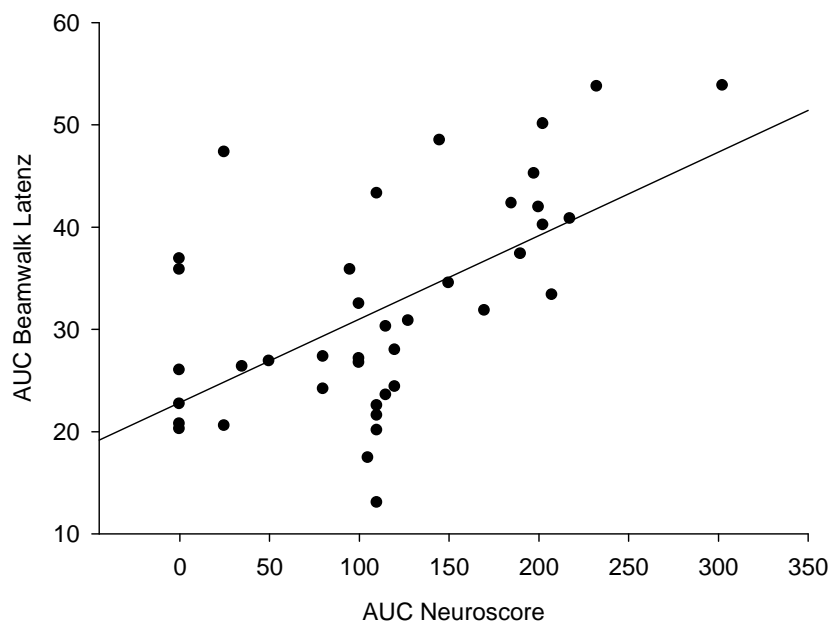


Abbildung 4.16: Lineare Korrelation zwischen Ergebnissen des Beam-Walk Tests und des Neuroscore Tests. Korreliert wurden die Flächen unter den Kurven an den postoperativen Tagen als Index für die gesamten Verhaltensdefizite ($R=0,589$).

Um den Wert der Verhaltenstests zur Abschätzung der Schädigung nach ASDH zu beschreiben, wurden deren Ergebnisse mit den Läsionen korreliert. Dabei wurden die Punktzahlen des Neuroscore und die Latenzen im Beam-Walk Test an Tag 11 als Langzeitgenesungsparameter mit der prozentualen Schädigung der Hemisphäre korreliert. Es zeigten sich in beiden Fällen signifikante Korrelationen. Dabei korrelierten die Ergebnisse des Neuroscore Tests jedoch stärker mit der gemessenen Infarktgröße ($R=0,579$, Abbildung 4.17) als die des Beam-Walk Tests ($R=0,435$, Abbildung 4.18). Wie auf den Graphiken zu erkennen verzerren einige Ausreißer die Ergebnisse.

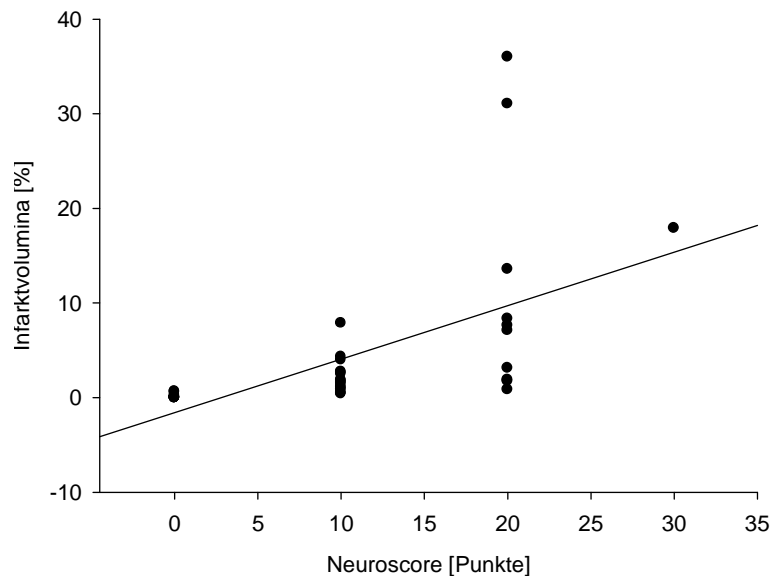


Abbildung 4.17: Lineare Korrelation zwischen der prozentualen Schädigung der Hemisphäre und den Ergebnissen des Neuroscore Tests an Tag 11 nach der Operation, ($R=0,579$).

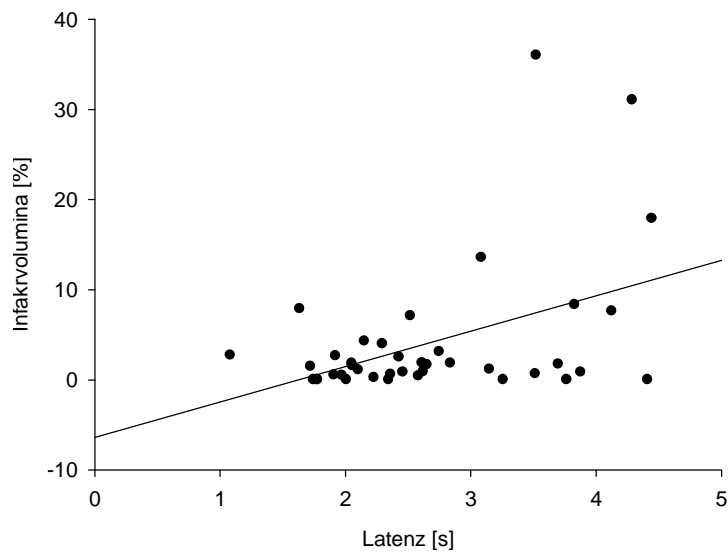


Abbildung 4.18: Lineare Korrelation zwischen der prozentualen Schädigung der Hemisphäre und den Latenzen der einzelnen Tiere beim Beam-Walk Test an Tag 11 nach der Operation, ($R=0,435$).

5. Diskussion

5.1 Gegenstände der Diskussion

Ein akutes subdurales Hämatom induziert langanhaltende Defizite im Modell der Ratte. Dies zeigt sich in Form von bleibenden motorischen, sensorischen und allgemeinen Verhaltensdefiziten. Als morphologisches Korrelat dazu finden sich zerebrale Schädigungen, die für diese Defizite verantwortlich sind. Die vorliegende Studie hatte das Bestreben die Nullhypothese, dass frühe hypertone / hyperonkotische Behandlung (HHT) in Kombination mit oder ohne chirurgische Hämatomentfernung keinen neuroprotektiven Effekt hat, zu verwerfen. Im Ergebnis erreichten alle eingesetzten Therapien eine Prognoseverbesserung bezogen auf histologische und funktionelle nach ASDH in diesem Modell.

Um die Ergebnisse der Studie besser bewerten und verallgemeinern zu können, müssen diese und die möglichen Erklärungen dafür sowie das Studiendesign zuvor diskutiert und auch mit anderen Studien verglichen werden. Dabei werden das Tiermodell, die Pathophysiologie des ASDH mit Schwerpunkt auf dem intrakraniellen Druck (ICP) und dem zerebralen Blutfluss (CBF) sowie die Angriffspunkte der Therapien Schwerpunkte der Diskussion sein. Des Weiteren werden Vorschläge für weitergehende Untersuchungen resultierend aus den gemachten Erfahrungen gemacht.

5.2 Das Tiermodell

Aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen Mensch und Tier hinsichtlich Zell- und Organfunktion geht man davon aus, dass Tiermodelle Aussagekraft besitzen. Zur Entwicklung und Verbesserung der Behandlung des akuten subduralen Hämatoms und zur Klärung von dessen Pathophysiologie sind Tiermodelle unverzichtbar.

Ein subdurales Hämatom tritt beim Menschen selten als akute alleinige subdurale Blutansammlung ohne vorangegangenes Trauma auf (58). Am häufigsten ist eine akute subdurale Einblutung nach traumatischen Schädel-Hirnverletzungen zu finden. Nur 30-40% dieser traumatischen akuten Subduralhämatome sind nicht mit weiteren Verletzungen vergesellschaftet (7). Häufig kommt es zusätzlich zu fokalen Kontusionen, epiduralen Hämatomen, diffus axonalem Schaden etc. (siehe Einleitung). Sekundäre extrakranielle Bedingungen wie

posttraumatische Hyperkapnie, Hypoxämie, Hypotension, Hypokapnie, Hyperthermie, Hyper-/Hypoglykämie und Hyponatriämie verschlechtern zudem die Chancen der Patienten (11). Es ist nicht möglich, und aus prinzipiellen Überlegungen auch nicht sinnvoll, all diese Faktoren in einem Modell zu berücksichtigen. Wie grundsätzlich bei vielen anderen Modellen wurde hier ein wesentlicher Teilaspekt isoliert betrachtet und versucht aus dieser Betrachtung Informationen zu gewinnen und diese zu extrapolieren.

Das in dieser Studie genutzte Tiermodell wurde 1990 erstmals von Miller et al. beschrieben, um die bis dato unvollständig verstandene Pathophysiologie des ASDH genauer zu untersuchen (53). In diesem Modell wird Blut ohne sonstige Traumatisierung in das Spatium subdurale infundiert. Das Modell ist in der Lage durch die langsame Blutinfusion eine realistische venöse Blutung nachzuahmen wie sie bereits als typisch in Großtiermodellen postuliert wurde (20). Daraus resultiert eine Verteilung des Hämatoms wie sie auch beim Menschen gesehen wird (59). Diese Raumforderung führt zu fokaler Ischämie mit konsekutivem zytotoxischem Ödem und Gehirnschwellung woraus (selbst nach Hämatomentfernung) ein lang erhöhter intrakranieller Druck (ICP) resultiert (53). Das Modell wird aus Gründen der technischen Einfachheit und der Möglichkeit die wichtigen pathophysiologischen Faktoren ICP, CPP und CBF problemlos isoliert betrachten und manipulieren zu können genutzt.

Eine Reihe von Studien untersuchte mit Hilfe dieses Modells die Pathophysiologie des ASDH. Es wurden unter anderem der zerebrale Blutfluss (60-61), die Toxizität von Blutabbauprodukten des Hämatoms (62), der Hypermetabolismus und Glutamathaushalt (63) und mikrovaskuläre Veränderungen (64) nach ASDH an diesem Modell betrachtet. Auch was die neurologische Genesung nach ASDH betrifft, wurde das Modell als passend zur Untersuchung sensimotorischer Defizite und deren Therapie beschrieben (65). Einige Studien beschäftigen sich mit therapeutischen Ansätzen. So konnten anhand von medikamentöser und/oder chirurgischer Intervention neuroprotektive Strategien beschrieben werden (66-69). Die im Modell wirkungsvollen Therapien der chirurgischen Hämatomentfernung und Glutamat-Rezeptor-Antagonisten scheinen auch beim Menschen eine neuroprotektive Wirkung zu haben (8, 70-71).

Durch Vergleich der gemessenen physiologischen Parameter wie ICP- und/oder auch CBF-Verläufen, welche sich in unseren Studien gut reproduzieren ließen, ist eine gute Interpretation der Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Studien möglich. Das macht dieses Modell zu einem validen Instrument in der Untersuchung des akuten subduralen Hämatoms und dessen Therapie.

Um sich weiter an menschliche Szenarien anzunähern, könnte man versuchen die subdurale Blutinfusion mit Kontusionierung, Akzelerations-Dezelerationsbewegungen o.ä. zu kombinieren. Einen solchen Weg hat die Arbeitsgruppe um A. Marmarou bestritten, indem sie dieses Modell mit einem diffusem Hirnschaden durch das impact-acceleration head injury Modell, bei dem ein Gewicht auf den geschlossenen Rattenschädel fallengelassen wird, und/oder Hypoxämie kombinierte. Dies führte insbesondere in Kombination mit Hypoxämie zu einer gravierenderen und längeren ICP-Erhöhung und stärkerer Hirnschwellung. Bei Teilen dieser Versuche wurde das subdurale Hämatom chirurgisch entfernt, was aber nur in Untergruppen (schnelle chirurgische Evakuierung nach ASDH mit milden DBI) hilfreich war, teilweise aber sogar zu einer noch stärkeren Ödembildung führte (69, 72). Der Vorteil dieser noch stärkeren Schädigung, mit dem Ziel humane Konditionen nachzuahmen, muss jedoch noch besser charakterisiert werden. Ob sich dieses Modell als vorteilhaft erweist, um das ASDH zu untersuchen, muss abgewartet werden.

Um neuroanatomische Gegebenheiten modulieren zu können, die durch die Rattenanatomie nicht wiedergegeben werden, wäre ein Großtiermodell, wie z.B. von Genneralli et al. (20) 1982 genutzt, sicherlich gut geeignet. Subfalxiale bzw. transtentorielle Einklemmungssyndrome könnten gut simuliert und behandelt werden. Es müssen jedoch die juristische, gesellschaftlich-ethische, fach- und versuchsspezifische Vertretbarkeit des Versuchstiermodelles sowie nicht zuletzt die Kosten bedacht werden. Es ist fraglich ob der starke Mehraufwand sowie die ethischen Implikationen für diese Fragestellung notwendig und gerechtfertigt sind.

5.3 Pathophysiologie und Therapie des akuten subduralen Hämatoms

5.3.1 Intrakranieller Druck

Zu dem nicht mehr zu beeinflussenden Primärschaden durch akute Schädigung bei der subduralen Einblutung gesellt sich der therapeutisch beeinflussbare Sekundärschaden. Erhöhter Energiemetabolismus und massive Glutamatausschüttung bei reduziertem Gewebssauerstoff führen zu weiterem nekrotischen Zelltod (63). Als Hauptursachen für dieses Läsionswachstum gelten der oft mehr als 24 Stunden lang erhöhte intrakranielle Druck und die andauernde gestörte zerebrale Mikrozirkulation. Neben der Zeit bis zur Therapie ist der intrakranielle Druck ein wichtiger prognostischer Faktor (21, 73). In mehreren klinischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem ICP, CPP und der Genesung nach schwerem SHT beschrieben. Eine nicht-randomisierte Untersuchung an nahezu 400 Patienten konnte zeigen, dass ein CPP unterhalb von 60 mm Hg die Genesung signifikant verschlechtert (73). Der optimale CPP kann bei Patienten interindividuell jedoch sehr unterschiedlich sein (17). Die ICP-Schwelle, ab der die intrakranielle Hypertension, auf Basis von Level 2-Empfehlungen, behandelt werden sollte liegt bei 20 mm Hg (22). In dem vorliegenden Experiment wurden diese Parameter in der akuten Studie 2 schwerpunktmäßig beobachtet. Der Messzeitraum in dem Experiment umfasste die erste Stunde nach einem akuten subduralem Hämatom. Es konnte ein ICP-Peak während der eigentlichen Blutung beobachtet werden und einen darauffolgenden Druckabfall auf ein gegenüber den Ausgangswerten erhöhtes Niveau (>20 mm Hg, Abschnitt 4.2.3). Eine weitere Drucksteigerung darüberhinaus konnte jedoch aufgrund der vergleichsweise kurzen Messphase nicht erfasst werden. Dahingegen erreichen Patienten die Klinik meist erst wesentlich später und mit einer eventuell fortgeschrittenen Hirndrucksteigerung. Der akute ICP-Verlauf kann jedoch nicht miterfasst werden. Diese unterschiedlichen Messzeitpunkte erschweren eine direkte Übertragbarkeit der von uns gemessenen ICP-Werte auf die Situation von Patienten in der Klinik, verbieten eine Interpretation der ICP-Verläufe im Experiment jedoch nicht. Durch das frühe Eingreifen in den circulus vitiosus von Hirnödem und intrakranieller Hypertension, konnten womöglich schwere ICP-Entgleisungen von vornherein vermieden werden. Die in dieser Studie behandelten Tiere wurden mit einem ICP von über 20 mm Hg behandelt und durch die hypertone / hyperonkotische Therapie (HHT) ließ sich der intrakranielle Druck senken, sodass zerebrale Perfusions-Druckwerte von über 60 mm Hg bereits früh nach Trauma erreicht werden konnten. Dies könnte eine Erklärung für den starken Effekt der HHT trotz vergleichsweise geringer ICP-Senkung sein. Die Änderungen des intrak-

raniellen Drucks nach chirurgischer Hämatomentfernung ließen sich jedoch aus technischen Gründen nicht messen, sodass keine Aussage bezüglich der druckentlastenden Wirkung der eine Operation gemacht werden kann.

5.3.2 Therapie

5.3.2.1 Hypertone / hyperonkotische Therapie

Der erhöhte intrakranielle Druck (ICP) führt zu einem erniedrigten zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und damit zu einem ebenfalls erniedrigten zerebralen Blutfluss (CBF). Dies führt zu einer Ischämie des Hirngewebes und später zu exzessiven mikrovaskulären Schäden, gefolgt von weiterem Gewebeuntergang. Als weitere Ursachen für CBF-Erniedrigung nach Ischämie werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Eine erhöhte Blutviskosität, Thrombenbildung in kleinen Gefäßen, reduzierter Kapillarendurchmesser, perivaskuläres Ödem und Leukozyten-Endothel-Interaktionen werden als Ursache für eine verminderte zerebrale Durchblutung diskutiert (38). In vorangegangenen Studien konnte mittels Intravitalmikroskopie gezeigt werden, dass HHT einen positiven Einfluss auf den CBF hat. Hypertone Kochsalzlösung reduziert den mikrovaskulären Kollaps sowie die Leukozyten-Endothelinteraktionen, was einen verbesserten Blutfluss fördert (41-42). Des Weiteren wurde ein signifikanter ICP-Abfall in unterschiedlichen Studien gesehen (37, 46, 74-75). Neben dem von uns genutztem Modell gibt es eine Reihe anderer Modelle zur Untersuchung der Therapie des schweren SHT. Diese zeigten, unabhängig von der Art der Schädigung, eine Steigerung der zerebralen Perfusion nach HHT (39-40, 43, 45).

In der vorliegenden Studie kam es nach ASDH zu einer langen Erniedrigung des zerebralen Blutflusses sowie einem erhöhten intrakraniellen Druck. Die Gabe von HHT konnte den intrakraniellen Druck signifikant sinken lassen. Dies führte dazu, dass in den Gruppen, die mit HHT behandelt wurden, im Gegensatz zu den Gruppen die 0,9% NaCl erhielten, der zerebrale Perfusionsdruck die kritische Marke von 60 mm Hg am Ende der Messzeit überschritten hatte. Diese frühe Verbesserung der zerebralen Perfusion, bereits weniger als eine Stunde nach der subduralen Einblutung, scheint entscheidend für den gefundenen Prognosegewinn zu sein. Eine Verbesserung des zerebralen Blutflusses war allerdings nicht zu messen. Man würde eine verbesserte Mikrozirkulation durch Flüssigkeitsverschiebung aus geschwollenen Endothelzellen, Blutzellen und dem umgebenden Gewebe in das Kapillargefäßbett erwarten

(33). Der Beweis, dass dies wirklich stattfand ist die lokale Laser-Doppler Messung jedoch in dieser Studie schuldig geblieben. Grund dafür könnte sein, dass der zerebrale Blutfluss eventuell nicht valide gemessen werden konnte, weil durch das subdurale Hämatom der Abstand zu der Laser Doppler-Sonde verändert wurde. Dagegen spricht jedoch der sehr einheitlich Verlauf der CBF-Kurven bei den meisten Tieren. Ein weiterer Grund könnte eine zu kurze Messperiode (30 Minuten nach HHT Gabe) sein. In einer Studie von Thomale et al. konnte die CBF Erhöhung erst 24 Stunde nach HHT gesehen werden (43), bei einer anderen Studie am ehesten 120 Minuten danach (76). Bei ähnlichen Versuchen in einem SAH-Modell wurde ein neuroprotektiver Effekt von HHT mit ICP-Senkung, jedoch auch ohne CBF-Erhöhung während des Messzeitraumes gezeigt (44).

Eventuell hätte man eine Steigerung der zerebralen Durchblutung durch Laser Doppler-Scanning erkennen können. Lokale Messungen an nur einer Stelle, wie in der vorliegenden Studie, können eventuell den wahren Median der regionalen Durchblutung, im Gegensatz zur Messung an mindestens fünfzehn verschiedenen Stellen, verfehlen (77-78). Nichts desto trotz zeigte sich nach HHT eine starke Verbesserung der Genesung der Tiere, verglichen mit unbehandelten, aber auch mit durch chirurgische Hämatomentfernung behandelten Tieren. Dies zeigt sich durch sehr gutes Abschneiden in den Verhaltenstests und im Ausmaß der geringeren histologischen Schädigung.

Mögliche Risiken, die in einer Zusammenfassung zur SVR von Kreimeier et al. angedeutet werden, wie hyperosmolare Entgleisung, schwere Hybernatriämie, Hypokaliämie und Hyperchlorämie oder anaphylaktische Reaktionen wurden in unseren Versuchen nicht gesehen (29). Es kam zu einer mäßigen transienten Hybernatriämie bei gleichzeitiger Hypokaliämie. Auch der Hämatokritwert fiel vor allem durch die an die Kolloidkomponente gebundene zusätzliche intravasale Flüssigkeit signifikant ab (7,5%ige NaCl-Lösung mit 6%igem Dextran als Bolus (4 ml/kg KG) binden ungefähr 5 ml/kg KG Wasser (44)). Die gemessenen Hämatokritwerte bewegten sich allerdings außerhalb kritischer Bereiche. Es kam jedoch, vermutlich durch HHT, zu einer mäßigen hyperchlorämischen Azidose. Verglichen mit den nicht HHT-behandelten Gruppen war die Azidose jedoch nicht signifikant ausgeprägt und insgesamt milden Ausmaßes. Diese genannten möglichen Risiken wurden auch am Menschen untersucht und konnten in großen kontrollierten Studien an über tausend traumatisierten Patienten nicht bestätigt werden. Somit konnte die Sicherheit dieser Therapieform unterstrichen werden (47).

Aufgrund der guten Ergebnisse der HHT bei der Schockbekämpfung, insbesondere in Untergruppen bei Patienten mit schwerem SHT, beschreiben Kreimeier et al. die SVR als eines der

innovativsten Behandlungskonzepte des letzten Jahrzehnts (29). Die zahlreichen positiven Ergebnisse in der Literatur, zusammen mit den Ergebnissen dieser Studie, führen uns zu der Überzeugung, dass bereits HHT alleine einen positiven Effekt auf die Genesung nach ASDH hat. Dabei soll jedoch betont werden, dass dies bei großen Subduralhämatomen nicht die chirurgische Entfernung ersetzen soll und kann, sondern viel mehr als ergänzende Therapie zu sehen ist, die es vermag die Chancen von Patienten nach akutem subduralem Hämatom zusätzlich zur chirurgischen Therapie zu verbessern.

5.3.2.2 Kontroverse der chirurgischen Intervention

Über den Nutzen und Stellenwert einer operativen Hämatomausräumung nach ASDH bestehen zahlreiche kontroverse Meinungen. Leider sind die meisten Studien zur chirurgischen Therapie auf dem Level einfacher Optionen ohne therapeutische Alternativen und ohne Standards (26). Einige Autoren sehen wenig Vorteile in der Hämatomevakuierung gegenüber konservativem Handling (79). Man ist sich in Richtlinien einig, dass kleine Hämatome („pancake hematomas“) bei hinreichend gutem klinischen Zustand des Patienten konservativ behandelt werden können, bei größeren Hämatomen (>10 mm Dicke und Mittellinienverlagerung >5 mm) fehlen allerdings die therapeutischen Optionen, sodass trotz schlechter Datenlage häufig operiert wird (7, 12).

Als theoretische Grundlage für die operative Therapie gibt es eine Reihe von Studien, die die Wirkungsmechanismen dieser beschreiben. Man erhofft sich akut, durch intrakranielle Volumenreduktion, den intrakraniellen Druck erniedrigen zu können und damit Einklemmungsphänomenen durch Massenverschiebungen vorzubeugen und die zerebrale Durchblutung zu bessern. Durch intrakranielle Hämatomausräumung konnten im Tierversuch der ICP und die Ödembildung reduziert (69) sowie eine Verbesserung des CBF gefunden werden (61). Beim Menschen wurde dies durch eine ICP-Reduktion und Verbesserung von CBF und jugularvenöser Sauerstoffsättigung bestätigt (71).

In der vorliegenden Studie konnte der chirurgischen Entfernung des ASDH ein die Genesung verbessernder Effekt zugeschrieben werden. Dieser wurde durch die postoperativen Verhaltenstests und die histologische Untersuchung der zerebralen Schädigung, aus technisch unüberbrückbaren Gründen jedoch nicht durch Messung der zerebralen Durchblutung oder des intrakraniellen Druckes nach Hämatomentfernung dokumentiert. Tiere, bei denen das Subduralhämatom chirurgisch entfernt wurde, schnitten sowohl in den postoperativen Verhal-

tenstests als auch in der histologischen Bewertung besser ab als unbehandelte Tiere. Der Effekt der chirurgischen Therapie war zwar positiv, allerdings nicht überragend. Dies ähnelt jedoch den zahlreich beschriebenen Erfahrungen beim Menschen. Fraglich bleibt auch hier der Einfluss der bereits oben diskutierten Unterschiede in der Anatomie der Ratte im Vergleich zum Menschen.

5.3.2.3 Kombinationstherapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich an der Prognose des ASDH nach alleiniger Operation nicht viel geändert, wie der Vergleich der über die Jahre publizierten Studien zeigt. Jenseits der „4-Stunden-Schwelle“ versterben nahezu alle Patienten (8-11). Dies legt den Schluss nahe, dass man andere oder zusätzliche Therapien erwägen muss, wenn man die Prognose nach akutem subduralem Hämatom verbessern will. Leider gibt es bisher keine „neuen“ Therapien, die sich klar als hilfreich erwiesen haben (80). Da bei schwerem Schädelhirntrauma der Verzicht auf eine Operation nicht zu vertreten ist, bietet sich eine Kombinationstherapie, zusätzlich zu chirurgischer Intervention, an.

In Leitlinien zur Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas (SHT) wird eine Mannitolbehandlung des krisenhaften ICP-Anstiegs empfohlen (22). In einer experimentellen Studie nach SAH bei Ratten zeigt sich eine hypertone / hyperonkotische Therapie (HHT), in Bezug auf ICP-Reduktion, der Mannitoltherapie überlegen. Daraus resultierte ein geringerer morphologischer Schaden (48). Dies konnte in einer randomisierten klinischen Studie, mit Vergleich zwischen HHT und Mannitoltherapie zur ICP-Kontrolle, bestätigt werden (49). In einer Zusammenfassung der Cochrane database of systematic reviews wurden 2007 verschiedene Artikel und Untersuchungen zur Therapie mit hypertonen Lösungen nach SHT verglichen. Als Ergebnis fand man einen positiven Effekt in Bezug auf die Mortalität bei Patienten mit SHT, die mit Mannitol behandelt wurden. Auch hier schien die Behandlung mit hypertoner Salzlösung die Mortalität besser zu senken als Mannitol. Allerdings sind die Daten zur prähospitalen Nutzung von Mannitol, wie auch der HHT, noch unzureichend (51).

In der vorliegenden Studie konnte für jede der eingesetzten Therapien ein protektiver Effekt im Vergleich zu unbehandelten Tieren gezeigt werden. Wo dieser Effekt für die alleinige chirurgische Intervention nur mäßig ausgeprägt war, konnte bei hypertoner / hyperonkotischer Behandlung ein unerwartet deutlicher Effekt demonstriert werden. Durch die alleinige HHT wie auch durch die Kombinationstherapie aus Chirurgie und HHT zeigten sich drastische

Verbesserungen der neurologischen Defizite und histologischen Läsionen, im Vergleich zu den Gruppen die keine HHT erhalten hatten. Wie bereits weiter oben beschrieben sind sowohl der intrakranielle Druck, als auch die Zeit bis zur Therapie die wichtigsten prognostischen Faktoren nach schwerem SHT (21). Den Erfolg der Therapie wird demnach auf die frühe Minderung der intrakraniellen Hypertension mit konsekutiv früh verbesserter zerebraler Perfusion (CPP >60 mm Hg) nach ASDH zurückgeführt. Entstehender Sekundärschaden kann früh verhindert werden. Weiterer Schaden kann durch die operative Entfernung des subduralen Hämatoms begrenzt werden. Es besteht dadurch kaum eine Möglichkeit, dass sich ein circulus vitiosus aus Ödembildung und steigender intrakranieller Hypertension ausbildet.

In der vorliegenden Studie fand sich zwischen den beiden HHT-Gruppen kaum ein Unterschied. Eine Begründung für das Fehlen zusätzlichen Gewinns in der Kombinationstherapie könnte die relativ geringe Schädigung der Tiere in unserem Modell sowie die Potenz der HHT sein. Durch die HHT waren die Tiere wieder fast auf Ausgangsniveau angelangt, wodurch eine noch weitere Verbesserung der Genesung unmöglich wurde. Dennoch deutet Einiges darauf hin, dass sich bei größerem Trauma die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen zeigen würde, da sich beide Therapien im Einzelnen als sinnvoll erwiesen haben und auch die Kombinationstherapie sehr gute Ergebnisse erzielte.

Ein Ziel der Studie war es, so früh wie möglich nach einem Unfall mit Schädel-Hirn-Trauma, die Blutgefäße wieder zu öffnen oder einen vorzeitigen Verschluss zu vermeiden. Somit kann die Mikrozirkulation erhalten bzw. wiederhergestellt sowie ein erhöhter intrakranieller Druck gesenkt und einer sekundären Hirndrucksteigerung vorgebeugt werden. Die gute Wirkung von HHT in diesem Modell weist deutlich auf die Validität dieses Konzeptes und auf die mögliche Potenz in der Behandlung des Sekundärschadens nach ASDH, insbesondere als Kombinationstherapie zur chirurgischen Hämatomentfernung, hin.

5.4 Neurologische Tests und Histologie

Die entscheidenden Parameter zur Beurteilung des Effektes einer Therapie bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) sind nicht Surrogatparameter wie die Senkung des intrakraniellen Drucks, die Steigerung des zerebralen Blutflusses, die Änderung der zerebralen Oxygenierung etc., sondern ist die (neurologische) Genesung. Die Senkung des intrakraniellen Drucks (ICP) und die Verbesserung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) auf nicht mehr kritische Werte durch hypertone / hyperonkotische Therapie wurden bereits in den jeweiligen Kapiteln diskutiert. Wertlos wäre jedoch eine Verbesserung der jeweiligen Messparameter ohne darauf folgende Verbesserung der funktionellen Genesung. Um dies zu untersuchen wurden der Akutphase mit Operation und Therapie verschiedene Tests angeschlossen, um eine verbesserte Genesung erkennen zu können. Zudem wurden die Ergebnisse der Verhaltenstests untereinander sowie mit den histologischen Ergebnissen korreliert. Als wichtigster Test wurde der Neuroscore Test gesehen. Wie im Ergebnissteil der Langzeitstudie beschrieben, zeigten die Ratten im Neuroscore- und Beam-Walk Test postoperativ initial schlechte Ergebnisse, die sich in den Folgetagen unterschiedlich schnell besserten. Gegeneinander aufgetragen zeigen die einzelnen Tests eine signifikante Korrelation (vgl. Abb. 4.16). Tiere, die schlecht im Neuroscore abschnitten, benötigten meist auch viel Zeit um den Beam-Walk zu überqueren und umgekehrt. Dies deutet auf vorwiegend motorische Schädigung der Tiere hin. Die höchste Korrelation zu der histologisch gemessenen Infarktgröße zeigte der Neuroscore Test. Dieser diskriminierte sehr gut zwischen den Gruppen und zeigte eine gute Korrelation zu den ischämischen Läsionen ($p < 0,001$, vgl. Abb. 4.17). Es konnte aufgespalten werden, dass die unbehandelten Tiere die höchsten Neuroscore Werte und auch die größten Läsionen hatten. Die mit hypertoner / hyperonkotischer Lösung behandelten Gruppen hatten beide nur noch minimale funktionelle Defizite und histologische Schädigungen. Dies ist jedoch unter dem Hintergrund zu sehen, dass die alleine mit hypertoner / hyperonkotischer Lösung behandelten Tiere nahezu ihren präoperativen Status erreicht hatten, sodass die Kombinationstherapie aus HHT und chirurgischer Hämatomentfernung kaum Spielraum hatte, diesen Status noch weiter zu verbessern.

Der Beam-Walk Test lieferte ähnliche Ergebnisse, war aber etwas weniger aussagekräftig. Zu Beginn der Testperiode diskriminierte der Beam-Walk Test stark zwischen den einzelnen Gruppen. Die stark eingeschränkten Tiere erlangten jedoch schnell wieder die Fähigkeit über den Beam zu laufen, sodass es am Ende des Beobachtungszeitraumes nur noch zu kleinen, aber immer noch lokal statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Tieren kam.

Beim Beam-Walk Test verbesserten sich die Tiere sehr schnell wieder aufgrund der häufigen Trainingsfrequenz (3*11 Durchgänge während der Beobachtungsphase). Dieser Zusammenhang wurde auch von Ding et al. bei Balancetests beschrieben (81). Auch O'Connor fand eine rapide funktionelle Genesung der Ratten in motorischen Tests durch tägliche Testung im Vergleich zu wöchentlicher Testung (82). Diese schnelle Besserung führte in der vorliegenden Studie zu einer schwächeren, jedoch immer noch positiven und signifikanten Korrelation ($R=0,435$) zwischen den Ergebnissen an Tag 11 im Beam-Walk Test und der ischämischen Schädigung nach ASDH.

Die Beobachtung des spontanen Verhaltens durch den Open-Field Test zeigte keine signifikanten Veränderungen nach ASDH. Es konnten auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Bei Recherche in der U.S. National Library of Medicine (92) findet man zur Untersuchung von Verhaltensdefiziten der Ratte nach neurotraumatologischer Schädigung fast neunmal häufiger Balancetests wie den Beam-Walk oder den Rotarod Test als den Open-Field Test (4 zu 31). Dies könnte ein indirekter Hinweis dafür sein, dass sich dieser Test weniger gut für neurotraumatologische Fragestellungen eignet. Eine aktuelle Studie zur Untersuchung ischämischer Schädigungen an Ratten beschreibt den Test ebenfalls als nicht geeignet (55). Dennoch gibt es auch einige Studien, die den Open-Field Test und Varianten davon erfolgreich zur Untersuchung von Defiziten nach TBI nutzten (82-83). Es bleibt deshalb auch hier die Frage offen, ob eventuell eine stärkere Schädigung der Tiere zu einer Diskriminierung in diesem Test geführt hätte.

Im Vergleich mit anderen Studien waren die ischämischen Schädigungen durch das subdurale Hämatom trotz ähnlichem ICP-Verlauf in der vorliegenden Studie teilweise erheblich kleiner. Akut konnten intrakranielle Druckspitzen von über 50 mm Hg gemessen werden und auch im Messverlauf blieb der intrakranielle Druck signifikant erhöht. Dennoch waren die Läsionsvolumina der unbehandelten Tiere verhältnismäßig klein. Dafür gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Um am Ende der Messphase das subdurale Hämatom entfernen zu können wurde aus technischen Gründen eine etwas größere Kraniotomie als in anderen Studien (ca. 3*5 mm vs. 3*2 mm) angefertigt. Dies könnte im Folgenden, trotz festem Verschluss der Kraniotomie nach Hämatomevakuierung, zu einem Volumengewinn und dadurch zu geringerer Schädigung geführt haben. Des Weiteren wurde zur Messung des intrakraniellen Druckes kontralateral ein Bohrloch angefertigt und die Dura mater encephali eröffnet um die Drucksonde einführen zu können. Auch dies könnte im Folgezeitraum zu einer Dekompression geführt haben. Unterschiede im Vergleich verschiedener publizierter Studien mit diesem Modell untereinander

der könnten auch durch die verschiedenen genutzten Rattenstämme begründet sein. In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden nach gleicher Schädigung die ischämischen Läsionen und die Ödembildung bei Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten verglichen und zum Teil erhebliche Differenzen festgestellt (84). Es darf auch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Wahl der Narkose den Verlauf der Schadensentwicklung beeinflussen kann. Stover et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die Läsion nach Kontusionstrauma unter Isoflurannarkose deutlich grösser war als unter der von uns gewählten Chloralhydratnarkose (85). Dieser Effekt wurde auf eine Erhöhung des Plasma Glutamatspiegels zurückgeführt. Eine solche Erhöhung von Glutamat im Plasma und Liquor wurde auch bei neurochirurgischen Patienten in Isoflurannarkose gesehen (86). Neuere Vergleiche von Anästhetika deuten auch auf klare Unterschiede der ICP- und CBF-Entwicklung nach Trauma hin. Nach CCI erholten sich der ICP und CBF von Ratten in Chloralhydratnarkose besser als in Isoflurannarkose (87).

Letztendlich fand sich in der vorliegenden Studie trotz der verhältnismäßig geringen Schädigung eine ähnliche Staffelung der Ergebnisse der ischämischen Läsionen und der Verhaltens-tests. Die unbehandelten Tiere waren am stärksten geschädigt, gefolgt von den Tieren mit chirurgischer Evakuierung des SDH. Unerwartet gut schnitten die mit hypertoner / hyperonkotischer Lösung (HHT) behandelten Tiere ab, aber auch hier zeigte sich nach der bereits drastischen Besserung durch alleinige HHT keine weitere Verringerung der Schädigung durch die Kombinationstherapie. Wie schon weiter oben postuliert ist dieser sehr starke Effekt, sowohl in der Einzel-, als auch in der Kombinationstherapie, ein Hinweis auf die Potenz der Therapie, der uns zu der Überzeugung kommen lässt, dass ein Vorteil der Kombinationstherapie bei stärkerer Schädigung vorhanden und nachweisbar sein kann.

5.5 Klinische Implikationen

Die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie eines Subduralhämatoms ergibt sich meist erst mit einer Verzögerung von mehreren Stunden. Dies ist womöglich einer der Gründe warum die Mortalität nach akutem subduralem Hämatom (ASDH) sehr hoch ist. Bisher gibt es, abgesehen von einigen Allgemeinmaßnahmen, kaum eine adäquate etablierte Therapie um diese Zeit durch kausales Eingreifen in die Pathomechanismen des ASDH zu überbrücken. Die guten Ergebnisse der hypertonen / hyperonkotischen Therapie (HHT) in der vorliegenden Studie, sowie zahlreiche Studien als theoretische Basis dazu, lassen eine Prognoseverbesserung nach SHT durch frühe HHT vermuten.

HHT als Add-on-Therapie zur Operation ist aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll und könnte die Prognoseverbesserung nach alleiniger chirurgischer Therapie sogar übertreffen. Aus grundsätzlichen Überlegungen sollte HHT dabei die chirurgische Therapie nicht ersetzen, sondern ergänzen. Ein Verzicht auf eine chirurgische Behandlung bei einem großen ASDH und stattdessen eine alleinige HHT wäre ethisch schwer vertretbar. Es wäre nicht unbedenklich, trotz der unklaren Datenlage zum Nutzen der chirurgischen Therapie, diese Patienten mit intrakranieller Blutung vorzuenthalten und dadurch eventuell deren Überlebenschancen zu minimieren.

HHES ist seit 2000 in Deutschland als hypertone / hyperonkotische Lösung für die Behandlung von Trauma und Schock zugelassen. Seither sind hypertone / hyperonkotische Lösungen wegen ihrer Anwendung zur Behandlung des Volumenmangelschocks im Alltag erprobt und in vielen Einsatzfahrzeugen vorhanden. Daher ist eine HHT als Druckinfusion meist bereits am Unfallort verfügbar und früh nach Trauma durchführbar. Neben den positiven Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem sind auch zahlreiche positive Effekte auf zerebrale Pathologien nachgewiesen. Eine HHT könnte, nicht nur bei vermutetem ASDH, sondern auch bei anderen ischämischen Erkrankungen, die mit einem SHT einhergehen können, eingesetzt werden. Deshalb zielt das Spektrum der HHT auf prähospitalen Schädel-Hirn-Traumaversorgung ab, weil insbesondere Patienten mit SHT und systemischer Hypotension von der HHT profitieren (29). So kann bereits vor Erreichen eines neurochirurgischen Zentrums mit einer kausalen Therapie einer mutmaßlichen intrakraniellen Blutung begonnen werden, ohne dem Patienten zu schaden. Extensive toxikologische Bewertung und fehlende Berichte über negative Effekte bei gleichzeitigem Benefit in der Behandlung von Menschen mit Schock und begleitendem SHT bestätigen die Sicherheit und Effizienz dieser Therapie (88). Auch in einer Metaanalyse von Studien mit prähospital behandelten traumatisierten Patienten zeigten sich keine relevan-

ten Nebenwirkungen der HHT (47). Spätere Therapieoptionen, wie die chirurgische Entfernung des Subduralhämatoms als bisherige Therapie der Wahl, werden durch eine HHT nicht behindert.

Ein (zusätzlicher) perioperativer Einsatz oder HHT zur intensivmedizinischen Therapie der intrakraniellen Hypertension wäre ebenfalls denkbar (49). Es gibt Hinweise für den Nutzen einer repetitiven Gabe hypertoner / hyperonkotischer Lösungen zur Therapie der intrakraniellen Hypertension (89).

Aufgrund des Fehlens therapeutischer Alternativen und der vielversprechenden Ergebnisse könnte die HHT als einfache Therapie mit dem Potential der Mortalitäts- und Morbiditätssenkung einen festen Platz in der präoperativen bzw. prähospitalen Behandlung des ASDH einnehmen. Auch zunehmendes Interesse der Cochrane database of systematic reviews an Mannitol und HHT in der Behandlung von akutem traumatischen Hirnschaden und deren Drängen auf weitere Untersuchungen prähospitaler Therapieregimes mit HHT bestärken dieses Vorgehen (51). Passend dazu wird in den aktuellen Richtlinien zur Behandlung des schweren SHT eine weitere Untersuchung der HHT empfohlen, da diese die Prognose von Patienten verbessern könnte (22).

5.6 Ausstehende Studien

Um den vermuteten Vorteil einer Kombinationstherapie aus HHT und chirurgischer Hämatomentfernung besser herausarbeiten zu können werden zusätzliche Studien benötigt. Ein möglicher Ansatz um diesen beweisen zu können, könnte ein stärkeres Trauma mit größerer Schädigung sein. Dies könnte der Kombinationstherapie die Möglichkeit eröffnen ihr Potential voll zu entfalten. Geeignet hierfür wäre z.B. ein Modell, wie es bereits von Sawauchi et al. beschrieben wurde, welches das in der vorliegenden Studie genutzte ASDH-Modell mit Hypoxämie oder diffusem Hirnschaden durch Impulsschädigung kombiniert (69). Dies führt zu höherer und längerer intrakranieller Hypertension mit gesteigerter Ödembildung. Die Größe des histologischen Schadens wurde bisher nicht untersucht, aber große Läsionsvolumina sind zu erwarten. Auch eine Kombination des ASDH-Modells mit einer Schädigung durch controlled cortical impact (CCI) wäre denkbar. Nach genauerer Charakterisierung eines solchen Modells könnte dies genutzt werden, um HHT als Therapieoption insbesondere in Kombination mit chirurgischer Entfernung zu untersuchen und dessen synergistische Effekte zu unterstreichen.

Auch Untersuchungen mit verschiedenen Applikationszeitpunkten sowie repetitive HHT-Infusionen wären hilfreich. Es muss geprüft werden, ob auch ein späterer Applikationszeitpunkt ähnlich effektiv ist und ob eine (zusätzliche) postoperative (Mehrfach-) Anwendung die intrakranielle Hypertension kontrollieren kann und somit die Genesung ohne relevante Nebenwirkungen verbessert.

Um auf neuroanatomischer Ebene dem menschlichen Schädel näher zu kommen, wäre ein Primatenmodell wie von Generalli et al. beschrieben sicher vorteilhaft (20), da dort Einklemmungsphänomene und die Therapie dieser besser simuliert werden könnten. Probleme die sich beim Einsatz solcher Großtiermodelle ergeben wurde bereits weiter oben diskutiert.

Insgesamt wurde die HHT bereits in vielen, teils großen randomisierten Studien, am Menschen getestet (29, 46-47, 75). Dabei wurde vor allem die Schocktherapie, aber auch die ICP-Kontrolle untersucht. Dadurch existieren bereits eine Reihe von Daten über die Verträglichkeit und Sicherheit dieser Therapie sowie geeignete Dosierungen. Allerdings sind die Daten zur prähospitalen Nutzung der HHT nach SHT noch unzureichend (51). Deshalb wäre eine intensivere Erforschung der präklinischen Nutzung hypertoner / hyperonkotischer Lösungen nach akutem subduralem Hämatom möglichst in randomisierten, prospektiven klinischen Studien wegweisend, um einen möglichen Prognosegewinn für den Menschen erkennen und nutzen zu können.

6. Zusammenfassung

Die Zeit bis zur Behandlung eines akuten subduralen Hämatoms stellt eine der wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren für die Mortalität und Morbidität der Patienten dar (21). Von entscheidender Bedeutung dabei ist die frühe Kontrolle des intrakraniellen Drucks (ICP). Um Therapieoptionen zur Verbesserung der schlechten Prognose nach akutem subduralem Hämatom liefern zu können, wurde in dieser Studie die frühe Therapie mit hypertonen / hyperonkotischen Lösungen (HHT) sowie die Kombination mit chirurgischer Evakuation des Hämatoms untersucht. Das Hauptziel bestand darin zu prüfen, ob eine frühe Therapie mit einer hypertonen / hyperonkotischen Lösung nach einem akutem subduralem Hämatom bei der Ratte die histologische und funktionelle Erholung verbessern kann.

Um die oben gestellte Hauptfragestellung aufzugreifen:

Nach akutem subduralem Hämatom treten langanhaltende *funktionelle Defizite* im Neuroscore Test und im *histologischen Schadensmuster* auf. Eine frühe Behandlung eines akuten subduralen Hämatoms (ASDH) durch hypertone / hyperonkotische Behandlung (HHT) zeigt eine signifikante Verbesserung der histologischen Schädigung und der funktionellen Genesung.

Die Untersuchung der Teilaspekte ergab:

1. Die hypertone / hyperonkotische Behandlung (HHT) hat keinen gefährlichen Einfluss auf Laborwerte und ist eine sichere Therapieoption.
2. Ein akutes subdurales Hämatom im Tiermodell erhöht den intrakraniellen Druck und erniedrigt den zerebralen Perfusionsdruck und den zerebralen Blutfluss.

Schlussfolgerung:

Eine frühe chirurgische Intervention ist eine protektive Maßnahme bezogen auf die *funktionelle Defizite* und den *histologischen Schaden* nach akutem subduralem Hämatom, aber frühe hypertone / hyperonkotische Behandlung ist in diesem Modell sogar noch effektiver. Eine frühe Behandlung mit hypertonen / hyperonkotischen Lösungen stellt somit eine vielversprechende, sichere und kausale Therapieoption zur Verbesserung der Prognose nach akutem subduralem Hämatom dar.

7. Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. in *Investing in Health Research and Development*. 1996. Geneva, Switzerland: WHO.
2. Unterberg, A.W. and F. Franz, *Hirnödem und intrakranielle Drucksteigerung*. Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin, ed. Piek J and U. A., Vol. 1. München: Zuckerschwerdt Verlag. 1999: 201-24.
3. Jennett, B., *Epidemiology of head injury*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1996. **60**(4): 362-9.
4. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): 81-84.
5. Steudel, W.I., F. Cortbus, and K. Schwerdtfeger, *Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany - trends and the impact of the reunification*. Acta Neurochirurgica, 2005. **147**(3): 231-42.
6. Teasdale, G.M., et al., *Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries*. BMJ, 1990. **300**(6721): 363-7.
7. Bullock, M.R., et al., *Surgical management of acute subdural hematomas*. Neurosurgery, 2006. **58**(3 Supplement): 16-24.
8. Seelig, J.M., et al., *Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours*. New England Journal of Medicine, 1981. **304**(25): 1511-8.
9. Haselsberger, K., R. Pucher, and L.M. Auer, *Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage*. Acta Neurochirurgica, 1988. **90**(3-4): 111-6.
10. Wilberger, J.E.J., M. Harris, and D.L. Diamond, *Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing*. Journal of Neurosurgery, 1991. **74**(2): 212-8.
11. Murray, G.D., et al., *The European Brain Injury Consortium survey of head injuries*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1999. **141**(3): 223-36.
12. Maas, A.I., et al., *EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults*. European Brain Injury Consortium. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1997. **139**(4): 286-94.
13. Delank, H.W. and W. Gehlen, *Traumatische Hirnschädigung*. Neurologie. Vol. 11., Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2005: 277.
14. Garcia, J.H., et al., *Postischemic brain edema: quantitation and evolution*. Advanced Neurology, 1980. **28**: 147-69.
15. Rosner, M.J., *Introduction to cerebral perfusion pressure management*. Neurosurgery Clinics of North America, 1995. **6**(4): 761-73.
16. Vukic, M., et al., *The effect of implementation of guidelines for the management of severe head injury on patient treatment and outcome*. Acta Neurochirurgica, 1999. **141**(11): 1203-8.
17. Jaeger, M., et al., *Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(6): 1783-8.
18. Kempfski, O., et al., *Schädigungsmechanismen beim SHT*, in *Neurotraumatologie (Referenz-Reihe Neurologie)*, Thieme: Stuttgart. 2005: 12.
19. Rohkamm, R., *Neurologie*. Taschenatlas Neurologie. Vol. 1. 2000, Stuttgart: Thieme Verlag.
20. Gennarelli, T.A. and L.E. Thibault, *Biomechanics of acute subdural hematoma*. Journal of Trauma, 1982. **22**(8): 680-6.
21. Dent, D.L., et al., *Prognostic factors after acute subdural hematoma*. Journal of Trauma, 1995. **39**(1): 42-3.

22. Brain Trauma Foundation, *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*. Journal of Neurotrauma, 2007. **24**(Supplement 1).
23. Unterberg, A., C.W. Wallech, and V. Dietz, *Akutverorgung und Therapie des Schädel-Hirn-Traumas (SHT)*, in *Neurotraumatologie (Referenz-Reihe Neurologie)*, Thieme: Stuttgart. 2005: 70.
24. Steiger, H.J. and H.J. Reulen, *Dekompressive Kraniektomie*. Manual Neurochirurgie Vol. 1., Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft. 1999: 299-302.
25. Gaab, M.R., et al., *Traumatic brain swelling and operative decompression: a prospective investigation*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1990. **51**: 326-8.
26. Servadei, F., C. Compagnone, and J. Sahuquillo, *The role of surgery in traumatic brain injury*. Current Opinion in Critical Care, 2007. **13**(2): 163-8.
27. Rüter, A., O. Trentz, and M. Wagner, *Schädel-Hirn-Trauma*. Unfallchirurgie. Vol. 1., München - Jena: Urban & Schwarzenberg. 1995: 61-64.
28. Polin, R.S., et al., *Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): 84-92.
29. Kreimeier, U. and K. Messmer, *Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2002. **46**(6): 625-38.
30. Nakayama, S., et al., *Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock*. Circ Shock, 1984. **13**(2): 149-59.
31. Velasco, I.T., et al., *Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock*. American Journal of Physiology, 1980. **239**(5): 664-73.
32. Messmer, K. and U. Kreimeier, *Microcirculatory therapy in shock*. Resuscitation Supplementum, 1989. **18**: 51-61.
33. Mazzoni, M.C., et al., *Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias*. International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental, 1995. **15**(5): 265-70
34. Jonas, J., et al., *Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion*. Shock, 2000. **14**(1): 24-29.
35. Maningas, A., *Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow*. Critical Care Medicine, 1987. **15**(12): 1121-6.
36. Mittlmeier, T., et al., *Small volume hypertonic hydroxyethyl starch reduces acute microvascular dysfunction after closed soft-tissue trauma*. Journal of Bone and Joint Surgery Br, 2003. **85**(1): 126-32.
37. Kempfski, O., et al., *"Small volume resuscitation" as treatment of cerebral blood flow disturbances and increased ICP in trauma and ischemia*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1996. **66**: 114-7.
38. Fischer, M. and K.A. Hossmann, *Volume expansion during cardiopulmonary resuscitation reduces cerebral no-reflow*. Resuscitation, 1996. **32**(3): 227-40.
39. Heimann, A., et al., *Effects of hypertonic/hyperoncotic treatment after rat cortical vein occlusion*. Critical Care Medicine, 2003. **31**(10): 2495-2501.
40. Noppens, R., et al., *An early bolus of hypertonic saline hydroxyethyl starch improves long-term outcome after global cerebral ischemia*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(8).
41. Härtl, R., et al., *Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury*. Journal of Trauma, 1997. **42**(5 (Suppl)): 41-7.
42. Pascual, J.L., et al., *Hypertonic saline and the microcirculation*. Journal of Trauma, 2003. **54**(5 Suppl): 133-40.

43. Thomale, U.W., et al., *Small volume resuscitation with HyperHaes improves pericontusional perfusion and reduces lesion volume following controlled cortical impact injury in rats*. Journal of Neurotrauma, 2004. **21**(12): 1737-46.
44. Zausinger, S., et al., *Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats*. Neurosurgery, 2004. **55**(3): 679-87.
45. Prough, D.S., et al., *Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass*. Anesthesiology, 1991. **75**(2): 319-27.
46. Bentsen, G., et al., *Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2004. **48**(9): 1089-95.
47. Wade, C.E., et al., *Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies*. Surgery, 1997. **122**(3): 609-16.
48. Bermueller, C., et al., *Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: a comparison between small volume resuscitation and mannitol*. Journal of the Neurological Sciences, 2006. **241**(1-2): 73-82.
49. Harutjunyan, L., et al., *Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients - a randomized clinical trial*. Critical Care, 2005. **9**(5): 530-40.
50. Forster, N. and K. Engelhard, *Managing elevated intracranial pressure*. Current Opinion in Anaesthesiology, 2004. **17**(5): 371-6.
51. Wakai, A., I. Roberts, and G. Schierhout, *Mannitol for acute traumatic brain injury*. Cochrane database of systematic reviews, 2007. **24**(1): CD001049.
52. Waynforth, H.B. and P.A. Flecknell, *Specific Surgical Operations*. Experimental and surgical technique in the rat. Vol. 2., New York: Academic Press. 1992: 223-226.
53. Miller, J.D., et al., *Ischemic brain damage in a model of acute subdural hematoma*. Neurosurgery, 1990. **27**(3): 433-9.
54. Frerichs, K.U. and G.Z. Feuerstein, *Laser-Doppler flowmetry. A review of its application for measuring cerebral and spinal cord blood flow*. Molecular and chemical neuropathology, 1990. **12**(1): 55-70.
55. Nedelmann, M., et al., *Cerebral embolic ischemia in rats: Correlation of stroke severity and functional deficit as important outcome parameter*. Brain Research, 2007. **1130**(1): 188-96.
56. Giulian, D. and G. Silverman, *Solid-state animal detection system: its application to open field activity and freezing behavior*. Physiology & Behaviour, 1975. **14**(1): 109-12.
57. Sachs, L., *Planung und Auswertung*. Statistische Methoden. Vol. 1. 1993, Berlin, Heidelberg: Springer.
58. Akioka, N., et al., *Clinical investigation of acute spontaneous subdural hematoma cases*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease, 2007. **16**(3): 109-13.
59. Macpherson, and D.I. Graham, *Correlation between angiographic findings and the ischaemia of head injury*. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 1978. **41**(2): 122-7.
60. Kuroda, Y. and R.M. Bullock, *Failure of cerebral blood flow-metabolism coupling after acute subdural hematoma in the rat*. Neurosurgery, 1992. **31**(6): 1062-71.
61. Kuroda, Y. and R.M. Bullock, *Local cerebral blood flow mapping before and after removal of acute subdural hematoma in the rat*. Neurosurgery, 1992. **30**(5): 687-91.
62. Yilmazlar S, et al., *Blood degradation products play a role in cerebral ischemia caused by acute subdural hematoma*. Journal of Neurosurgical Science, 1997. **41**(4): 379-85.

63. Inglis, F.M., et al., *Ischaemic brain damage associated with tissue hypermetabolism in acute subdural haematoma: reduction by a glutamate antagonist*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1990. **51**: 277-9.
64. Fujisawa, H., et al., *Focal microvascular occlusion after acute subdural haematoma in the rat: a mechanism for ischaemic damage and brain swelling?* Acta Neurochirurgica Supplementum, 1994. **60**: 193-96.
65. Eijkenboom, M., et al., *Effects of subdural haematoma on sensorimotor functioning and spatial learning in rats*. Neuropharmacology, 2000. **39**(5): 817-34.
66. Alessandri, B., et al., *Caspase-dependent cell death involved in brain damage after acute subdural hematoma in rats*. Brain Research, 2006. **1111**: 196-202.
67. Alessandri, B., E. Tsuchida, and R.M. Bullock, *The neuroprotective effect of a new serotonin receptor agonist, BAY X3702, upon focal ischemic brain damage caused by acute subdural hematoma in the rat*. Brain Res, 1999. **845**(2): 232-5.
68. Kuroda, Y., et al., *Effect of neuroprotective N-methyl-D-aspartate antagonists on increased intracranial pressure: studies in the rat acute subdural hematoma model*. Neurosurgery, 1994. **35**(1): 106-12.
69. Sawauchi, S., et al., *Acute subdural hematoma associated with diffuse brain injury and hypoxemia in the rat: effect of surgical evacuation of the hematoma*. Journal of Neurotrauma, 2004. **21**(5): 563-73.
70. Lepeintre, J.F., et al., *Neuroprotective effect of gacyclidine. A multicenter double-blind pilot trial in patients with acute traumatic brain injury*. Neurochirurgie, 2004. **50**(2-3): 83-95.
71. Verweij, B.H., J.P. Muizelaar, and F.C. Vinas, *Hyperacute measurement of intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, jugular venous oxygen saturation, and laser Doppler flowmetry, before and during removal of traumatic acute subdural hematoma*. Journal of Neurosurgery, 2001. **95**(4): 569-72.
72. Sawauchi, S., et al., *A new rat model of diffuse brain injury associated with acute subdural hematoma: assessment of varying hematoma volume, insult severity, and the presence of hypoxemia*. Journal of Neurotrauma, 2003. **20**(7): 613-22.
73. Marmarou, A., et al., *Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head injury*. Journal of Neurosurgery, 1991. **75**(5S): 59-64.
74. Berger, S., et al., *Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol*. Neurosurgery, 1995. **37**(1): 98-107.
75. Härtl, R., et al., *Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 1997. **70**: 126-9.
76. Prough, D.S., et al., *Effects of hypertonic arginine on cerebral blood flow and intracranial pressure after traumatic brain injury combined with hemorrhagic hypotension*. Shock, 2006. **26**(3).
77. Kempfski, O., A. Heimann, and U. Strecker, *On the number of measurements necessary to assess regional cerebral blood flow by local laser Doppler recordings: a simulation study with data from 45 rabbits*. International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental, 1995. **15**(1): 37-42.
78. Soehle, M., A. Heimann, and O. Kempfski, *On the number of measurement sites required to assess regional cerebral blood flow by laser-Doppler scanning during cerebral ischemia and reperfusion*. Journal of neuroscience methods, 2001. **110**(1-2): 91-4.
79. Croce, M.A., et al., *Acute subdural hematoma: nonsurgical management of selected patients*. Journal of Trauma, 1994. **36**(6): 820-6.

80. Marion, D.W., *Evidenced-based guidelines for traumatic brain injuries*. Progress in neurological surgery, 2006. **19**: 171-96.
81. Ding, Y., et al., *Impaired motor learning and diffuse axonal damage in motor and visual systems of the rat following traumatic brain injury*. Neurological Research, 2001. **23**(2-3): 193-202.
82. O'Connor, C., et al., *Effects of daily versus weekly testing and pre-training on the assessment of neurologic impairment following diffuse traumatic brain injury in rats*. Journal of Neurotrauma, 2003. **20**(10): 985-93.
83. Koob, A.O., Cirillo, and C.F. Babbs, *A novel open field activity detector to determine spatial and temporal improvement of laboratory animals after injury and disease*. Journal of neuroscience methods, 2006. **157**: 330-336.
84. Walberer, M., et al., *Experimental stroke: ischaemic lesion volume and oedema formation differ among rat strains (a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rats using MRI)*. Laboratory animals, 2006. **40**(1): 1-8.
85. Stover, J.F., et al., *Isoflurane doubles plasma glutamate and increases posttraumatic brain edema*. Acta Neurochirurgica Supplementum, 2000. **76**: 375-8.
86. Stover, J.F. and O. Kempfski, *Anesthesia increases circulating glutamate in neurosurgical patients*. Acta Neurochir (Wien), 2005. **147**(8): 847-53.
87. Hockel, K., K. Schöller, and N. Plesnila, *Vergleich verschiedener Anästhesieprotokolle bei experimenteller Subarachnoidalblutung*, in *33. Jahrestagung der Sektion „Intrakranieller Druck, Hirnödeme und Hirndurchblutung“*. 2007, 21.09.07: Göttingen.
88. Dubick, M.A. and C.E. Wade, *A review of the efficacy and safety of 7.5% NaCl/6% dextran 70 in experimental animals and in humans*. The Journal of Trauma, 1994. **36**(3): 323-330.
89. Härtl, R., et al., *Treatment of refractory intracranial hypertension in severe traumatic brain injury with repetitive hypertonic/hyperoncotic infusions*. Zentralblatt für Chirurgie, 1997. **122**(3): 181-5.
90. AHCPR-Publication, 1992. **92-0032**: 100-7.
91. Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas im Erwachsenenalter. [zitiert am 27.10.07]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/008-001.htm>
92. National library of medicine. [zitiert am 28.04.07]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

8. Anhang

Diese Studie wurde durch die ‚Deutsche Forschungsgemeinschaft‘ mit Sitz in der Kennedyallee 40 in 53175 Bonn unter der Förderungsnummer KE338/6 unterstützt.

8.1 Qualitätskriterien der verschiedenen Evidenzklassen

Stufe	Evidenztyp
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

(90)

8.2 Glasgow Coma Scale für Erwachsene

Punkte	Augen öffnen	Beste verbale Kommunikation	Beste motorische Reaktion
6 Punkte	-	-	auf Aufforderung
5 Punkte	-	konversationsfähig, orientiert	auf Schmerzreiz, gezielt (wehrt Schmerz ab)
4 Punkte	spontan	konversationsfähig, desorientiert	auf Schmerzreiz, abnorme Abwehr (Anziehen der Arme)
3 Punkte	auf Aufforderung	inadäquate Äußerung (Wortsalat)	auf Schmerzreiz, Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2 Punkte	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz, Streckesynergismen
1 Punkt	keine Reaktion auf Schmerzreiz	keine Reaktion auf Ansprache	keine Reaktion auf Schmerzreiz

(4)

8.3 Versuchsprotokolle

NeuroScore

Tier: _____

Tag	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+7	+9	+11

Extension of the forepaw

0									
10									

Tailhanging

0									
10									

Instability to lateral push

0									
10									

Walking on Ground

0									
5									
10									

Walking on Beam

0									
5									
10									

Whisker movements

0									
10									

Consciousness

0									
10									

Hearing

0									
10									

Sensory

0									
10									

Vision: Hemianopia

0									
10									

Versuchsprotokoll – Tier: ____

Datum							
Tag	-3	-2	-1	+1	+2	+3	+4
Tests	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>	<i>Beam</i>
			<i>OpenField</i>	<i>OpenField</i>		<i>OpenField</i>	
			<i>NeuroScore</i>	<i>NeuroScore</i>	<i>NeuroScore</i>	<i>NeuroScore</i>	<i>NeuroScore</i>
	<i>Gewicht</i>			<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>

Beamwalk

Tag	-3	-2	-1	+1	+2	+3	+4
Zeit (s) A							
Fehlritte							
Zeit (s) B							
Fehlritte							
Zeit (s) C							
Fehlritte							

OpenField

Tag		-1	+1		+3	
Track						

NeuroScore

Tag		-1	+1	+2	+3	+4
Punkte						

Gewicht

Tag	-3		+1	+2	+3	+4
(g)						

Versuchsprotokoll – Tier: ____

Datum							
Tag	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Tests	<i>Beam</i>		<i>Beam</i>		<i>Beam</i>		<i>Beam</i>
	<i>OpenField</i>						<i>OpenField</i>
	<i>NeuroScore</i>		<i>NeuroScore</i>		<i>NeuroScore</i>		<i>NeuroScore</i>
	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>	<i>Gewicht</i>

Beamwalk

Tag	+5		+7		+9		+11
Zeit (s) A							
Fehlritte							
Zeit (s) B							
Fehlritte							
Zeit (s) C							
Fehlritte							

OpenField

Tag	+5		+11
Track			

NeuroScore

Tag	+5		+7		+9		+11
Punkte							

Gewicht

Tag	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
(g)							