

Aus der Abteilung Anaesthesiologie  
(Prof. Dr. med. M. Quintel)  
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Interaktionen zwischen „*Acute Intracranial Hypertension*“  
und „*Acute Respiratory Distress Syndrome*“**

Auswirkungen auf den hypoxiesensiblen Hippocampus

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Maren Verena Selke

aus  
Hannover

Göttingen 2011

**Dekan:** Prof. Dr. med. C. Frömmel

**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. M. Quintel

**II. Berichterstatter/in:** Priv.-Doz. Dr. med. Kantelhardt

**III. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. rer. Nat. Virsik-Köpp

**Tag der mündlichen Prüfung:** 10. Oktober 2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
1	SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA .....	10
1.1	<i>Definition und Einteilung .....</i>	<i>10</i>
1.2	<i>Epidemiologie .....</i>	<i>10</i>
1.3	<i>Pathophysiologie .....</i>	<i>11</i>
1.3.1	Primärer Schaden .....	11
1.3.2	Sekundärer Schaden.....	12
1.4	<i>Therapie.....</i>	<i>16</i>
1.4.1	Hypoxämie, Hypotension und zerebraler Perfusionsdruck .....	16
1.5	<i>Prognose .....</i>	<i>18</i>
2	„ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME“ .....	19
2.1	<i>Definition und Einteilung .....</i>	<i>19</i>
2.2	<i>Epidemiologie .....</i>	<i>20</i>
2.3	<i>Pathophysiologie .....</i>	<i>20</i>
2.4	<i>Therapie.....</i>	<i>21</i>
2.4.1	Maschinelle Beatmung und positiver end-expiratorischer Druck (PEEP).....	21
2.4.2	Lagerung.....	22
2.5	<i>Prognose .....</i>	<i>22</i>
3	SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA IN KOMBINATION MIT EINEM „ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME“ .....	23
4	DER HIPPOCAMPUS .....	24
4.1	<i>Lokalisation und Aufbau .....</i>	<i>24</i>
4.2	<i>Pathophysiologie und Einfluss von Hypoxie/Ischämie .....</i>	<i>25</i>
5	SCHÄDIGUNGSMODELLE.....	26
5.1	<i>SHT-Modell .....</i>	<i>26</i>
5.2	<i>ARDS-Modell.....</i>	<i>27</i>
5.2.1	Ölsäure-Modell.....	27
6	ZIEL DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG ZUR INTERAKTION ZWISCHEN ARDS UND AICH .....	28
<b>II.</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>29</b>
7	MATERIAL.....	29
7.1	<i>Versuchstiere .....</i>	<i>29</i>
7.2	<i>Verbrauchsmaterialien .....</i>	<i>29</i>
8	METHODIK.....	29
8.1	<i>Versuchsvorbereitung.....</i>	<i>29</i>
8.2	<i>Druckmessung, Hämodynamik und Blutgase .....</i>	<i>30</i>
8.3	<i>Zerebrale Messungen .....</i>	<i>31</i>
8.4	<i>Datenerfassung .....</i>	<i>32</i>

8.5	<i>Versuchsprotokoll und Messpunkte</i> .....	32
8.6	<i>Schädigungsmodelle</i> .....	33
8.6.1	Modell der Akuten Intrakraniellen Hypertension.....	33
8.6.2	Modell des ARDS.....	34
8.6.3	Modell des ARDS und der AICH.....	34
8.6.4	Kontrolle.....	35
8.7	<i>Perfusion und Organentnahme</i> .....	35
8.8	<i>Weiterverarbeitung der Gehirne: Präparation und Aufarbeitung</i> .....	36
8.9	<i>HE-Färbung</i> .....	37
8.10	<i>Auswertung</i> .....	37
8.10.1	Histologie.....	37
8.10.2	Statistik.....	39
<b>III.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
9	VERSUCHSCHARAKTERISTIKA.....	41
10	KONTROLLGRUPPE.....	41
10.1	<i>HE- Färbung</i> .....	41
10.2	<i>Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)</i> .....	42
10.3	<i>Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)</i> .....	42
10.4	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)</i> .....	43
11	AICH-GRUPPE.....	43
11.1	<i>HE- Färbung</i> .....	43
11.2	<i>Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)</i> .....	44
11.3	<i>Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)</i> .....	44
11.4	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)</i> .....	44
12	ARDS-GRUPPE.....	45
12.1	<i>HE- Färbung</i> .....	45
12.2	<i>Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)</i> .....	45
12.3	<i>Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)</i> .....	45
12.4	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)</i> .....	46
13	AICH IN KOMBINATION MIT ARDS.....	46
13.1	<i>HE- Färbung</i> .....	46
13.2	<i>Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)</i> .....	47
13.3	<i>Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)</i> .....	47
13.4	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)</i> .....	47
14	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE ALLER GRUPPEN.....	48
14.1	<i>HE-Färbung</i> .....	48
14.2	<i>Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)</i> .....	50
14.3	<i>Hirngewebesauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>) und neuronaler Schädigungsgrad</i> .....	52
14.4	<i>Intrazerebraler Druck (ICP)</i> .....	53

14.5	<i>Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)</i> .....	53
14.6	<i>Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)</i> .....	54
14.7	<i>Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>)</i> .....	55
14.8	<i>pH-Werte</i> .....	56
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
15	DISKUSSION DER METHODEN.....	57
15.1	<i>Tierexperimenteller Ansatz und methodische Limitationen</i> .....	58
15.2	<i>Schädigungsmodell des ARDS und der AICH</i> .....	59
15.2.1	AICH-Modell .....	59
15.2.2	Ölsäuremodell des ARDS.....	60
15.3	<i>Histopathologische Auswertung</i> .....	61
16	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	62
16.1	<i>Physiologische Variablen</i> .....	62
16.1.1	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	63
16.1.2	Herzfrequenz .....	63
16.1.3	Arterieller pH-Wert .....	63
16.1.4	Körpergewicht .....	64
16.2	<i>H.E.-Färbung</i> .....	64
16.2.1	Hirngewebssauerstoffpartialdruck .....	65
16.3	<i>Versuchsgruppen</i> .....	66
16.3.1	Kontrollgruppe .....	66
16.3.2	AICH-Gruppe .....	66
16.3.3	ARDS-Gruppe.....	68
16.3.4	ARDS+AICH-Gruppe.....	71
16.4	<i>Klinische Aspekte für den Menschen</i> .....	74
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>76</b>
<b>VI.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>78</b>
	<i>Tabelle 25: Verbrauchsmaterialien der Versuche</i> .....	78
16.5	<i>Herstellung von Lösungen für Perfusion und histologische Bearbeitung</i> .....	81
16.5.1	PBS-Herstellung.....	81
16.5.2	Paraformaldehyd (PFA)-Herstellung.....	81
	<i>Tabelle 30: Hämodynamische Parameter</i> .....	83
	<i>Tabelle 31: Pulmonaler Gasaustausch und Gehirnsauerstoffsättigung</i> .....	84
	<i>Abbildung 11 a und b: Geräte der Versuche</i> .....	85
	<i>Abbildung 12: Anlage der zerebralen Messeinheit</i> .....	86
	<i>Abbildung 13: Anlage des PiCCO -Katheters</i> .....	87
	<i>Abbildung 14: Lagerung der Schweine</i> .....	88
	<i>Abbildung 15: Instrumente für die Anlage des Fogarty-Katheters</i> .....	89

<i>Abbildung 16: Anlage der Vorhof- und Aortenkanüle zur Perfusion .....</i>	<i>90</i>
<i>Abbildung 17: Gehirnentnahme.....</i>	<i>91</i>
<b>VII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>92</b>

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Schweregrade des SHT nach der Glasgow-Koma-Skala .....	10
Tabelle 2: Phasen des ICP-Anstiegs.....	14
Tabelle 3: Empfehlungen für eine optimale zerebrale Protektion bei SHT (Stocchetti et al. 1996) .....	18
Tabelle 4: Definition von „Acute Lung Injury“ (ALI) und „Adult Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) nach den Empfehlungen der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz (Bernard GR et al. 1994) .....	20
Tabelle 5: Kriterien des angewandten Scores für eine Zellschädigung.....	38
Tabelle 6: Score für den neuronalen Zellschaden im Hippocampus.....	38
Tabelle 7: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen der Kontrollgruppe .....	41
Tabelle 8: PtiO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der Kontrollgruppe .....	42
Tabelle 9: Sauerstoffpartialdruck (PaO <sub>2</sub> ) in mmHg zu den Messpunkten in der Kontrollgruppe .....	43
Tabelle 10: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen bei der AICH-Gruppe .....	43
Tabelle 11: PtiO <sub>2</sub> -Werte in mmHg zu den Messpunkten in der AICH-Gruppe; * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> .....	44
Tabelle 12: Sauerstoffpartialdruck (PaO <sub>2</sub> ) in mmHg zu den Messpunkten der AICH-Gruppe; .....	44
Tabelle 13: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen bei der ARDS-Gruppe .....	45
Tabelle 14: PtiO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der ARDS-Gruppe; * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> .....	45
Tabelle 15: PaO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der ARDS-Gruppe; * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> .....	46
Tabelle 16: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores der Hippocampusregionen bei der Kombinationsgruppe.....	46
Tabelle 17: PtiO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten; * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> .....	47
Tabelle 18: PaO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten bei der Kombinationsgruppe .....	47
Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der CA1/2 Region in den verschiedenen Versuchsgruppen; * p< 0,05 ARDS+AICH vs. Kontrolle und ARDS+AICH vs. AICH .....	49
Tabelle 20: Mittelwerte des neuronalen Zellschadens in den Hippocampusregionen .....	50
Tabelle 21: PtiO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in den Versuchsgruppen, (* p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle; ^ p< 0,05 vs. ARDS) .....	51
Tabelle 22: PtiO <sub>2</sub> -Werte in mmHg und Zellschädigung in der CA 1/2 Region des Hippocampus. * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle; ^ p< 0,05 vs. ARDS. # p < 0,05 zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der AICH-Gruppe sowie zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der Kontrollgruppe. ....	53
Tabelle 23: PaO <sub>2</sub> -Werte in mmHg zu den Messpunkten in den Versuchsgruppen. * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle .....	54

Tabelle 24: PaCO <sub>2</sub> -Werte in mmHg aller Gruppen zu den Messpunkten. * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle.....	55
Tabelle 25: Verbrauchsmaterialien der Versuche.....	79
Tabelle 26: Verwendete Geräte bei den Versuchen.....	80
Tabelle 27: Absteigende Alkoholreihe zur Entparaffinierung und Wässerung.....	81
Tabelle 28: Aufsteigende Alkoholreihe.....	82
Tabelle 29: Färbeprotokoll der HE-Färbung.....	82
Tabelle 30: Hämodynamische Parameter. Mittelwerte der jeweils sieben Tiere pro Gruppe mit deren signifikanten Unterschieden: * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle; ^ p< 0,05 vs. ARDS .....	83
Tabelle 31: Pulmonaler Gasaustausch und Gehirnsauerstoffsättigung. Mittelwerte der jeweils sieben Tiere pro Gruppe mit deren signifikanten Unterschieden: * p< 0,05 vs. T <sub>0</sub> ; ° p< 0,05 vs. Kontrolle; ^ p< 0,05 vs. ARDS .....	84



## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Hippocampus im Querschnitt mit Einteilung der Regionen. CA1: Region CA1, CA4: Region CA4 und GD: Gyrus dentatus.....	37
Abbildung 2: Ungeschädigte Neurone der CA1-Region im Hippocampus (Kontrollgruppe, Tier 1). Die intakten Neurone haben einen leicht exzentrischen Kern mit gut erkennbarem Nukleolus, basophiles Zytoplasma .....	38
Abbildung 3: Intaktes Zellband der CA1/2- Region (linke Abbildung) und CA3/4-Region (rechte Abbildung) (Kontrollgruppe, Tier 1). Das Zellband stellt sich regelmäßig mit eosinophilen Neuronen und gleicher Neuronendichte in allen Abschnitten dar. ....	39
Abbildung 4: Geschädigte Neurone der CA1/2-Region (AICH-Gruppe, Tier 20). Das Zellband ist unregelmäßig (linke Abbildung) und die geschädigten Neurone sind geschrumpft, basophil mit einer Kernpyknose (rechte Abbildung). ....	39
Abbildung 5: Neuronaler Zellschaden in der CA1/2-Region (Mittelwert und Standardabweichung) in den verschiedenen Versuchsgruppen. * Signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der AICH-Gruppe sowie zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der Kontrollgruppe. ....	49
Abbildung 6: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den verschiedenen Gruppen nach Hippocampusregionen angeordnet. Die stärkste Schädigung der Neurone ist in der CA1/2-Region zu finden.....	50
Abbildung 7: Sauerstoffsättigung im Gehirngewebe, $\wedge p < 0,05$ vs. ARDS .....	51
Abbildung 8: PtiO <sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten und neuronaler Zellschaden in der Hippocampusregion CA1/2 in den Versuchsgruppen. Der gestrichelte und der feine Strich entsprechen PtiO <sub>2</sub> . ....	52
Abbildung 9: PaO <sub>2</sub> -Werte in mmHg zu den vier Messpunkten in den Versuchsgruppen .....	54
Abbildung 10: PaCO <sub>2</sub> in mmHg in den Versuchsgruppen zu den Messpunkten .....	55
Abbildung 11 a und b: Messturm zur Überwachung der Vitalparameter sowie Aufzeichnung der Messparameter (Abb. links). PiCCO- und VoLEF-Messeinheiten zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter (Abb. oben). ....	85
Abbildung 12 a und b: Anlage des Licox <sup>®</sup> -Monitoring: Hautschnitt entlang der Sagittalnaht mittig zwischen den Augen (Abb. 12 a). Nach Einsetzen des Hautspreizers stumpfe Präparation der Schädelkalotte und Darstellung der Koronarnaht (Abb. 12 b). ....	86
Abbildung 13 a-d: PiCCO-Katheter in der Leiste zur Messung der hämodynamischen Parameter in Kombination mit dem VoLEF-Katheter. Die Punktion der A.femoralis zur Anlage des PiCCO-Katheters erfolgt ultraschallgesteuert mit anschließender Anlage des Katheters in Seldingertechnik.....	87

Abbildung 14 a und b: Rückenlagerung zur Anlage des PiCCO-Katheters und des VoLEF-Katheters neben anderen Messsonden (Abb. 14 a). Transporteinheit mit Schwein im CT der Abteilung für Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen (Abb. 14 b).....	88
Abbildung 15 a und b: Instrumente zur Anlage des Fogarty-Katheters zur intrakraniellen Druck-erhöhung im AICH-Modell. Bohrer, Sondierungsstab, Spitzwinkel und aufgeblasener Fogarty-Katheter (von oben nach unten) (15 a). CCT mit intrakraniell platziertem, aufgeblasenem Fogarty-Katheter (15 b).....	89
Abbildung 16 a und b: Anlegen der Kanüle in das rechte Vorhofrohr zur Perfusion des Schweins. Nach Setzen der Tabaksbeutelnaht im Bereich des rechten Herzohres (Abb. 16 a) wird eine 8 mm lange Inzision gesetzt. Nach dem Einführen der Kanüle wird diese mit einer vorgelegten Naht fixiert (Abb. 16 b). .....	90

## ABKÜRZUNGEN

A	alveolär
A.	Arteria
AICH	Akute Intrakranielle Hypertension/ <i>„Acute Intracranial Hypertension“</i>
ALI	akute Lungenschädigung
ARDS	<i>“Acute Respiratory Distress Syndrome”</i>
art.	arteriell
BE	<i>“Base Excess”</i>
bzw.	beziehungsweise
CA	Cornu ammonis
Ca <sup>2+</sup>	Kalziumion
CBF	zerebraler Blutfluss
CI	Herzindex
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
CvO <sub>2</sub>	venöser Sauerstoffgehalt
DAI	diffuse axonale Schädigung
dest.	destilliert
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
etCO <sub>2</sub>	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
EVLW	extravaskuläre Lungenflüssigkeit
FES	Fettemboliesyndrom
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GCS	Glasgow-Koma-Skala
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Standard-Bikarbonat
HE	Hämatoxylin-Eosin
HES	Hydroxyethyl-Stärke

Hf	Herzfrequenz
HFJV	Hochfrequenz-Jet-Ventilation
HFOV	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation
H <sub>2</sub> O	Wasser
HZV	Herzzeitvolumen
i.c.	intrakardial
ICP	intrakranieller Druck
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IL-6	Interleukin 6
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Konz.	Konzentration
l	Liter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
$\mu$ g	Mikrogramm
mg	Milligramm
MIDAS	„Modular Intensive Care Data Acquisition System“
min	Minute(n)
$\mu$ l	Mikroliter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODS	Multiorganversagen
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Versuchstiere
Na <sup>+</sup>	Natriumionen
NaCl	Natriumchlorid
NN	Normalnull
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OA	Ölsäure
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Pulmonalarterie
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck

PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalarterieller Druck
PAWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEEP	positiv-endexpiratorischer Druck
PH	pulmonale Hypertonie
pH	Wasserstoffionenkonzentration
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
PtiO <sub>2</sub>	Hirngewebesauerstoffpartialdruck
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
PVRI	pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
Q	Perfusion
Qs	Shuntfluss
Qs/Qt	intrapulmonaler Shunt, arteriovenöse Beimischung
Qt	Gesamtdurchblutung
RDS	„Respiratory Distress Syndrome“
RVP	rechtsventrikulärer Druck
SAP	systemisch arterieller Druck
sBE	„Standard Base Excess“
sek.	Sekunde
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
STW	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SvO <sub>2</sub>	gemischt venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
SVRI	systemisch vaskulärer Widerstandsindex
t	Zeit
TBI	„Traumatic Brain Injury“
TBS	„Tris buffered saline“
TNFα	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
u.a.	unter anderem
v	venös
V.	Vena
VALI	“Ventilator Associated Lung Injury“
VILI	“Ventilator Induced Lung Injury“

vs.	versus (gegen)
Vt	Tidalvolumen
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

## I. EINLEITUNG

Der Hippocampus stellt, als wichtige Schaltstelle des limbischen Systems, ein sehr sensibles Hirnareal dar. Bereits eine moderate Hypoxie sowie Hypotension können zu einem Untergang der Hippocampusneurone führen. Insbesondere die Neurone der CA1/2-Region sind besonders empfindlich gegenüber kurzzeitigen Ischämie- sowie Hypotoniephasen (Ito et al. 1975; Kirino 1982; Chen HH und Liu 1996; Chen J et al. 1996). Diese Zellschädigung kann in unterschiedlichen Schweregraden auch im Rahmen eines akuten Schädel-Hirn-Traumas (SHT) sowie bei einem akuten Lungenversagen/„*Acute Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS) entstehen.

Das SHT und ARDS sind komplexe Krankheitsbilder mit einer schlechten Prognose und hohen Mortalität (30-60%) (Kampf et al. 1998; McIntyre et al. 2000; Suchyta et al. 2003). Bei bis zu 23 % der Patienten, die eine Schädelhirnverletzung erleiden, kommt es zu einer Kombination dieser Krankheitsbilder (Bratton und Davis 1997; Zygun et al. 2005). Dies erhöht die Mortalität und das Risiko für bleibende Behinderungen um das Dreifache (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003; Mascia et al. 2008). Ausdruck der neuronalen Schädigung sind neuropsychologische Folgen, wie Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion und Verhaltensstörungen, die bei nahezu allen Patienten im ersten Jahr nach dem Trauma auftreten (Hopkins et al. 1995; Manns et al. 2003). Die Beeinträchtigungen des Gedächtnisses werden dabei durch hypoxische Schäden des Hippocampus, insbesondere der Region CA1 und CA2 bestimmt (Rempel-Clower et al. 1996).

Der genaue Einfluss eines ARDS bzw. der Kombination eines ARDS und SHT auf die Neurone des Hippocampus ist ein wenig erforschtes Gebiet. Es gibt verschiedene Hinweise, dass ein ARDS bereits einen neuronalen Schaden auslöst (Fries et al. 2005) und durch eine Kombination eines ARDS und SHT die neuronale Schädigung im Hippocampus potenziert wird (Jenkins et al. 1989; Chesnut et al. 1993; Hopkins et al. 1995; Rempel-Clower et al. 1996; Bramlett et al. 1999; Manns et al. 2003). Diese Auswirkungen sowie die Interaktion verschiedener Traumata auf die neuronale Integrität des Hippocampus sollen in der vorliegenden Studie näher untersucht werden.

## 1 Schädel-Hirn-Trauma

### 1.1 Definition und Einteilung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine durch äußere Gewalteinwirkung hervorgerufene, offene oder geschlossene Verletzung des Kopfes bzw. des Gehirns mit primärer und sekundärer Verletzungsfolge (Meixensberger J 1999).

Der Gesamtprozess des SHT wird neuroradiologisch in eine primäre und eine sekundäre Schädigung unterteilt (Le und Gean 2009). Die primäre Schädigung ist eine direkte Folge der auf den Schädel wirkenden Gewalt und umfasst irreversibel zerstörte Zellen einerseits und funktionsgestörte Neurone andererseits, die aber prinzipiell überleben und regenerieren (Penumbra) können (Futrell und Millikan 1996; Back 1998). Die sekundäre Schädigung ist eine Folge der biomolekularen und physiologischen Veränderung, welche durch die primäre Gewalteinwirkung entsteht.

Für die Einteilung des SHT gibt es verschiedene Möglichkeiten, wobei sich international die Einteilung in drei Schweregrade: leicht, mittel und schwer, anhand der Neurologie durchgesetzt hat. Dabei dient der in der Glasgow-Koma-Skala (GCS) erfasste Summenscore als Beurteilungskriterium (Teasdale und Jennett 1974).

Schweregrade SHT	Glasgow-Koma-Skala (Punkte)	Bewusstlosigkeit
<b>Grad 1 = leichtes SHT</b>	13-15	< 1 Stunde, EEG-Veränderungen für maximal 24 Stunden
<b>Grad 2 = mittelschweres SHT</b>	9-12	< 24 Stunden
<b>Grad 3 = schweres SHT</b>	≤ 8	> 24 Stunden und/oder Hirnstammzeichen

Tabelle 1: Schweregrade des SHT nach der Glasgow-Koma-Skala

### 1.2 Epidemiologie

Das SHT gehört sowohl in den Industrie- als auch in den Entwicklungsländern zu den häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung (Thurman et al. 1999; Ghajar 2000; Langlois et al. 2006; Myburgh et al. 2008). Betroffen sind meist junge Menschen, v.a. männlichen



Geschlechts, die durch einen Verkehrsunfall ein SHT erleiden (Murray und Lopez 1997). Die Inzidenz des SHT wird mit 2 Millionen Fällen pro Jahr weltweit angegeben, von denen 25% der Patienten versterben und 25-30% lebenslange Folgen zurückbehalten (Morganti-Kossmann et al. 2002; McCarthy 2003).

Nur ca. 40% der Personen mit einem SHT sind nach ein bis zwei Jahren wieder fähig zu arbeiten (van Velzen et al. 2009). Darüber hinaus führen die hohe Inzidenz des SHT und die Tatsache, dass insbesondere junge Menschen betroffen sind, zu gesamtwirtschaftlichen Folgen. Es entstehen hohe Defizite an produktiver Arbeitskraft, woraus ein zunehmender Druck auf das Gesundheitswesen resultiert (Hyder et al. 2007).

Durch ein protokoll-orientiertes Trauma-Management sowie eine schnellere und bessere Behandlung konnte die Mortalität des SHT von 50% in den 1970er Jahren auf 17,9% in 2003 reduziert werden (Jennett et al. 1977; Rutland-Brown et al. 2006). Als Ursache für den Rückgang der Inzidenz und der Mortalität werden neben dem Management und der Therapie auch Maßnahmen zur Prävention angesehen.

Die sekundäre Schädigung des Gehirns, v.a. der ICP-Anstieg mit folgender Herniation des Hirnstamms, ist die Haupttodesursache und entscheidend für das Outcome der stationären Patienten mit SHT (Ghajar 2000; Sahuquillo und Arikan 2006; Greve und Zink 2009). Dabei erliegen 90% der Patienten, die an einem SHT versterben, in den ersten 48 Stunden nach dem Trauma ihren Verletzungen.

### **1.3 Pathophysiologie**

#### **1.3.1 Primärer Schaden**

Der primäre Schaden des SHT entsteht durch eine äußere Gewalteinwirkung. Dabei kommt es durch Kontusion und Scherkräfte sowie Blutungen zu Verletzungen des Hirnparenchyms und seinen Versorgungsstrukturen. Kontusion (Akzelerations-/Dezelerationsverletzungen) und Blutung führen zu fokalen Schädigungen in der grauen Substanz, während Scherkräfte zu diffusen axonalen Schädigungen (DAI) und Ödem führen (Demann und Leisman 1990; Blumbergs et al. 1994; McLean 1995). Die klinischen Zeichen dieser primären Schädigung sind Vigilanzstörung und Koma, die nicht kompressionsbedingt sind (Stocker et al. 2000).

In der initialen Traumaphase werden häufig nur wenige Axone zerstört, wobei dies hauptsächlich durch auftretende Rotationskräfte verursacht wird (Maxwell et al. 1993). Im Verlauf entstehen viele dysfunktionale Zellen, die jedoch initial nicht irreversibel geschädigt

sind. In den auf das Trauma folgenden Stunden und Tagen kommt es zur weiteren Zerstörung der Axone und es bildet sich die sekundäre Schädigung aus (Chesnut et al. 1993; Maxwell et al. 1993).

### **1.3.2 Sekundärer Schaden**

Der langsam fortschreitende sekundäre Schädigungsprozess stellt eine metabolisch-hämodynamische Kaskade dar, die zu einem weitverteilten Untergang von Neuronen, Gliazellen und Axonen führt (Gentry 1994; Park et al. 2008). Der gestörte Zellmetabolismus und die Störung der Ionenhomöostase führen mit der gestörten Autoregulation des zerebralen Blutflusses und einem Hirnödem zu einer zerebralen Ischämie und einem Anstieg des ICP, der letztendlich zu einer subfalzials Herniation führen kann (Graham et al. 1989).

#### **Trauma-induzierte neurochemische Veränderungen**

Durch die bei der primären Schädigung entstandene Instabilität der Axonmembranen kommt es zu Ionenverschiebungen. Dies hat vor allem einen intrazellulären Kalziumanstieg sowie den Verlust von Kalium und die Anhäufung von Natrium zur Folge. Die Störung der Kalziumhomöostase durch Depolarisation, durch Glutamat-vermittelte Ionenkanäle sowie andere zelluläre Prozesse ist ein Schlüsselaspekt im Fortschreiten der sekundären Schädigung. Durch die hohe intrazelluläre Kalziumkonzentration werden verschiedene Mechanismen induziert, die zum Zelluntergang führen. Dazu gehören die Aktivierung von Enzymen, Transmitterfreisetzung, Sekretion parakriner Stoffe, Induktion der Lipidperoxidation und Radikalbildung sowie die Aktivierung von intraaxonalen Proteasen (Noble et al. 1992; Lipton und Rosenberg 1994; Arundine et al. 2004).

Glutamat ist neben Aspartat der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS (McLennan 1983; Fonnum 1984; Lipton und Rosenberg 1994) und ein wichtiger biochemischer Faktor des zerebralen Sekundärschadens nach Ischämie und Trauma. Des Weiteren spielt Glutamat bei kognitiven Prozessen, wie Lernen oder Gedächtnisfunktion, eine Rolle.

Seine Wirkung entfaltet Glutamat über zwei verschiedene Rezeptoren, den AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-Rezeptor und den NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)-Rezeptor, die nach Aktivierung den Einstrom von Kalzium gewähren. Bei beiden Rezeptoren kommt es nach einem SHT zu Funktionsänderungen, die zu einem

erhöhten Kalziumeinstrom mit der Folge einer Überladung und neuronalen Übererregbarkeit führen (Park et al. 2008). Durch eine Schädigung der präsynaptischen Ionenpumpen sowie kalziumvermittelte Exozytose kommt es zu der Freisetzung vesikulär gespeicherten Glutamats. Dies hat in hohen Dosen eine neurotoxische Wirkung, welche als Exzitotoxizität bezeichnet wird (Olney 1969). Die Folge dieser Vorgänge ist ein zelluläres Ödem sowie ein irreversibler struktureller Schaden und letztlich der Zelluntergang mit resultierender Dysfunktion nach TBI (Noble et al. 1992; Lipton und Rosenberg 1994). Der Zelluntergang wird über Glutamat auch auf ischämisch nicht geschädigte Zellen ausgebreitet. Dies geschieht durch die Bindung der Exzitotoxine (Glutamat) im Extrazellulärraum an verschiedene, physiologisch vorhandene Rezeptoren (Farber 1990).

Des Weiteren kommt es durch die veränderte Kalziumhomöostase neben dem exzitatorischen Zelltod zur Apoptose der Neurone. Dabei führt der erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel zur Schwellung und Depolarisation der Mitochondrien, die so funktionslos werden (Verweij et al. 2000; Kim et al. 2003). Dies führt durch die Freisetzung von freien Radikalen direkt zur Induktion der Apoptose oder indirekt über den Verlust der oxydativen Phosphorylierung und ATP-Mangel zum Zelltod (Kontos 1989; Kim et al. 2003; Saelens et al. 2004).

#### **Intrakranieller Druck und Perfusion nach SHT**

Intrakranielle Blutungen und Hirnödeme sind beim Sekundärschaden neben den neurochemischen Veränderungen von besonderer Bedeutung. Sie führen zu einem gesteigerten ICP mit der Folge einer zerebralen Ischämie, Hirnschwellung und der Gefahr einer lebensbedrohlichen Herniation (Baethmann et al. 1982).

Blutungen im Gehirn entstehen infolge des primären oder sekundären Traumas. Diese können über eine Stimulation der Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren (Glutamat) sowie freier Radikale und NO die sekundäre Schädigung verstärken. Zudem hat Blut im interstitiellen Raum eine proinflammatorische Wirkung (Greve und Zink 2009).

Das Hirnödem ist Folge der Ischämie und der neurochemischen Veränderungen im Rahmen eines SHT. Dabei kommt es durch die Zellschädigung zum Verlust der Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BBB) sowie der Störung der Autoregulation des zerebralen Blutflusses (CBF) mit der Folge eines Hirnödems.

Gemeinsam führen das Hirnödem und die intrakranielle Blutung zu einer Volumenzunahme im knöchernen Schädel, die in einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) mündet. Die Wirkung dieser Volumenzunahme ist in der Monroe-Kellie-Doktrin, formuliert von Burrows 1848, beschrieben. Sie besagt, dass die Summe der drei Komponenten innerhalb der Schädelhöhle, das Hirngewebe (ca. 88%), das Blut (Volumen bei Vasokonstriktion 3%, bei Vasoparalyse 11%) und der Liquor (ca. 3-5%), immer gleich bleiben müssen, um den ICP konstant zu halten. Nach vorübergehender Kompensation durch die anderen Kompartimente resultiert eine weitere Volumenzunahme mit Anstieg des ICP. Dabei folgt die Druck-Volumen-Beziehung einer exponentiellen Funktion (Stocker et al. 2000).

Phase des ICP-Anstiegs	Pathophysiologie
<b>Kompensationsphase</b>	Kompensierte Raumforderung, ICP konstant, Autoregulation intakt
<b>Kritische Phase</b>	Zunehmende Raumforderung, ICP-Anstieg, CBF nimmt ab, zerebrales Blutvolumen nimmt zu, Autoregulation gestört
<b>Terminale Phase</b>	Raumforderung füllt intrakranielle Reserveräume komplett aus, exponentieller ICP-Anstieg, exponentielle Zunahme des zerebralen Blutvolumens, Autoregulation gestört
<b>Hirntod</b>	ICP = MAP, zerebraler Durchblutungsstillstand

**Tabelle 2: Phasen des ICP-Anstiegs**

Infolge eines ICP-Anstiegs kommt es zum Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP), zu ischämischen Infarkten durch den niedrigen CPP, zu druckbedingten Nekrosen der Gyri parahippocampales sowie transtentorieller oder transforaminaler Herniation mit konsekutivem Hirnstamminfarkt. Zudem spielt das Sistieren der Hirndurchblutung (ICP=MAP) eine entscheidende Rolle.

Der CPP ist als Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem ICP (CPP= MAP-ICP) definiert und für die zerebrale Perfusion ausschlaggebend. Sinkt der CPP unter 60 mmHg, kommt es zu einem Abfall des zerebralen Gefäßwiderstandes (CVR=CPP/CBF) (Bratton et al. 2007). Die resultierende zerebrale Vasodilatation führt zur Zunahme des intrazerebralen Blutvolumens (CBV) und somit zu einem weiteren ICP-Anstieg. Dies führt in einem Circulus vitiosus zu einem kontinuierlichen ICP-Anstieg und Untergang von Hirngewebe durch Ischämie und Infarzierung (Chesnut et al. 1993; Stocker

et al. 2000). In bereits geschädigten Hirnarealen kommt es durch die Minderperfusion zur Freisetzung freier Radikale und zusätzlicher vasoaktiver Substanzen, besonders auch im Rahmen der Reperfusion. Dies erklärt den maßgeblichen Einfluss der zerebralen Minderperfusion auf den neurologischen Verlauf von SHT-Patienten (Robertson et al. 1992; Kelly et al. 1997).

Die Dysfunktion der zerebralen Autoregulation, welche auf der Kontrolle des zerebrovaskulären Widerstandes und der intakten BBB basiert, ist ebenfalls eine Folge des SHT. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die Autoregulation, dass der zerebrale Blutfluss bei einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von 50-150 mmHg konstant bleibt. Zu einem lokalen oder globalen Zusammenbruch der Autoregulation kommt es bereits bei einem Trauma mit einem GCS von 13-15 sowie bei Hypoxie, Ischämie und Hyperkapnie. Daraus resultiert eine direkte Kopplung der zerebralen Perfusion an den arteriellen Blutdruck, welche bei bis zu einem Drittel der Patienten nach SHT angenommen wird (Bouma et al. 1992). Durch die Kopplung führt ein starker Abfall des systemischen Blutdruckes zu einer Reduktion der zerebralen Durchblutung und folgender zerebralen Ischämie. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Abfall des systolischen Blutdruckes auf unter 90 mmHg eine starke Erhöhung der Mortalität nach sich zieht (Chesnut et al. 1993; Chesnut 1995).

### **Hirngewebesauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)**

Die Messung des Hirngewebesauerstoffpartialdrucks über eine parenchymatös platzierte Sonde im Gehirn ist eine Möglichkeit die zerebrale Oxygenierung zu kontrollieren und Ischämien zu erfassen. Der Partialdruck im Hirngewebe liegt physiologisch zwischen 20-40 mmHg und wird insbesondere von der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes (PaO<sub>2</sub>) und dem CBF bestimmt (Maas et al. 1993; Hoffman 1999). Kommt es z.B. im Rahmen eines SHT zu einem Abfall des CBFs als Folge eines ICP-Anstiegs, ist das Gehirn auf eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung des arteriellen Blutes angewiesen. Ist dies nicht ausreichend gegeben, kommt es zu einer sekundären zerebralen Hypoxie oder Ischämie. Die PtiO<sub>2</sub>-Hypoxiegrenze wird von Valadka et al. mit 15 mmHg beschrieben (Valadka et al. 1998). Dieser Grenzwert für eine Hypoxie variiert in verschiedenen Studien mit Werten zwischen 5 und 20 mmHg jedoch sehr stark (Kiening et al. 1996; van Santbrink et al. 1996; Sarrafzadeh et al. 1998; Menzel et al. 1999; Meixensberger et al. 2001). Eine Studie von van den Brink et al. zeigte bezüglich der großen Schwankungsbreite, dass zwei gleichzeitig im Gehirn

platzierte Katheter nicht den gleichen Absolutwert angeben, jedoch Sättigungsschwankungen gleichzeitig und in die gleiche Richtung von den Kathetern angegeben wurden (van den Brink et al. 2000). Die Heterogenität des Sauerstoffpartialdruckes innerhalb des Gehirngewebes ist eine weitere Erklärung für die starke Schwankung (Lubbers et al. 1994). Ebenso können Mikrohämmorrhagien im Bereich der Messsonde die Messwerte beeinflussen (van den Brink et al. 1998).

Die Dauer und das Ausmaß einer zerebralen Hypoxie stehen in Beziehung zu der Mortalität der betroffenen Patienten (Valadka et al. 1998; van den Brink et al. 2000; Maloney-Wilensky et al. 2009). PtiO<sub>2</sub>-Werte von < 10 mmHg für 10-15 min korrelieren bereits mit einem schlechteren Outcome der Patienten und einem höheren Risiko zu versterben (van den Brink et al. 2000; Meixensberger et al. 2001; Maloney-Wilensky et al. 2009). Aber auch PtiO<sub>2</sub>-Werte von < 15 mmHg für 4 Stunden haben den gleichen Effekt (van den Brink et al. 1998).

## **1.4 Therapie**

Die primäre diffuse axonale Schädigung durch die Kontusion des Gehirns lässt sich nicht beeinflussen. Das Ziel einer effektiven, frühen Therapie ist die Vermeidung der Entstehung von Sekundärläsionen und systemischer Schädigung (Zink 2001). Das Ziel ist es, die Penumbra zu erhalten. Dabei spielen die Erhaltung einer adäquaten zerebralen Perfusion, der zerebralen Oxygenation und des systemischen Blutdruckes eine entscheidende Rolle (Tang und Lobel 2009). Dem Management des systemischen und intrakraniellen physiologischen Zustandes, wie ICP-Monitoring und Flüssigkeitsmanagement, wird zurzeit der größte Einfluss auf Überleben und Outcome bei einem SHT zugeschrieben (Park et al. 2008).

### **1.4.1 Hypoxämie, Hypotension und zerebraler Perfusionsdruck**

Hypoxämie und Hypotension treten bei einem Großteil der Patienten mit einem SHT vor allem im prästationären, jedoch auch im stationären Bereich auf und erhöhen signifikant das Risiko für eine sekundäre Hirnschädigung und für ein schlechteres neurologisches Outcome (Chesnut et al. 1993; Fearnside et al. 1993; Stocchetti et al. 1996). Beide gehören zudem zu den potentesten Prädiktoren für die Mortalität (Chesnut et al. 1993; Stahel et al. 2008). Studien haben gezeigt, dass in der Präklinik eine Hypoxämie (SaO<sub>2</sub> < 90%, bzw. PaO<sub>2</sub>

< 60 mmHg) bei 27-55% der Patienten und bei 16-32% der Patienten eine Hypotension (Blutdruck < 90 mmHg) auftritt (Pietropaoli et al. 1992; Chesnut et al. 1993).

Die Hypoxämie tritt bereits bei einer 10-20 min dauernden Hypotension auf und erhöht signifikant die Mortalität (Jones et al. 1994; Wang et al. 2001). Durch eine frühzeitige endotracheale Intubation konnte das Risiko im Rahmen eines isolierten schweren SHT zu versterben von 50% auf 23% reduziert werden (Winchell und Hoyt 1997).

Die Hypotension bei SHT wurde in einer Studie von Manley et al. 2001 untersucht (Manley et al. 2001). Diese zeigte, dass die zweimalige, kurzzeitige Hypotension die Mortalität bei einem SHT mit GCS < 13 erhöht. Die Vermeidung bzw. schnelle Korrektur der Hypotension ist daher fester Bestandteil der Therapie eines SHT (Fearnside et al. 1993; Bratton et al. 2007).

Die Reduktion des CPP mit Folge einer neuronalen Ischämie tritt u.a. im Rahmen einer Hypotension oder einem Anstieg des intrakraniellen Druckes, welcher bei 40% der Patienten mit einem SHT auftritt, auf (Miller et al. 1977). Die kritische Grenze zur Entstehung einer Ischämie liegt bei einem CPP von < 50-60 mmHg, sodass der Richtzielwert für die Therapie des CPP zur Senkung der Mortalität zwischen 50-70 mmHg liegt (Rosner et al. 1995; Foundation 2007). Ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP durch Stabilisierung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) nicht möglich, wird immer zunächst die Senkung des ICP durchgeführt (Foundation 2007). Eine Erhöhung des CPP durch Flüssigkeitsgabe auf über 70 mmHg sollte aufgrund der Gefahr der Entstehung eines „Adult Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) vermieden werden (Contant et al. 2001; Bratton et al. 2007).

Unabhängig vom CPP-Wert empfiehlt die „Brain Trauma Foundation“ ab einem ICP von 20-25 mmHg eine Therapie zur ICP-Senkung zu beginnen, da eine ICP-Erhöhung auf > 20 mmHg für über 5 min zu einem signifikant schlechteren Outcome führt (Saul und Ducker 1982; Ratanalert et al. 2004; Foundation 2007). Zur Senkung des ICP kommen initial konservative und im Verlauf auch chirurgische Maßnahmen in Betracht. Eine zeitnahe Methode zur Senkung eines hohen ICP ist die Oberkörperhochlagerung um 30°-35° (Neurologie 2008). Zu den Basismaßnahmen gehören neben der Lagerung, die Applikation von hyperosmolaren Substanzen wie Mannitol (Wakai et al. 2007), die Analgosedierung, die moderate Hyperventilation (PaCO<sub>2</sub> 35 mmHg) und bei Vorhandensein einer externen Ventrikelsonde das intermittierende oder kontinuierliche Ablassen von Liquor (Stocchetti et al. 2005; Neurologie 2008).

Parameter zur zerebralen Protektion	Empfehlungen
Oxygenierung	SaO <sub>2</sub> > 90%, PaO <sub>2</sub> > 60 mmHg
Blutdruck	Systolischer RR > 50 mmHg
Zerebraler Perfusionsdruck (CCP)	(MAP-ICP) > 50 mmHg

**Tabelle 3: Empfehlungen für eine optimale zerebrale Protektion bei SHT (Stocchetti et al. 1996)**

Eine weitere Chance zur Verbesserung der Prognose der Patienten liegt in der therapeutischen Beeinflussung der sekundären Folgen eines SHT durch neuroprotektive Medikamente. Die Forschungsschwerpunkte hinsichtlich dieser Therapie sind insbesondere Schäden an den Neuronen, der Glia und den Gefäßen, die durch intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Akkumulation, durch freie Radikale, über Rezeptoren oder entzündliche Prozesse bzw. Zytokine vermittelt werden zu verhindern.

### 1.5 Prognose

Die Prognose für Patienten, die das initiale Trauma überlebt haben, ist abhängig von der Schädigung der weißen Substanz (Fork et al. 2005; King et al. 2005; Park et al. 2008). Diese axonale Schädigung ist zudem vermutlich für den Großteil der kognitiven Defizite verantwortlich und ein entscheidender Faktor für das Outcome (Maxwell et al. 1997; Jennett et al. 2001; Meythaler et al. 2001). In der Frühphase ist die Prognose jedoch nur sehr ungenau abschätzbar. Als wesentliche Faktoren haben sich die Dauer der Bewusstlosigkeit, begleitende neurologische Störungen und das Alter erwiesen (Firsching und Frowein 1990). Dabei wird das Outcome von Patienten nach einem schweren SHT von zahlreichen Faktoren, darunter dem initialer GCS und dem intrakranieller Druck sowie dem primären Fehlen einer Hypoxie und Hypotonie beeinflusst (Davis et al. 2009). Trotz rasanter Fortschritte in der Intensivtherapie und rückläufiger Mortalität ist die Prognose des schweren SHT nach wie vor ungünstig: Etwa 30-40% der Patienten versterben, 2-14% der Patienten überleben im apallisches Syndrom („*permanent vegetative state*“), 10-30% der Patienten bleiben schwer und 17-20% mittelgradig behindert (Kampfl et al. 1998). Lediglich 7-27% der Patienten mit einem schweren SHT erholen sich gut (Masson et al. 2001; Neurologie 2008).



## **2 „Adult Respiratory Distress Syndrome“**

### **2.1 Definition und Einteilung**

Das „*Adult Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS), welches 1967 erstmals durch Ashbaugh et al. beschrieben wurde, ist eine in Stadien verlaufende, akute respiratorische Insuffizienz und tritt als gemeinsame Endstrecke verschiedener lungenschädigender Faktoren auf (Ashbaugh et al. 1967). Ursache des alle Altersklassen betreffenden „*Acute Lung Injury*“ (ALI) und ARDS sind direkte (Pneumonie, Aspiration, Ertrinken, Fettembolie, Lungenkontusionen, alveoläre Blutungen oder Rauchgasinhalation) oder indirekte (Sepsis, Schock, Transfusionen oder Pankreatitis) Schädigungen der Lunge (Wheeler und Bernard 2007).

Bei der amerikanisch-europäischen Konsensus-Konferenz 1992 wurde das ‚Akute Lungenversagen‘ erstmals definiert und in das „*Acute Lung Injury*“ (ALI) und „*Adult Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS) unterteilt (Tabelle 4) (Bernard GR et al. 1994). Beide sind charakterisiert durch das plötzliche Auftreten (akuter Beginn < 7 Tage) einer klinisch signifikanten Hypoxämie mit einem Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zur inspiratorischen Sauerstofffraktion  $[PaO_2]/[FiO_2] < 300$  mmHg für ALI, bzw.  $< 200$  mmHg für ARDS. Zudem liegt im Röntgenbild eine diffuse beidseitige Lungeninfiltration mit pulmonalem Ödem vor, wobei als Ursache eine Hypertonie im linken Atrium ausgeschlossen sein muss. Dies ist bei einem Wedgedruck/pulmonal kapillärem Verschlussdruck (PCWP)  $< 18$  mmHg in der Pulmonalarterie gegeben (Wheeler und Bernard 2007). Weiterhin liegt durch den in der Definition gegebenen akuten Beginn keine chronische Lungenerkrankung zugrunde (Engelmann 2005).

Merkmal	ALI	ARDS
<b>Radiologisches Merkmal</b>	Bilaterale Infiltrate in der frontalen Thoraxaufnahme	Bilaterale Infiltrate in der frontalen Thoraxaufnahme
<b>Beginn</b>	Akut	Akut
<b>Oxygenierung</b>	[PaO <sub>2</sub> ] / [FiO <sub>2</sub> ] (Horovitz-Index) < 300 mmHg (unabhängig vom PEEP)	[PaO <sub>2</sub> ] / [FiO <sub>2</sub> ] (Horovitz-Index) < 200 mmHg (unabhängig vom PEEP)
<b>Pulmonaler Kapillardruck (PCWP)</b>	< 18 mmHg (falls gemessen) oder fehlende Zeichen einer Linksherzinsuffizienz	< 18 mmHg (falls gemessen) oder fehlende Zeichen einer Linksherzinsuffizienz

**Tabelle 4:** Definition von „*Acute Lung Injury*“ (ALI) und „*Adult Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS) nach den Empfehlungen der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz (Bernard GR et al. 1994)

## 2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des ALI und ARDS variieren relativ stark und liegen weltweit bei 1,5-16 Fällen pro 100 000 Einwohnern (Thomsen und Morris 1995; Garber et al. 1996; Hudson und Steinberg 1999; Arroliga et al. 2002). Ebenso schwankt die Mortalität aufgrund der multiplen Ätiologien verhältnismäßig stark und liegt zwischen 30-60% (McIntyre et al. 2000; Suchyta et al. 2003). In der ALIVE-Studie („*Acute Lung Injury Verification Epidemiology*“) von 2003 wurde sie für alle hospitalisierten Patienten in Europa mit 55% angegeben. Dabei bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen der Mortalität von ALI mit 30% und der des ARDS mit 60% (Roupie et al. 1999; Brun-Buisson et al. 2004). Als Ursache für die hohe Mortalitätsrate wird nicht die Hypoxie, sondern die Entstehung eines Multiorganversagen (MODS) bei den Patienten angesehen (Bersten et al. 2002).

## 2.3 Pathophysiologie

Bei der Entwicklung eines ARDS/ALI kommt es durch die verschiedenen Faktoren zu einer gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke. Humorale und zelluläre Mechanismen sowie inflammatorische Kaskaden führen zu einem arteriovenösen Shunt, einem Lungenödem, einer pulmonalen Hypertonie, einer verminderten pulmonalen Compliance und durch das Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht zu einer refraktären Hypoxämie (Leaver und Evans 2007). Dabei steht bei einer direkten Lungenschädigung die Konsolidierung im Vordergrund, während bei einer indirekten Schädigung das interstitielle

Lungenödem und die Atelektasen im Vordergrund stehen (Gattinoni et al. 1998). Die Verteilung des ARDS/ALI innerhalb der Lungen ist nicht homogen. In den tiefen basalen Lungenabschnitten treten das Lungenödem und die Atelektasen sowie eine Konsolidierung der Lunge auf, wohingegen andere Lungenareale relativ weniger geschädigt sind (Goodman 1996; Leaver und Evans 2007). Jedoch können auch gesund aussehende Areale von einer beträchtlichen inflammatorischen Reaktion betroffen sein (Pittet et al. 1997).

Die Induktion der Entzündungsreaktion findet über die Bildung von Zytokinen (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-6 oder TNF- $\alpha$ ) und weiteren proinflammatorischen Faktoren statt (Ware und Matthay 2000). Infolge der alveolären Inflammation und der Zerstörung der Alveolarepithelzellen Typ I entsteht eine erhöhte pulmonalkapilläre Permeabilität (Leaver und Evans 2007). Es kommt zur Bildung von zellulären Infiltraten, Blutungen und einem proteinreichen interstitiellen/alveolären Lungenödem sowie in der Spätphase zu hyalinen Membranen (Ware und Matthay 2000). Zeitgleich führen oxidativer Stress und die inflammatorischen Zytokine zu einem Surfactantverlust. Dieser mündet in der Entstehung eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses v.a. in den dorso-basalen Lungenkompartimenten, Atelektasen und einer Hypoxämie (Wheeler und Bernard 2007). Dabei sind die wesentlichen Ursachen der Hypoxämie, neben der Zunahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts ( $Q_s/Q_t$ ), die Abnahme des Lungenvolumens und ein Anstieg der alveolären Hypoventilation (Villar et al. 2004). Die Schädigung des Lungengewebes und der damit verbundene Flüssigkeitsübertritt wird durch die Wirkung von Elastasen in den Alveolen und Kapillaren noch verstärkt (Wheeler und Bernard 2007). Weiterhin führen die durch die Hypoxämie hervorgerufene Vasokonstriktion, der Kapillarverschluss durch Thrombembolien und die Kompression der Gefäße durch das Lungenödem zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck (Wheeler and Bernard 2007).

## **2.4 Therapie**

Die Therapie des ARDS ist sehr komplex und umfasst sowohl spezielle Beatmungsmodi, als auch medikamentöse und supportive Therapien.

### **2.4.1 Maschinelle Beatmung und positiver end-expiratorischer Druck (PEEP)**

Zur Reduktion der Mortalität und der extrapulmonalen Komplikationen wird bei einem ARDS eine lungenprotektive Beatmung angewendet (Gajic et al. 2004). Diese wird mit

geringen Tidalvolumina (6ml/kg KG) und Limitierung des Spitzendrucks zum Schutz der Lunge durchgeführt (2000; Oba und Salzman 2000; Wheeler und Bernard 2007). Die niedrigen Tidalvolumina führen jedoch zu einer Abnahme der Residualkapazität und vermehrter Atelektasenbildung, welche in einer Zunahme des pulmonalen Shunts münden. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Erhaltung des positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) nötig, um diesen Mechanismen entgegenzuwirken (Falke et al. 1972; Esteban et al. 2002; David und Werner 2007). Durch den PEEP werden zudem bereits atelektatische Areale wieder rekrutiert. Diesbezüglich wird nach dem aktuellen Stand der Forschung empfohlen, den niedrigsten PEEP/FiO<sub>2</sub> Quotienten anzustreben, bei dem ausgehend von einem Tidalvolumen von 6ml/kg bei geschätztem Körpergewicht, eine ausreichende Oxygenierung gewährleistet ist (Wheeler und Bernard 2007).

Sind die Grenzen der konventionellen lungenprotektiven Beatmungstherapie erreicht (P<sub>max</sub> 35 mbar, P<sub>plateau</sub> 32 mbar, V<sub>t</sub> 6 ml/kg), existieren alternative Verfahren, wie die Hochfrequenz-Oszillation-Ventilation (HFOV) oder ein temporärer Lungenersatz durch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) um die Oxygenierung sicherzustellen.

#### **2.4.2 Lagerung**

Die Lagerungstherapie ist eine der supportiven Therapien bei ARDS. Ihr Ziel ist es v.a. durch die Drehung der Patienten von der Rücken- in die Bauchlage die Umverteilung des Blutflusses sowie der Ventilation der Lunge zu erreichen. Somit werden Areale mit geringerer Schädigung besser versorgt und eine verbesserte Oxygenierung erzielt (Gattinoni et al. 2001; Beuret et al. 2002; Engelmann 2005). Durch die Bauchlagerung wird zudem die Rekrutierung atelektatischer Lungenabschnitte erleichtert (Lamm et al. 1994). In einer Studie von Mancebo et al. 2006 konnte gezeigt werden, dass die Oxygenierung dadurch in 60% der Fälle verbessert wurde. Es kam jedoch zu keiner Verringerung der Mortalität (Mancebo et al. 2006).

#### **2.5 Prognose**

Bei Patienten mit einem ARDS/ALI regeneriert sich die Lungenfunktion, wenn die initiale Hypoxämie überlebt wird, meist vollständig (Suchyta et al. 1993; Herridge et al. 2003), wohingegen neuropsychiatrische und psychosoziale Probleme sowie funktionelle Einschränkungen langfristig eine Rolle spielen (Hopkins et al. 1999; Herridge et al. 2003).

Das Outcome der Patienten bezüglich der Lungenfunktion wird neben dem Krankheitsverlauf durch chronische Erkrankungen, Immunsuppression, Sepsis und das Auftreten von nicht-pulmonalen Organversagen beeinflusst (Bersten et al. 2002). In der Regel regeneriert sich die Lungenfunktion jedoch innerhalb von 6-12 Monaten zu Normalwerten (Suchyta et al. 1993) und selten kommt es als Langzeitfolge des ARDS/ALI zu einer fortschreitenden Lungenfibrose und pulmonaler Hypertension (Leaver und Evans 2007).

Neuropsychologische Probleme treten jedoch bei nahezu allen Patienten im ersten Jahr nach ARDS auf, insbesondere wenn die Sauerstoffsättigung  $<80\%$  war (Hopkins et al. 1999). Diese umfassen eine Minderung der Gedächtnisfunktionen, der Aufmerksamkeit und den Rückgang kognitiver Fähigkeiten. Die Beeinträchtigungen des Gedächtnisses werden dabei durch hypoxische Schäden des Hippocampus, insbesondere der Region CA1 und CA2 bestimmt (Rempel-Clower et al. 1996). Insgesamt können die genannten Defizite rückläufig sein, bei einem Drittel der Patienten bleiben sie jedoch länger als ein Jahr bestehen (Hopkins et al. 1999; Herridge et al. 2003). Dabei ist die Regenerationszeit abhängig von der Dauer der Hyoxämie (Hopkins et al. 1999).

Eine Studie von Herridge et al. zeigte zudem eine funktionelle Beeinträchtigung bei allen Patienten ein Jahr nach einem ARDS. Diese sind insbesondere auf eine muskuläre Schwäche sowie Muskelschwund zurückzuführen (Herridge et al. 2003).

### **3 Schädel-Hirn-Trauma in Kombination mit einem „Acute Respiratory Distress Syndrome“**

Die Entwicklung eines ARDS nach einem Trauma und einer dadurch auftretenden Kombination der Schädigungen tritt bei 12-18% aller Traumata auf und erhöht die Mortalität (Leaver und Evans 2007). In verschiedenen Studien konnte eine Interaktion - „organ cross talk“ - zwischen einem SHT und nicht-neurologischen Organstörungen, insbesondere einem ARDS gezeigt werden (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003; Lopez-Aguilar et al. 2005; Zygun et al. 2005). Dabei war eine respiratorische Insuffizienz mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von  $< 300$  bei 20-23% der Patienten nachweisbar (Bratton und Davis 1997; Zygun et al. 2005). Die Kombination einer isolierten Hirnschädigung und einem ALI/ARDS erhöht das Risiko zu versterben oder permanent im vegetativen Status zu verbleiben um das Dreifache (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003; Mascia et al. 2008). Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des SHT und der Entwicklung eines

ALI konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003).

Die Entstehung dieser Schädigungskombination infolge eines SHT beruht auf verschiedenen Mechanismen. Zum Einen kann es durch die Hirnstammschädigung zu einer Katecholaminausschüttung und einer systemischen inflammatorischen Reaktion kommen, die zu einem neurogenen Lungenödem führen. Dies spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung des ARDS (Eberhard et al. 2000; Holland et al. 2003; Yildirim et al. 2004). Zum Anderen kann bei einem erhöhten ICP die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes durch zu viel Flüssigkeitsgabe in einem ARDS/ALI münden (Robertson et al. 1999; Contant et al. 2001).

In der histopathologischen Untersuchung der Gehirnschnitte bei vorliegendem ARDS und SHT zeigen sich deutliche Unterschiede durch die zusätzliche Hypoxie nach einem SHT im Vergleich zum alleinigen SHT. Es werden zusätzlich zu der charakteristischen Schädigung des Hippocampus in der CA3-Region auch pyknotische, eosinophile Neurone auch in der CA1 und CA2 Region sichtbar (Bramlett et al. 1999). Für diese zusätzliche neuronale Schädigung könnten inflammatorische Reaktionen verantwortlich sein (Fries et al. 2005).

## **4 Der Hippocampus**

### **4.1 Lokalisation und Aufbau**

Der Hippocampus, an der medialen Wand des Seitenventrikels lokalisiert, stellt eine wichtige Schaltstelle des limbischen Systems dar und stammt phylogenetisch von dem Archipallium ab. Unter dem Begriff Hippocampus oder der Hippocampus-Formation werden das Ammonshorn (CA), der Gyrus dentatus (GD) und das Subiculum zusammengefasst, welche alle unterschiedliche zytoarchitektonische Gebiete darstellen. Durch komplexe intrinsische Verbindungen sind diese Elemente miteinander verknüpft. Im Unterschied zum Iso- oder Neokortex, welche sechsschichtig sind, ist der Archikortex (limbisches System) vierschichtig, der Hippocampus dreischichtig aufgebaut.

Bei einem Querschnitt durch den Hippocampus senkrecht zu seiner Längsachse zeigen sich zwei u-förmig gebogene, ineinandergreifende Hirnwindungen, das Ammonshorn und der Gyrus dentatus. Das Ammonshorn wird von dem Gyrus dentatus, einem Körnerzellband umgriffen und wird in die vier zytologischen Zonen CA1 bis CA4 aufgeteilt. Von diesen sind nur die CA1- und die CA3-Region anatomisch und funktionell von Bedeutung. Die

glutamatergen Pyramidenzellen bilden im Ammonshorn ein schmales Band von Neuronen mit basalen und apikalen Dendriten, welches sich in den verschiedenen Zonen unterscheidet. Die CA1-Region, auch Regio superior genannt, enthält kleine Pyramidenzellen und ist dem Subiculum und der CA2-Region benachbart. Die CA2-Region beinhaltet ein schmales, dichtes Band größerer Pyramidenzellen und grenzt an die Regio inferior, die CA3-Region. Diese umfasst ein breites, lockeres Band großer Pyramidenzellen. Den aufgelockerten Abschluss bildet die CA4-Region, die vom Gyrus dentatus umgriffen wird. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus sind ebenfalls in einer schmalen Schicht angeordnet, ihre Dendriten sind jedoch nur apikal in der Molekularschicht lokalisiert. Die gesamte Struktur zieht sich C-förmig rostradorsal von den septalen Nuclei des basalen Vorderhirns über das Diencephalon in den Temporallappen (Amaral und Witter 1989; Bernard und Wheal 1994).

#### **4.2 Pathophysiologie und Einfluss von Hypoxie/Ischämie**

Die subkortikal gelegenen Hippocampusneurone reagieren im Vergleich zu anderen Neuronen des Kortex oder des Rückenmarks besonders empfindlich auf einen Sauerstoffmangel (Ito et al. 1975; Kirino 1982). Infolge einer Hypoxie oder Ischämie kommt es zu einer Schädigung bzw. dem Untergang der Neuronen in den sensiblen Regionen des Hippocampus. Dabei variiert die Sensibilität zwischen den verschiedenen Gebieten des Ammonshorns in Bezug auf einen Sauerstoffmangel. Insbesondere die CA1- und die CA2-Region sind besonders empfindlich, sogar gegenüber kurzen Ischämiezeiten (Ito et al. 1975; Kirino 1982; Chen HH und Liu 1996; Chen J et al. 1996), wohingegen die CA3-Region und der Gyrus dentatus weniger empfindlich auf eine Hypoxie reagieren (Kirino und Sano 1984; Schmidt-Kastner und Freund 1991). In der CA3-Region reagieren die Zellen vielmehr sehr sensitiv gegenüber einer Akuten Intrakraniellen Hypertension (Vallet und Charpiot 1994; Nawashiro et al. 1995; Cheung et al. 2001).

Im Rahmen eines SHT entsteht häufig eine Hypoxie, deren Ursache überwiegend ein ARDS ist (Chesnut 1995). Wird diese Hypoxie nicht kontrolliert, entsteht schnell eine zerebrale Ischämie durch sekundäre Mechanismen (Bramlett et al. 1999). Die Schädigung der Neuronen manifestiert sich histomorphologisch frühestens nach 4-6 Stunden, gewöhnlich nach 12-18 Stunden durch eine eosinophile Zellnekrose. Dabei zerfallen die Nissl-Schollen der Nervenzellen, das Zytoplasma wird eosinophil und die Zellkerne werden zunächst randständig und schließlich pyknotisch (Riede et al. 2004). Ein später Untergang der

Neurone, der „*delayed neuronal death*“, nach 2-3 Tagen wurde von Kirino Anfang der 80er Jahre infolge einer kurzen Ischämiephase beschrieben (Ito et al. 1975; Kirino 1982).

Die Pathophysiologie des neuronalen Zelluntergangs im Hippocampus wird vermutlich entscheidend durch die extrazelluläre Glutamatkonzentration bestimmt. Nach einer Ischämie kommt es zu einem starken Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration bis in toxische Bereiche. Dabei nimmt man an, dass die hohe Sensitivität der Hippocampusneurone gegenüber Ischämie auf die hohe Dichte von Glutamatrezeptoren zurückzuführen ist (Barks et al. 1988). Diese Theorie wird durch die Übereinstimmung der Verteilung der Glutamatrezeptoren mit den durch Hypoxie geschädigten Arealen bestärkt (McDonald und Johnston 1990).

Bei erhöhter extrazellulärer Glutamatkonzentration wird in der CA1-Region eine starke Anhäufung von Kalzium beobachtet (Kirino 2000). Dies führt zur Aktivierung von Enzymen, die durch Spaltung von Proteinen und Lipiden zum Zelluntergang führt.

## 5 Schädigungsmodelle

Experimentelle Modelle des SHT und ARDS werden zur Simulation der Phasen sowie der Pathophysiologie der Schädigung genutzt, um so durch ein genaueres Verständnis der Zusammenhänge die Therapie und Interventionsmöglichkeiten zu verbessern.

### 5.1 SHT-Modell

Zur Untersuchung der Mechanismen und Folgen eines SHT wurden verschiedene Modelle des SHT entwickelt, die jeweils spezifisch für bestimmte Fragestellungen sind. So werden für die Untersuchung der Biomechanik andere Modelle angewendet, als für die Untersuchung der molekularen Mechanismen des Gewebeuntergangs (Denny-Brown und Russell 1940; Rall et al. 2003).

Das „*Fluid Percussion*“-Modell, bei dem über die geschlossene Dura ein Druckimpuls mit einer Flüssigkeit auf das Gehirn ausgeübt wird, ist neben Modellen mit induzierter Hämorrhagie eins der am Meisten verwendeten Modelle (Pfenninger et al. 1989). Ein sehr viel seltener verwendetes Modell ist die Induktion des SHT durch einen intrakraniell platzierten Ballon, bei dem der ICP gezielt gesteuert werden kann (Contreras et al. 2003; Lopez-Aguilar et al. 2005). Dabei wird durch die Füllung des intrakraniell platzierten Fogarty-Katheterballons mit NaCl-Lösung der intrakranielle Druck dauerhaft angehoben



und so eine Begriff Akute Intrakranielle Hypertension/„*Acute Intracranial Hypertension*“ (AICH) AICH simuliert.

Aufgrund der Anwendung eines Druckmodells in der vorliegenden Studie wird im weiteren Verlauf der Arbeit anstatt des Begriffs ‚Schädel-Hirn-Traumata‘ (SHT) der Begriff Akute Intrakranielle Hypertension/„*Acute Intracranial Hypertension*“ (AICH) verwendet.

## **5.2 ARDS-Modell**

Zur Simulation und Erforschung des ARDS gibt es verschiedene Schädigungsmodelle, die dem ARDS vergleichbare Lungenschädigungen erzielen sollen. Die Schädigungen der Lungen werden zum Einen direkt durch saline Auswaschungen, Instillation von Magensäure oder Inhalation von Schadgasen hervorgerufen. Zum Anderen ist die indirekte Schädigung der Lunge durch lungenschädigende Substanzen wie Ölsäure, Bleomycin oder Endotoxin möglich. Die am Meisten verwendeten Modelle sind das erstmals 1980 von Lachmann et al. beschriebene saline Auswaschmodell, welches durch Auswaschung des Surfactants eine Schädigung - vergleichbar der frühen Phase des ARDS - erzeugt sowie das in dieser Studie verwendete Ölsäuremodell (Lachmann et al. 1980).

### **5.2.1 Ölsäure-Modell**

Nachdem die Ölsäure zunächst für die Simulation eines Fettemboliesyndroms verwendet wurde, erfolgte 1968 erstmals die zentralvenöse Applikation zur Induktion einer nicht kardiogen bedingten Lungenschädigung (Jefferson und Necheles 1948; Ashbaugh und Uzawa 1968).

Die Ölsäure führt zu einer Erhöhung der pulmonalen Permeabilität und einer verminderten Compliance, wodurch eine extravaskuläre Flüssigkeitsansammlung entsteht, die radiologisch als alveoläres Lungenödem nachgewiesen werden kann. Durch die verminderte Compliance werden bei gleichbleibenden Atemzugvolumina zudem erhöhte Beatmungsdrücke nötig und eine massive Gasaustauschstörung ist die Folge. Weiterhin werden durch die Ölsäure Thromben gebildet, die zu einer Obstruktion der Blutgefäße und folgender Konstriktion der Arterien mit der Folge einer pulmonalarteriellen Hypertonie führen (Neumann et al. 2000). Die Folgen dieser Mechanismen machen das ARDS-Modell mit einem ARDS bei Patienten vergleichbar.

## **6 Ziel der vorliegenden Untersuchung zur Interaktion zwischen ARDS und AICH**

Im Rahmen der Dissertation, die ein Teil einer Gesamtstudie zur Interaktion zwischen AICH und ARDS darstellt, wird der Einfluss eines ARDS und einer AICH bzw. deren Kombination auf die Neurone des Hippocampus untersucht. Die mögliche Schädigung des Hippocampus, induziert durch verschiedene Traumata, ist relevant für die Beurteilung der Interaktionen zwischen ARDS und AICH bzw. einer möglichen Potenzierung dieser Schädigungen.

Für die Versuche wird eine akute intrakranielle Hypertension durch eine intrakranielle Druckerhöhung mittels Ballonkatheter, ein ARDS durch eine intravenöse Gabe von Ölsäure sowie deren Kombination in verschiedenen Versuchsgruppen an Hausschweinen induziert. Anschließend erfolgt eine histomorphologische Untersuchung der Gehirne zur Beurteilung der Auswirkungen der Traumata auf die Neurone des Hippocampus.

Die Neurone des hypoxiesensiblen Hippocampus werden zur Erfassung des Ausmaßes und Schweregrades der Schädigung anhand einer H.E.-Färbung untersucht. Nachgewiesen werden hier insbesondere durch Hypoxie und Hypotonie geschädigte Nervenzellkörper in den Regionen des Hippocampus. Je nach Ausmaß der Hypoxie treten unterschiedlich starke Schäden der Neurone auf.

## II. MATERIAL UND METHODIK

### 7 Material

#### 7.1 Versuchstiere

Für die Versuchsreihen wurden mit Genehmigung der Tierschutzkommission 28 weibliche Schweine (Läufer) mit einem mittleren Gewicht von  $65,76 \pm 6,2$  kg, welches einem Alter von ungefähr 4-6 Monaten entspricht, verwendet. Die Tiere stammten aus dem Versuchsgut Relliehausen der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Göttingen und wurden eigens für Tierversuche gezüchtet.

Die Schweine wurden ca. 3 Tage vor den geplanten Versuchen in die Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen geliefert und 24 Stunden vor Versuchsbeginn in Nahrungskarenz, jedoch nicht in Wasserkarenz gehalten. Es erfolgte eine tierärztliche Betreuung, die einen gesunden Zustand der Tiere vor Versuchsbeginn bestätigte. Im Versuchsverlauf wurden die Vitalparameter regelmäßig kontrolliert sowie eine ausreichende Analgesie und Sedierung sichergestellt.

Die Verwendung von Schweinen für die Versuchsreihe hat den Vorteil, dass die Physiologie und die Anatomie ähnlich der des Menschen ist. Dies ermöglicht eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen.

#### 7.2 Verbrauchsmaterialien

Eine Tabelle der Verbrauchsmaterialien befindet sich im Anhang.

### 8 Methodik

#### 8.1 Versuchsvorbereitung

Die Prämedikation der Schweine erfolgte mit einer Mischung aus Azaperon (4 mg/kg KG i.m.) (Stresnil, Janssen, Österreich), Ketanest (4 mg/kg i.m.) (Ketaminol, Vetpharma, Zürich, Schweiz), welche seitlich am Nacken intramuskulär appliziert wurde. Im Folgenden wurde eine Ohrvene mittels Venenverweilkanüle punktiert und die Narkose mit einer Bolusinjektion Pentobarbital (5 mg/kg i.v.) eingeleitet.

Die Intubation wurde mit einem endotrachealen Tubus (Portex 6,5, Portex, Deutschland) in Bauchlage durchgeführt und anschließend eine lungenprotektive Beatmung begonnen. Diese erfolgte volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen ( $V_t$ ) 8-10 ml/kg KG, einem PEEP von 5 cm  $H_2O$ , einem Inspirations-/Expirationsverhältnis von 1:2 und einer  $FiO_2$  von 1,0 mit einem Servo Ventilator 300 Argus (Siemens, Deutschland). Die Kontrolle der Oxygenierung fand regelmäßig mittels Blutgasanalysen (ABL 700 Series, Radiometer Copenhagen, Brønshøj, Dänemark) statt. Bei unzureichender Oxygenierung bzw. zu hohen  $CO_2$ -Werten wurde die Frequenz oder das Tidalvolumen (maximal 10 ml/kg KG) angepasst. Dabei wurde der  $PaCO_2$  stets kleiner 60mmHg gehalten. Der endexpiratorische  $CO_2$ -Gehalt wurde mittels Kapnographie (Datex Capnomac Ultima, Finnland) kontinuierlich überwacht.

Die Narkose wurde durch kontinuierliche Gabe von Ketamin (10 mg/kg/h) und Midazolam (1 mg/kg/h) mittels Spritzenpumpe über den gesamten Versuch aufrechterhalten und der jeweiligen Situation angepasst, sodass eine gleichmäßige und schmerzfreie Narkose der Tiere zu jedem Zeitpunkt gewährleistet war.

Ein kontinuierliches Monitoring beinhaltete die Messung des Blutdrucks und der peripheren Sauerstoffsättigung sowie der Aufzeichnung des EKG.

Während des Versuchs erfolgte die Gabe von Ringer-Laktat-Lösung i.v. mit einer Infusionsrate von 3-4 ml/kg pro Stunde zur Erhaltung stabiler hämodynamischer Verhältnisse.

Zur weiteren Versuchsvorbereitung wurden die Schweine nach der Intubation und Anlage des Basismonitorings auf den Rücken gelagert.

## **8.2 Druckmessung, Hämodynamik und Blutgase**

Die arterielle Druckmessung wurde mittels PiCCO-Katheter (Pulsiokath, 4-French FT PV 2024; PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) durchgeführt. Für die Anlage erfolgte eine ultraschallgesteuerte Punktion der A. femoralis sowie das Einführen des Katheters in Seldingertechnik. Diese Technik wurde ebenfalls zur Anlage eines 3-lumigen Zentralen Venenkatheters (ZVK) in die linke V. jugularis interna sowie für die Anlage einer 5-French Schleuse in die rechte V. jugularis interna am lateralen Halsdreieck verwendet. Über die Schleuse wurde der Pulmonalkatheter (VOLEF-Katheter, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) in die Pulmonalarterie eingeschwemmt und in Wedgeposition fixiert. Mit dem Pulsion System (PiCCO Plus, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland), bestehend aus PiCCO- und VOLEF-Katheter, konnten die hämodynamischen und volumerischen Parameter durch transpulmonale Thermodilution und

Pulskonturanalyse bestimmt werden. Zur Messung der Parameter wurde dreimalig vom selben Untersucher 20 ml eisgekühlte 0,9% NaCl-Lösung injiziert. Zu den durch dieses Verfahren bestimmten Parametern gehören das Herzzeitvolumen, der systemische und pulmonale Druck, das extravaskuläre Lungenwasser sowie das intrathorakale Blutvolumen. Die Messung des intrathorakalen und intraabdominellen Druckes erfolgte mittels Spiegelbergsonden (HDM 13.3, Spiegelberg). Diese wurden mit einer Konstruktion aus zwei Tuben intrathorakal und intraabdominell platziert. Die Prüfung der korrekten Lage der Messsonden erfolgte zum Einen durch vorheriges Abmessen des „Nasen“-Messpunkt-Abstandes und zum Anderen durch manuelle Druckerhöhung im Thorax bzw. Abdomen. In regelmäßigen Abständen wurden arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen (ABL 700 Series, Radiometer Copenhagen, Brønshøj, Dänemark) untersucht. Waren diese Vorbereitungen für die Messung der Hämodynamik, der verschiedenen Drücke und der Blutgase abgeschlossen, wurde das Tier zur Anlage der zerebralen Messeinheit wieder in Bauchlage gedreht.

### 8.3 Zerebrale Messungen

Zu den zerebral bestimmten Parametern gehörten der intrakranielle Druck, der Hirngewebesauerstoffpartialdruck ( $P_{tiO_2}$ ) sowie die zerebrale Temperatur. Die Messungen dieser Werte fand mit einem Licox<sup>®</sup>-Monitoring (Integra Neuroscience Ratingen GmbH, Kiel Mielkendorf, Deutschland) statt. Zur Anlage dieser Messeinheit wurde zunächst der Schädelknochen freigelegt. Dies erfolgte über einen Schnitt entlang der Sagittalnaht zwischen den Augen, wodurch die Haut eröffnet wurde. Anschließend wurde der Schädelknochen zunächst mit Hilfe eines Elektrocutters und später stumpf frei präpariert. Zur Orientierung für das zu setzende Bohrloch dienten die Sagittalnaht, die Koronarnaht und die Position in Bezug auf die Augen des Tieres. Das Bohrloch für das Licox<sup>®</sup>-Monitoring (Abbildung 12 im Anhang) wurde in der linken Schädelhälfte lateral der Sagittalnaht und kaudal bzw. kranial der Koronarnaht gesetzt. Dies entspricht der Verbindungslinie zwischen den Augen. Nach dem Setzen des Bohrloches wurde die Dura mater und die Arachnoidea durch das Bohrloch mit einem spitzen Haken durchstoßen, sodass im nächsten Schritt eine Führungsschraube hinein gedreht werden konnte. Diese diente als Halterung für die Messsonden, welche als Nächste eingeführt wurden. Dazu gehörten die Licox<sup>®</sup>-Mikrokatheter Sauerstoffmesssonde, die Temperaturmesssonde und die ICP-Messsonde (GMS, Kiel, Deutschland). Die ICP-Messsonde wurde mit einem Licox<sup>®</sup> Camino Druckmonitor (Integra Neuroscience GmbH, Ratingen, Deutschland) verbunden, die

Sauerstoff- und Temperaturmesssonden wurden mit dem Licox® CMP Monitor verbunden. Nach Fixierung der Messsonden mittels der Stellschraube wurde das Bohrloch mit Knochenzement verschlossen.

Die Kalibrierung der ICP-Messsonde erfolgte jeweils vor Versuchsbeginn anhand der Herstellerangaben.

Die Bestimmung des CPP erfolgte durch Berechnung anhand des MAP und ICP. Es wurde vom mittleren arteriellen Druck (MAP), an den Messpunkten, der Mittelwert der maximalen ICP-Werte der jeweiligen Gruppe subtrahiert. Aus den erhaltenen Werten für die vier Messpunkte wurde anschließend ein Mittelwert gebildet.

#### **8.4 Datenerfassung**

Die Erfassung und Verarbeitung der physiologischen Messdaten erfolgte mit dem „*Modular Intensiv Care Data Acquisition System*“ (MIDAS) (Kooperationsentwicklung der Abteilung Anästhesiologie Universitätsmedizin Göttingen/ Dr. P.Herrmann und dem Institut für Biomedizinische Technik Hochschule Mannheim/ Dr. X.P.Nguyen), welches in der Lage ist alle analogen Echtzeitdaten parallel zu erfassen, hochauflösend zu digitalisieren, auf einem Rechner synchron darzustellen und in einem allgemein zugänglichen Datenformat zu speichern.

#### **8.5 Versuchsprotokoll und Messpunkte**

Nach abgeschlossener Versuchsvorbereitung wurden die Schweine in Bauchlage in eine speziell gefertigte Transporteinheit gelagert, in der sie bis zum Ende des Versuchs verblieben. In dieser Einheit erfolgte der Transport in die Computer-Tomographie (CT) des Zentrums für Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Dort erfolgten nach Messung der Ausgangsparameter die Induktion der Schädigungen und die weitere Versuchsdurchführung.

Nach korrekter Lagerung der Schweine wurden sowohl ein Schädel-CT, ein Lungen-CT als auch ein Abdomen-CT durchgeführt sowie die Ausgangswerte aller Messparameter bestimmt. Im Anschluss erfolgte die randomisierte Einteilung der Schweine in vier Gruppen: 1. Kontrollgruppe (K), 2. Isoliertes AICH (AICH), 3. Isoliertes ARDS (ARDS) und 4. Kombination von AICH und ARDS (AICH+ARDS).

Die Messungen fanden in allen Gruppen zu den folgenden Zeitpunkten statt: 1. Ausgangswerte bei 0 min (ohne Schädigung) ( $T_0$ ), 2. nach 60 min ( $T_{60}$ ), 3. nach 120 min ( $T_{120}$ ) und 4. nach 240 min ( $T_{240}$ ). Neben den bereits erwähnten Parametern wurden zu diesen Zeitpunkten ein CCT sowie ein CT der Lunge in Inspirations- und Expirationsstellung durchgeführt. Um die CT-Aufnahmen in der jeweiligen Atemlage durchführen zu können, wurde ein Verbindungsschlauch zwischen Tubus und Beatmungsschlauch mittels einer Maschinenklemme während des CT-Scans verschlossen. Die Dauer des CT-Scans vom Apex bis zur Basis der Lunge dauerte 12-19 Sekunden, sodass dies keine Belastung des Tieres darstellte. In der AICH-, der ARDS- und der Kombinations-Gruppe fand jeweils eine weitere Ausgangsmessung nach Induktion der Schädigung statt.

Für die Computer Tomographische Untersuchung wurde ein GE LightSpeed VCT Gerät (GE Medical Systems, Wisconsin, USA) verwendet. Die Aufnahmen wurden mit folgenden Einstellungen durchgeführt: Schichtdicke 5 mm mit einem Intervall von 0,5 mm, 100 mA und 100 kV.

Die Blutentnahme für die BGAs an den Messpunkten erfolgte arteriell über den PiCCO-Katheter in der Leiste und gemischtvenös über den Pulmonalkatheter. Zur Vermeidung einer Verdünnung wurden jeweils 5 ml Blut vor der Entnahme abgezogen, die dem Tier unmittelbar transfundiert wurden. Anhand dieser Proben erfolgte umgehend nach Entnahme eine Blutgasanalyse. Des Weiteren wurden ein kleines Blutbild, der Quick, die PTT, das CRP, die S100 $\beta$  sowie die NSE bestimmt. Daneben wurden Blutproben unmittelbar nach Entnahme eingefroren, um im Verlauf in der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen mittels ELISA IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF-alpha bestimmen zu können.

## **8.6 Schädigungsmodelle**

### **8.6.1 Modell der Akuten Intrakraniellen Hypertension**

Die akute intrakranielle Hypertension wurde durch die dauerhafte Erhöhung des intrakraniellen Druckes (Contreras et al. 2003; Lopez-Aguilar et al. 2005) durch einen intrakraniell platzierten Fogarty-Katheter (Fogarty-Katheter 8/22 F, Länge 80 cm, Ballonvolumen 42 ml, Edwards Lifesciences Germany GmbH, Unterschleissheim, Deutschland), welcher mit NaCl-Lösung gefüllt wurde, induziert. Zur intrakraniellen Platzierung des Katheters wurde ein zweites Bohrloch in der Schädelkalotte benötigt.

Dieses wurde in der gleichen Höhe wie das initiale Bohloch für die Licox®-Messsonden gesetzt, jedoch auf der rechten Schädelhälfte in ausreichendem Abstand zu den Messkathetern. Die Dura mater wurde mit dem Spitzwinkel durchstoßen und anschließend der Kanal für den Fogarty-Katheter mit einem dünnen Metallstab vorsondiert, um den empfindlichen Katheter möglichst atraumatisch in das Gehirn einzuführen. Nachdem der Katheter ca. 4 cm tief, mittig im Gehirn, in ausreichender Entfernung von den Messsonden platziert wurde (Abbildung 15 im Anhang), erfolgte eine Lagekontrolle mittels CCT. Anschließend wurde das Bohrloch mit Knochenwachs verschlossen und der Ballon des Katheters langsam mit NaCl-Lösung gefüllt. Bei Erreichen eines ICP von > 30 mmHg wurde der Ballon geblockt. Bei konstanter ICP-Messung wurde im Versuchsverlauf der ICP dauerhaft über einem Wert von 30 cmH<sub>2</sub>O gehalten.

### 8.6.2 Modell des ARDS

Für das ARDS-Modell wurde die Applikation von Ölsäure (Ölsäure, Riedel-de Haen, Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, Seelze, Deutschland) verwendet, welche sich insbesondere für die Induktion einer schweren Lungenschädigung eignet (Neumann und Hedenstierna 2001). Die Gabe der Ölsäure erfolgte über den zentralen Venenkatheter in den rechten Vorhof (Schuster 1994). Dabei wurden 0,1-0,2 ml/kg KG auf 10 ml NaCl aufgezogen und in 0,05 ml/kg KG-Schritten appliziert. Nach relativer Normalisierung des Blutdruckes und der Herzfrequenz nach der jeweiligen Applikation wurde jeweils die nächste Einheit verabreicht. Für das Erreichen des ARDS wurde nach vollständiger Gabe der Ölsäure eine Stunde gewartet. Dann erfolgte durch eine Blutgasanalyse die Kontrolle des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, welcher für eine ausreichende Schädigung < 200 mmHg sein sollte. Sobald dieser Wert erreicht war und sich stabilisiert hatte, wurde das ARDS als komplett induziert angesehen.

### 8.6.3 Modell des ARDS und der AICH

Zur Induktion des Kombinationsschadens wurde zunächst das ARDS durch Gabe von Ölsäure nach oben genanntem Prinzip hervorgerufen. Anschließend wurde durch das Einführen eines Fogarty-Katheters entsprechend dem AICH-Modell der erhöhte intrakranielle Druck erzeugt.



#### 8.6.4 Kontrolle

Die Kontrolltiere wurden wie die Tiere der anderen Gruppen behandelt, ohne dass ein ARDS oder AICH induziert wurde.

#### 8.7 Perfusion und Organentnahme

Zur histopathologischen Untersuchung der Organe wurden diese in situ nach Versuchsende mit Paraformaldehyd perfundiert, anschließend entnommen, aufgearbeitet und analysiert.

Nach dem letzten Messpunkt bei T<sub>240</sub> wurden die Schweine wieder in die Tier-OP Einheit transportiert. Dort erfolgte der Abbau aller empfindlichen sowie nicht mehr benötigten Messapparate, bevor mit der weiteren Präparation begonnen wurde. Für die adäquate Narkose und Überwachung der Vitalparameter wurde neben der Beatmung und dem EKG, die Perfusoren mit Ketamin und Midazolam sowie die arterielle Blutdruckmessung belassen. Die zeitweise benötigte Blutdruckmedikation wurde über die ebenfalls belassene Schleuse gegeben.

Für die Anlage der Kreiselpumpe zur Perfusion der Tiere erfolgte die Umlagerung aus der Transporteinheit auf den OP-Tisch und die dortige Fixierung in Rückenlage. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe und Analgesierung wurde mit einer medialen Sternotomie der Brustkorb des Schweins eröffnet. Die Lunge wurde stumpf von der Brustwand abgelöst, um eine Beschädigung beim Spreizen des Brustkorbs zu vermeiden. Anschließend erfolgte die Öffnung des freigelegten Perikards und dessen Fixierung über Nähte an der Thoraxwand, sodass das Herz mit den Gefäßen dargestellt war.

Die Perfusion der Tiere erfolgte über Kanülen im rechten Vorhof und in der Aorta ascendens. Für die Kanülierung des rechten Vorhofes wurde nach dem Legen einer Tabaksbeutelnaht eine 8 mm lange Inzision gesetzt und die Kanüle eingeführt. Diese wurde mit der vorgelegten Naht fixiert. Der Zufluss der Perfusion erfolgte über eine Aortenkanüle, die 2-3 cm oberhalb der Aortenwurzel platziert wurde. Zur Anlage der Kanüle wurde die Aorta zunächst freipräpariert und anschließend eine 5 mm lange Inzision gesetzt, sodass die Kanüle problemlos eingeführt werden konnte. Mit einem Schlauch (ca. 1 cm Durchmesser) erfolgte die Verbindung mit der Kreiselpumpe, mit der zunächst 20 Liter NaCl-Lösung zum Auswaschen bzw. Verdünnen des Blutes gefördert wurde. Dies erfolgte mit einem künstlichen Herzzeitvolumen von 3,5 l/min und wurde bei schlagendem Herzen durchgeführt, um die Perfusion zu unterstützen. Nach ausreichender Auswaschung des Blutes erfolgte der Wechsel auf Paraformaldehyd zur Perfusion. Des Weiteren wurde ein

geschlossener Kreislauf hergestellt. Die Perfusion mit PFA erfolgte über 10 min, wobei zur besseren Perfusion die Lage der Aortenkanüle während der Perfusion variiert wurde. Mit dieser Methode wurde sichergestellt, dass sowohl das Gehirn, als auch der Rumpf mit den Organen ausreichend durch Paraformaldehyd fixiert wurden.

Zur histopathologischen Aufarbeitung wurden sowohl vor Perfusion, als auch nach Fixierung mit PFA Gewebeproben entnommen.

Vor Perfusion erfolgte die Entnahme von zwei Lungengewebsstücken (5 mm x 5 mm groß), die sofort in Kryoröhrchen in flüssigem Stickstoff fixiert wurden. Weiterhin erfolgte die Absaugung von Bronchialsekret unter sterilen Bedingungen.

Zu den nach der Perfusion entnommenen Organen bzw. Geweben gehören neben dem Gehirn, die Lunge, das Herz sowie Proben von Leber, Milz und Nieren. Diese wurden nach Entnahme in PFA weiter fixiert und schließlich aufgearbeitet.

### **8.8 Weiterverarbeitung der Gehirne: Präparation und Aufarbeitung**

Für die Untersuchung der Gehirne wurden diese nach Entnahme zunächst in Formalin weiter fixiert und jeweils 24 Stunden vor der weiteren Aufarbeitung gewässert. Zur Herstellung der Gewebeproben des Gehirns erfolgte zunächst eine Trennung des Großhirns und des Kleinhirns inklusiv Hirnstamm. Anschließend wurde das Großhirn von frontal nach okzipital in der Transversalebene und das Kleinhirn in der Horizontalebene in Richtung Medulla oblongata in 5 mm dicke Scheiben geschnitten. Nach Zerteilung des Gehirns wurden folgende Gewebeproben entnommen: Frontalhirn rechts, Basalganglien, Ammonshorn rechts und links, Kleinhirn, Medulla oblongata, Mittelhirn und Okzipital rechts. Diese wurden in einem Einbettautomat (Shandon-Hypercenter XP, Life Science international LTD, England) nach Standardprotokoll über 36 Stunden in Paraffin eingebettet. Nach Aushärtung und Kühlung wurden die Gewebelöcke mithilfe eines Mikrotoms (Leica SM 2000R, Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland) geschnitten. Es wurden von allen Arealen jeweils 1 µm dicke Schnitte für die H.E.-Färbung angefertigt. Diese wurden zur weiteren Fixierung und beginnenden Entparaffinierung über Nacht bei 60° C gelagert. Vor der Färbung erfolgte die Entparaffinierung und Wässerung entsprechend dem Protokoll im Anhang.

## 8.9 HE-Färbung

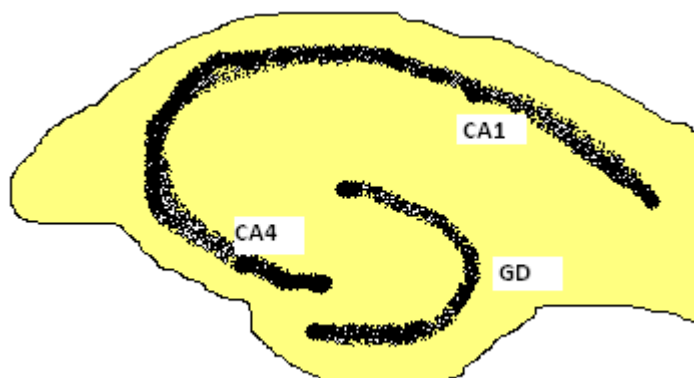
Es wurde die Hämalaun-Lösung nach Meyer verwendet, welche nach dem Filtrieren gebrauchsfertig war. Für die Eosin-Lösung wurde 1% Eosin in 70% Isopropylalkohol verwendet, diese filtrierte und anschließend 1 ml Eisessig zugefügt. Das Protokoll der verwendeten H.E.-Färbung befindet sich im Anhang.

## 8.10 Auswertung

### 8.10.1 Histologie

Für die Beurteilung des Einflusses eines ARDS, einer AICH und deren Kombination auf eine Schädigung des Gehirns spielt der Hippocampus eine entscheidende Rolle. Der Hippocampus reagiert sehr sensibel auf verminderte Oxygenierung, sodass diese Region im Zentrum des Interesses steht (Ito et al. 1975; Kirino 1982).

Die Auswertung der Hippocampusregionen, die in CA1/2, CA3/4 und Gyrus dentatus zusammengefasst wurden, fand nach der Färbung mit einem Fotomikroskop (Olympus BX51TF, Olympus Official CO. Ltd., Japan) statt. Hierzu wurden Objektive mit den Vergrößerungsfaktoren 4-fach, 10-fach, 20-fach, 40-fach und 100-fach verwendet. Zunächst erfolgte eine Übersichtseinstellung zur Definition der Grenzen zwischen den Regionen mit anschließender genauer Betrachtung der Neuronen in Hinblick auf hypoxische Schädigung. Dabei wurden Neurone als geschädigt gewertet, bei denen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: Schrumpfung der Zellen (trianguläre Form), Kernpyknose und eosinophile Degeneration (Tabelle 5). Die Auswertung für jede Region erfolgte jeweils für den linken und rechten Hippocampus.



**Abbildung 1:** Hippocampus im Querschnitt mit Einteilung der Regionen. CA1: Region CA1, CA4: Region CA4 und GD: Gyrus dentatus.

---

**Kriterien für einen Zellschaden**


---

 Schrumpfung der Neurone (trianguläre Form)
 

---

 Kernpyknose
 

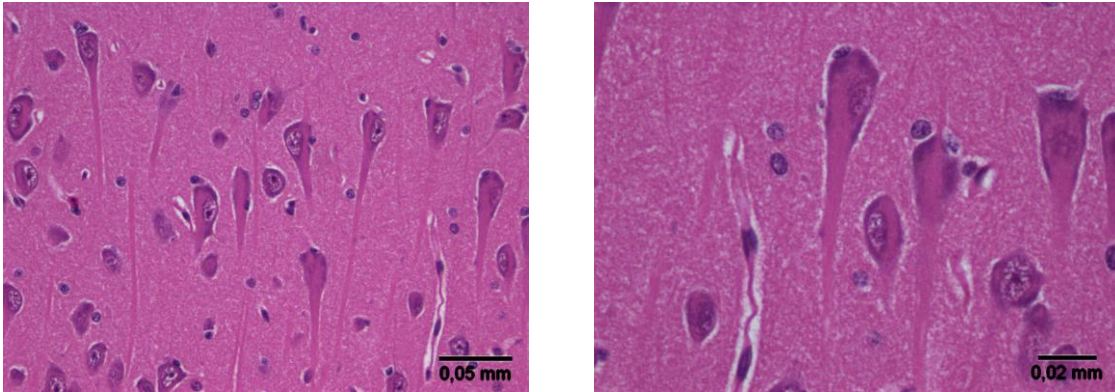
---



---

 Eosinophile Degeneration der Neurone
 

---

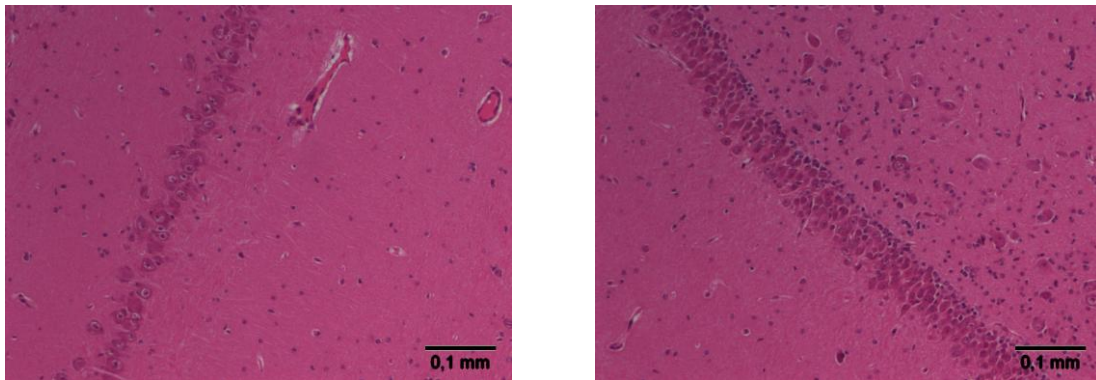
**Tabelle 5: Kriterien des angewandten Scores für eine Zellschädigung**


**Abbildung 2: Ungeschädigte Neurone der CA1-Region im Hippocampus (Kontrollgruppe, Tier 1). Die intakten Neurone haben einen leicht exzentrischen Kern mit gut erkennbarem Nukleolus, basophiles Zytoplasma.**

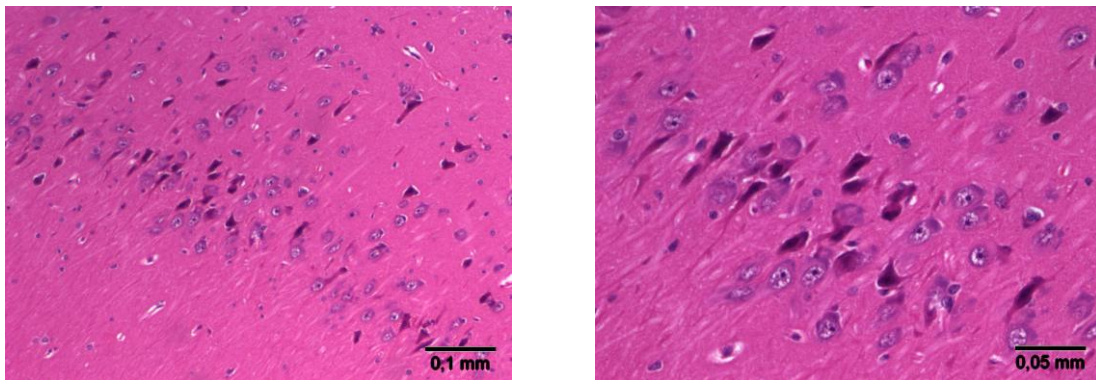
Zur Klassifizierung des Schweregrades der Schädigung im Hippocampus wurde eine durch einen Neuropathologen entwickelte Beurteilung angewendet (Tabelle 6). Dabei wurden anhand der Größe der Schädigung unterschiedliche Punktzahlen (Score) pro Region, mit den Regionen CA1/2, CA3/4 und Gyrus dentatus, vergeben.

Score	Größe des Zellschadens
I	einzelne geschädigte Zellen (ca. 5-10 Zellen)
II	geschädigte Zellgruppen
III	Verbände von geschädigten Zellen
IV	ausgeprägter Zellverlust

**Tabelle 6: Score für den neuronalen Zellschaden im Hippocampus**



**Abbildung 3:** Intaktes Zellband der CA1/2- Region (linke Abbildung) und CA3/4-Region (rechte Abbildung) (Kontrollgruppe, Tier 1). Das Zellband stellt sich regelmäßig mit eosinophilen Neuronen und gleicher Neuronendichte in allen Abschnitten dar.



**Abbildung 4:** Geschädigte Neurone der CA1/2-Region (AICH-Gruppe, Tier 20). Das Zellband ist unregelmäßig (linke Abbildung) und die geschädigten Neurone sind geschrumpft, basophil mit einer Kernpyknose (rechte Abbildung).

Bei der Auswertung der neuronalen Schädigung erfolgte zum Erreichen eines Objektivitätsgrades eine zweifache, zeitlich voneinander getrennte Beurteilung. Dies geschah verblindet von dem gleichem Untersucher und wurde anschließend stichprobenartig durch einen Neuropathologen kontrolliert. In die statistische Auswertung ging jeweils der höchste Score aller Beurteilungen pro Region und Gehirnschnitt ein.

In der statistischen Auswertung wurden der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die Signifikanz bestimmt.

### 8.10.2 Statistik

Für die statistische Analyse zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichung der erhobenen Messergebnisse wurde die Software Statistica (Statistica 8.0 für Windows, StatSoft, Europa) verwendet. Zum Vergleich von Messparametern wurde in den vier Gruppen der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Der Mann-Whitney U-Test wurde zum

Vergleich zwischen den Gruppen durchgeführt. Es wurde jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant angenommen.

### III. ERGEBNISSE

#### 9 Versuchscharakteristika

Für die Versuche wurden 28 weibliche Schweine verwendet, die in vier Gruppen zu je 7 Tieren eingeteilt wurden. Keines der Tiere ist vor Ende des Versuchs verstorben.

#### 10 Kontrollgruppe

##### 10.1 HE- Färbung

In der Kontrollgruppe zeigt sich vornehmlich ein homogenes, intaktes Zellbild mit einer relativ großen Zahl an unbeschädigten Nervenzellen im Hippocampusband. Die intakten Nervenzellen stellen sich basophil dar, besitzen einen leicht exzentrischen Kern und einen gut erkennbaren Nukleolus (siehe Abbildung 2). Des Weiteren ist eine leicht körnige Struktur zu erkennen, welche durch die Nissl-Schollen im Endoplasmatischen Retikulum entsteht. In den Hippocampusstrukturen der Kontrollgruppe werden jedoch von einigen Zellen die Kriterien für einen hypoxischen Zellschaden erfüllt. Dabei sind in der CA1/2 Region die größten Veränderungen mit einem Mittelwert des Schädigungsscores von 2,00, wobei die Standardabweichung 1,00 beträgt. Im Gyrus dentatus ist bei der Mehrzahl der Tiere (5/7) keine Veränderungen zu sehen und es ist im Mittel eine Schädigung von 0,29 mit einem Median von 0 (25%-Quartil 0, 75%-Quartil 0,5). Die Schädigung in der CA3/4 Region liegt zwischen den anderen beiden Regionen bei  $1,14 \pm 0,69$ .

	CA1/2	CA3/4	Gyrus dentatus	CA1-4 gesamt
<b>Score</b>	$2,00 \pm 1,00$	$1,14 \pm 0,69$	0,29 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 0,5)	$1,57 \pm 0,94$

**Tabelle 7: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen der Kontrollgruppe**

### 10.2 Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)

Die Messung des Hirngewebssauerstoffpartialdrucks fand mit Hilfe einer parenchymatöse Messsonde statt. In der Kontrollgruppe blieben die Werte im kompletten Versuchsverlauf stabil und mit einer Bandbreite von  $25,0 \pm 6,7$  mmHg bis  $27,1 \pm 5,0$  mmHg im physiologischen Bereich (Tabelle 8).

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b>Kontrolle</b>	$27,1 \pm 5,0$	$27,0 \pm 11,8$	$25,0 \pm 6,7$	$25,5 \pm 3,5$

**Tabelle 8: PtiO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der Kontrollgruppe**

### 10.3 Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)

Die kontinuierliche, intrakranielle Druckmessung erfolgte bei allen Versuchsgruppen über eine parenchymatöse ICP-Messsonde.

In der Kontrollgruppe lag der ICP-Wert zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> im Mittel bei  $10,6 \pm 2,7$  mmHg und zeigte während des Versuchs eine minimale Schwankung mit einem mittleren maximalen Wert von  $11,5 \pm 0,6$  mmHg. Die ICP-Werte der Kontrollgruppe lagen somit während der Versuche innerhalb des physiologischen Bereiches.

Der mittlere CPP lag für die Kontrollgruppe bei 66,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 3,0 mmHg und einer Bandbreite von 62,93 mmHg bis 69,19 mmHg. Eine ausreichende Perfusion des Gehirns war somit in der Kontrollgruppe gegeben und der obere Grenzwert für den optimalen Perfusionsbereich wurde nicht überschritten.



## 10.4 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Die Beatmung der Tiere erfolgte mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil (FiO<sub>2</sub>) von 1,0. Durch BGA-Messungen erfolgte im Versuchsverlauf die Kontrolle der Sauerstoffpartialdrücke im Blut. In der Kontrollgruppe zeigte sich bei dem verwendeten FiO<sub>2</sub> ein über den gesamten Versuchszeitraum gleichbleibender arterieller Sauerstoffpartialdruck (siehe Tabelle 9) in der BGA.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b>Kontrolle</b>	486,4 ± 54,5	455,6 ± 78,2	468,1 ± 95,6	470,4 ± 73,6

Tabelle 9: Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) in mmHg zu den Messpunkten in der Kontrollgruppe

## 11 AICH-Gruppe

### 11.1 HE- Färbung

Das Zellband in den Hippocampuschnitten der AICH-Gruppe ist inhomogen und es sind in allen Regionen hypoxische Neurone zu sehen. Die geschädigten Neurone zeigen ein eosinophiles Zytoplasma und die Zellkörper sowie die Zellkerne erscheinen geschrumpft. Des Weiteren ist die Zellform triangulär und die körnige Struktur des Zytoplasmas ist verloren gegangen. Diese Veränderungen sind am Stärksten in der CA1/2 Region zu finden, mit einem Mittelwert von 2,14 und einer Standardabweichung von 1,21, wobei die Bandbreite des Schädigungsscores 1 bis 4 beträgt. Der hypoxische Zellschaden in den anderen beiden Regionen ist sehr viel geringer ausgeprägt. In der CA3/4 Region liegt der Mittelwert bei 1,29 mit einer Standardabweichung von 1,25 und einer Bandbreite von 0 bis 3. Im Gyrus dentatus, in dem der Mittelwert bei 0,57 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1,00) liegt, kam es bei 4/7 Tieren zu keiner Schädigung. Die Bandbreite beträgt zwischen 0 und 2.

	CA1/2	CA3/4	Gyrus dentatus	CA1-4 gesamt
<b>Score</b>	2,14 ± 1,21	1,29 ± 1,25	0,57 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1,00)	2,00 ± 1,00

Tabelle 10: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen bei der AICH-Gruppe

### 11.2 Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)

Der Hirngewebssauerstoffpartialdruck lag bei Versuchsbeginn im physiologischen Bereich mit  $29,3 \pm 11,7$  mmHg. Nach Induktion des AICH kam es zu einem Abfall des PtiO<sub>2</sub> unter den kritischen Wert von 15 mmHg. Zu den Messpunkten T<sub>120</sub> und T<sub>240</sub> lag die PtiO<sub>2</sub> bei  $10,7 \pm 9,1$  mmHg und  $4,8 \pm 4,2$  mmHg. Die Messwerte zu den Zeitpunkten T<sub>60</sub>, T<sub>120</sub> und T<sub>240</sub> zeigen einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) zum Messwert T<sub>0</sub>.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
AICH	$29,3 \pm 11,7$	$14,5 \pm 13,6^*$	$10,7 \pm 9,1^*$	$4,8 \pm 4,2^*$

Tabelle 11: PtiO<sub>2</sub>-Werte in mmHg zu den Messpunkten in der AICH-Gruppe; \*  $p < 0,05$  vs. T<sub>0</sub>

### 11.3 Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)

Der intrakranielle Druck lag in der AICH-Gruppe bei Versuchsbeginn zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> im physiologischen Bereich bei  $7,5 \pm 3,5$  mmHg. Nach Induktion des AICH stieg der maximale Mittelwert auf  $36,1 \pm 5,8$  mmHg und blieb im Versuchsverlauf zwischen 30 mmHg und 40 mmHg, wodurch das Kriterium für das Modell des AICH erfüllt war.

Die zerebrale Perfusion war in der AICH-Gruppe aufgrund des hohen ICP im Vergleich zu einem normalen mittleren arteriellen Druck reduziert. Der Mittelwert der Messpunkte lag für den CPP bei  $38,6 \pm 5,8$  mmHg mit einer Bandbreite von 30,5 mmHg bis 44,0 mmHg.

### 11.4 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Der PaO<sub>2</sub> hat in dieser Gruppe eine Bandbreite von  $394,71 \pm 46,28$  mmHg bis  $470,71 \pm 62,82$  mmHg und lag so bei einem FiO<sub>2</sub> von 1,0 im physiologischen Bereich.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
AICH	$450,71 \pm 53,40$	$470,71 \pm 62,82$	$394,71 \pm 46,28^*$	$431,14 \pm 109,02$

Tabelle 12: Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) in mmHg zu den Messpunkten der AICH-Gruppe;

\*  $p < 0,05$  vs. T<sub>0</sub>

## 12 ARDS-Gruppe

### 12.1 HE- Färbung

In der ARDS-Gruppe ist, wie auch in der AICH-Gruppe, die stärkste hypoxische Zellschädigung in der CA1/2 Region lokalisiert. Im Mittel liegt der Schädigungsscore in dieser Region bei 2,57 mit einer Standardabweichung von 0,98, welches geschädigten Zellgruppen entspricht. Die Bandbreite reicht dabei von 1 bis 4. In der CA3/4 Region beträgt der mittlere Schädigungsscore  $1,71 \pm 0,76$  mit einem Schädigungsbereich von 0 bis 3. Im Gyrus dentatus ist bei 2/7 Schnitten keine Veränderung der Zellen sichtbar. Im Mittel liegt die Schädigung bei  $1,14 \pm 0,9$  mit einer Bandbreite 0 bis 2.

	CA1/2	CA3/4	Gyrus dentatus	CA1-4 gesamt
Score	$2,57 \pm 0,98$	$1,71 \pm 0,76$	$1,14 \pm 0,90$	$2,14 \pm 0,95$

**Tabelle 13: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores in den Hippocampusregionen bei der ARDS-Gruppe**

### 12.2 Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)

In der ARDS-Gruppe lag der Ausgangswert des PtiO<sub>2</sub> bei  $33,2 \pm 11,4$  mmHg und nahm im Versuchsverlauf ab. Zum Zeitpunkt T<sub>120</sub> lag der Messwert mit  $11,6 \pm 6,2$  mmHg unter der kritischen Grenze von 15 mmHg. Zu den Messpunkten T<sub>60</sub> und T<sub>240</sub> lagen die PtiO<sub>2</sub>-Werte bei  $18,2 \pm 12,8$  mmHg und  $17,2 \pm 8,8$  mmHg. Diese Werte zeigen zum Ausgangswert ebenso wie der Wert vom Messpunkt T<sub>120</sub> einen signifikanten Unterschied.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
ARDS	$33,2 \pm 11,4$	$18,2 \pm 12,8^*$	$11,6 \pm 6,2^*$	$17,2 \pm 8,8^*$

**Tabelle 14: PtiO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der ARDS-Gruppe; \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>**

### 12.3 Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)

Der ICP-Wert zeigte, ähnlich wie in der Kontrollgruppe, bei den Tieren mit ARDS keine signifikanten Veränderungen während der Versuche. Mit einem mittleren Wert von  $11,5 \pm 2,5$  mmHg zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> stieg der ICP auf einen mittleren maximalen Wert von  $19,9 \pm 0,9$  mmHg und lag so unterhalb der Schwelle von 20-25 mmHg ab der eine Senkung des intrakraniellen Druckes empfohlen wird.

Der CPP Wert lag in dieser Gruppe zwischen 52,9 mmHg und 58,4 mmHg mit einem Mittelwert von 55,6 mmHg und einer Standardabweichung von 2,5 mmHg. Damit ist eine ausreichende Perfusion gegeben.

## 12.4 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Der Wert der Ausgangsmessung zeigte mit  $498,57 \pm 60,41$  mmHg einen normalen arteriellen Sauerstoffpartialdruck bei einer FiO<sub>2</sub> von 1,0. Nach Induktion des ARDS ist das Kriterium für das angewendete ARDS-Modell,  $[\text{PaO}_2]/[\text{FiO}_2] < 200$  mmHg, für den kompletten Versuch erfüllt.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
ARDS	$498,57 \pm 60,41$	$150,64 \pm 91,24^*$	$171,40 \pm 23,24^*$	$149,80 \pm 98,03^*$

Tabelle 15: PaO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten in der ARDS-Gruppe; \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>

## 13 AICH in Kombination mit ARDS

### 13.1 HE- Färbung

Bei der Kombination des AICH und ARDS sind in der CA1/2 Region sowie in der CA3/4 Region in allen Schnitten hypoxische Zellschädigungen zu sehen. Diese sind in der CA1/2 Region stärker ausgeprägt als in der CA3/4 Region. Im Gyrus dentatus sind neben den hypoxischen Zellen auch unbeschädigte Zellen zu sehen.

Im Mittel liegt die Schädigung in der CA1/2 Region bei 3,43 mit einer Standardabweichung von 0,53 und einer Bandbreite der Zellschädigung von 3 bis 4. In der CA 3-4 Region beträgt der Mittelwert  $2,71 \pm 1,11$  (Bandbreite von 1 bis 4). Im Gyrus dentatus liegt der Median bei 0 (25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1).

	CA1/2	CA3/4	Gyrus dentatus	CA1-4 gesamt
Score	$3,43 \pm 0,53$	$2,71 \pm 1,11$	0,57 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1,00)	$3,02 \pm 0,92$

Tabelle 16: Mittelwerte des neuronalen Schädigungsscores der Hippocampusregionen bei der Kombinationsgruppe

### 13.2 Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)

In der Kombinationsgruppe sank der PtiO<sub>2</sub> von einem Ausgangswert von 30,8 ± 7,0 mmHg auf 10,9 ± 5,8 mmHg zum Zeitpunkt T<sub>60</sub>. Die Werte vom Zeitpunkt T<sub>120</sub> und T<sub>240</sub> lagen mit 10,8 ± 5,4 mmHg und 7,3 ± 2,1 mmHg ebenfalls unter dem kritischen Grenzwert von 15 mmHg. Diese drei Werte zeigten einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b>ARDS + AICH</b>	30,8 ± 7,0	10,9 ± 5,8*	10,8 ± 5,4*	7,3 ± 2,1*

Tabelle 17: PtiO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten; \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>

### 13.3 Intrazerebraler Druck und zerebraler Perfusionsdruck (ICP und CPP)

Bei der Kombination der Schädigungen lag der mittlere ICP-Wert zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> bei 11,4 ± 3,9 mmHg und stieg auf einen mittleren maximalen Wert von 32,0 ± 3,5 mmHg nach Induktion des AICH, wodurch das Kriterium für ein AICH erfüllt war.

Der zerebrale Perfusionsdruck der Kombinationsgruppe war im Mittel 38,35 ± 3,1 mmHg mit einer Bandbreite zwischen 30 mmHg und 40 mmHg.

### 13.4 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Entsprechend den Kriterien des ARDS-Modell ist der PaO<sub>2</sub> bzw. der [PaO<sub>2</sub>]/[FiO<sub>2</sub>] im Kombinationsmodell wie in der ARDS-Gruppe kleiner 200 mmHg.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b>ARDS + AICH</b>	493,17 ± 66,50	155,17 ± 53,73	140,15 ± 36,68	110,02 ± 37,71

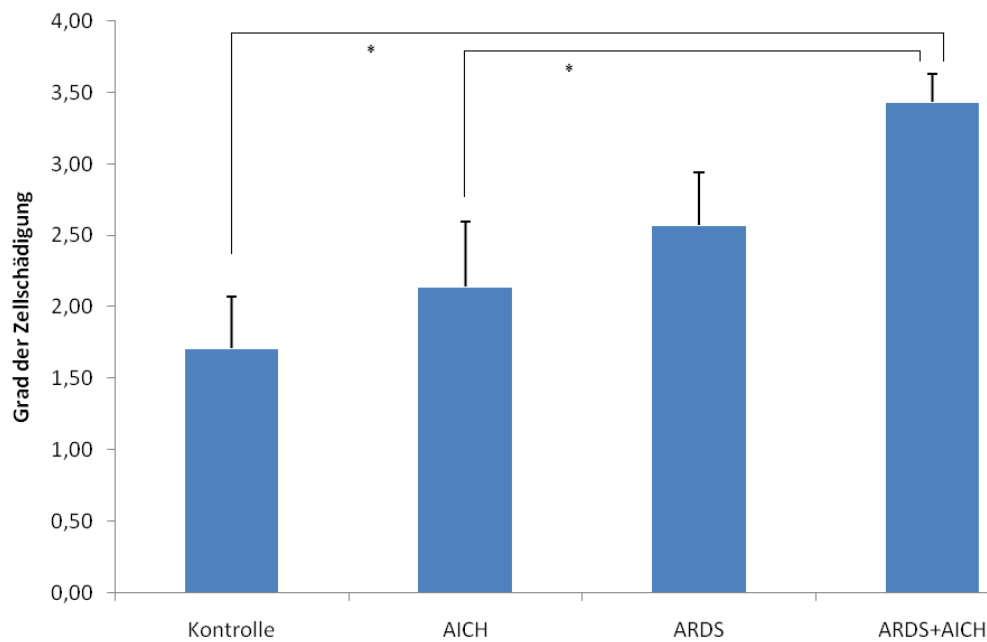
Tabelle 18: PaO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten bei der Kombinationsgruppe

## 14 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Gruppen

### 14.1 HE-Färbung

Die Bestimmung des Schädigungsscores der Hippocampusneurone der verschiedenen Regionen erfolgte in der H.E.-Färbung der Schnitte. Dabei zeigt sich in der als selektiv vulnerabel geltenden CA1/2 Region, im Vergleich zu den anderen Hippocampusregionen, die stärkste hypoxiebedingte Schädigung bei allen Versuchsgruppen (siehe Abbildung 5). Der mittlere Schädigungsgrad dieser Region beträgt  $1,71 \pm 0,95$  in der Kontrollgruppe,  $2,14 \pm 1,21$  bei isoliertem AICH,  $2,57 \pm 0,98$  in der ARDS-Gruppe und  $3,43 \pm 0,53$  bei der Kombination der Schäden. Somit zeigt sich in dieser Region ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) des Schädigungsscores zwischen der Kombinationsgruppe und der Kontroll- sowie der AICH-Gruppe. Es zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied der Schädigungsscores zwischen der Kontrollgruppe und der ARDS- bzw. der AICH-Gruppe.

Je größer die Schädigung in der CA1/2 Region ist, desto mehr auffällige Befunde können bei allen Gruppen, auch in der CA3/4 Region und im Gyrus dentatus erhoben werden. Prinzipiell zeigen sich im Gyrus dentatus jedoch relativ wenige Veränderungen mit Mittelwerten zwischen 0,29 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 0,5) und  $1,14 \pm 0,9$ , wobei der Grad der Schädigung mit dem Grad in den anderen Regionen korreliert. Der Schädigungsscore der CA3/4 Region ist in der Höhe des Schädigungsgrades in allen Gruppen etwas unterhalb der CA1/2 Region.



**Abbildung 5: Neuronaler Zellschaden in der CA1/2-Region (Mittelwert und Standardabweichung) in den verschiedenen Versuchsgruppen. \* Signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der AICH-Gruppe sowie zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der Kontrollgruppe.**

	Kontrolle	AICH	ARDS	Kombination
<b>CA 1/2</b>	1,71 ± 0,95*	2,14 ± 1,21*	2,57 ± 0,98	3,43 ± 0,53

**Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der CA1/2 Region in den verschiedenen Versuchsgruppen; \*  $p < 0,05$  ARDS+AICH vs. Kontrolle und ARDS+AICH vs. AICH**

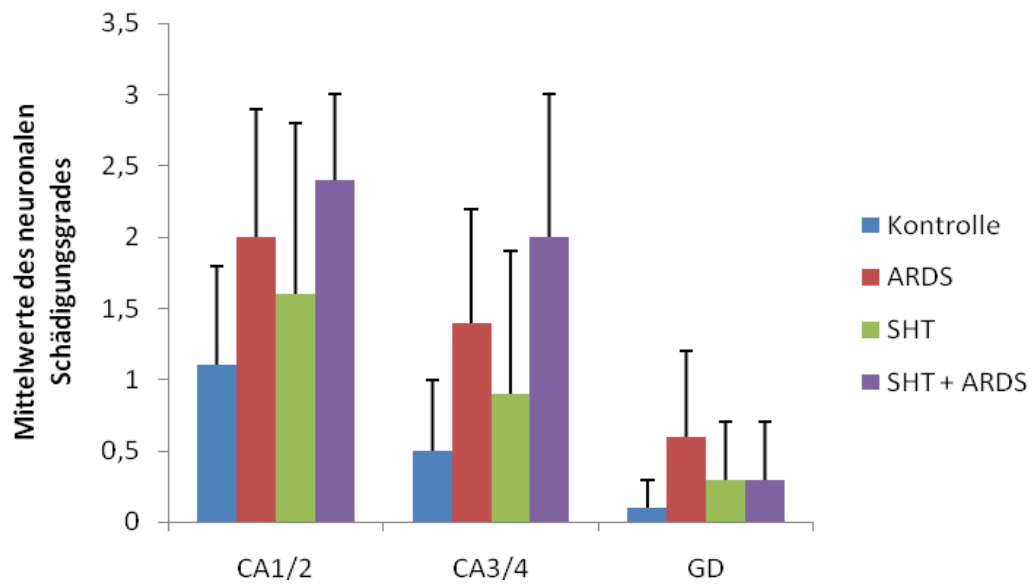


Abbildung 6: Mittelwerte des neuronalen Schädigungscores in den verschiedenen Gruppen nach Hippocampusregionen angeordnet. Die stärkste Schädigung der Neurone ist in der CA1/2-Region zu finden.

	CA1/2-Region	CA3/4-Region	Gyrus dentatus
<b>Kontrolle</b>	1,1	0,5	0,1
<b>AICH</b>	1,6	0,9	0,3
<b>ARDS</b>	2,0	1,4	0,6
<b>ARDS + AICH</b>	2,4	2,0	0,3

Tabelle 20: Mittelwerte des neuronalen Zellschadens in den Hippocampusregionen

## 14.2 Hirngewebssauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>)

Der Hirngewebssauerstoffpartialdruck wurde mit einer parenchymatös platzierten Sonde des Licox<sup>®</sup>-Monitoring gemessen. Die korrekte Lage der Messsonde in der weißen Substanz und in möglichst weiter Entfernung um Fogarty-Katheter wurde in einem CCT jeweils vor Versuchsbeginn kontrolliert. Der Ausgangswert der PtiO<sub>2</sub> lag bei allen Gruppen mit einer Bandbreite von 27,1 ± 5,0 mmHg bis 33,2 ± 11,4 mmHg im physiologischen Bereich. Nach Induktion der Schädigungen kam es in der AICH und in der Kombinationsgruppe zu einem Abfall der PtiO<sub>2</sub>-Werte in den hypoxiekritischen Bereich (< 15 mmHg). Dabei lagen die Werte für die Messpunkte T<sub>60</sub>, T<sub>120</sub> und T<sub>240</sub> signifikant niedriger (p < 0,05) als zu dem Ausgangsmesswert bei T<sub>0</sub>. In der ARDS-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter (p < 0,05) Rückgang des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe im Vergleich zum Messwert



vom Zeitpunkt  $T_0$ . Die Werte lagen im Mittel jedoch über 15 mmHg. Für die AICH- und die ARDS-Gruppe waren die  $PtIO_2$ -Werte zu den Messpunkten ebenfalls signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger gegenüber der Kontrollgruppe. In der Kombinationsgruppe konnten zu den Zeitpunkten  $T_{60}$  und  $T_{240}$  signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zu den  $PtIO_2$ -Werten der ARDS-Gruppe dokumentiert werden.

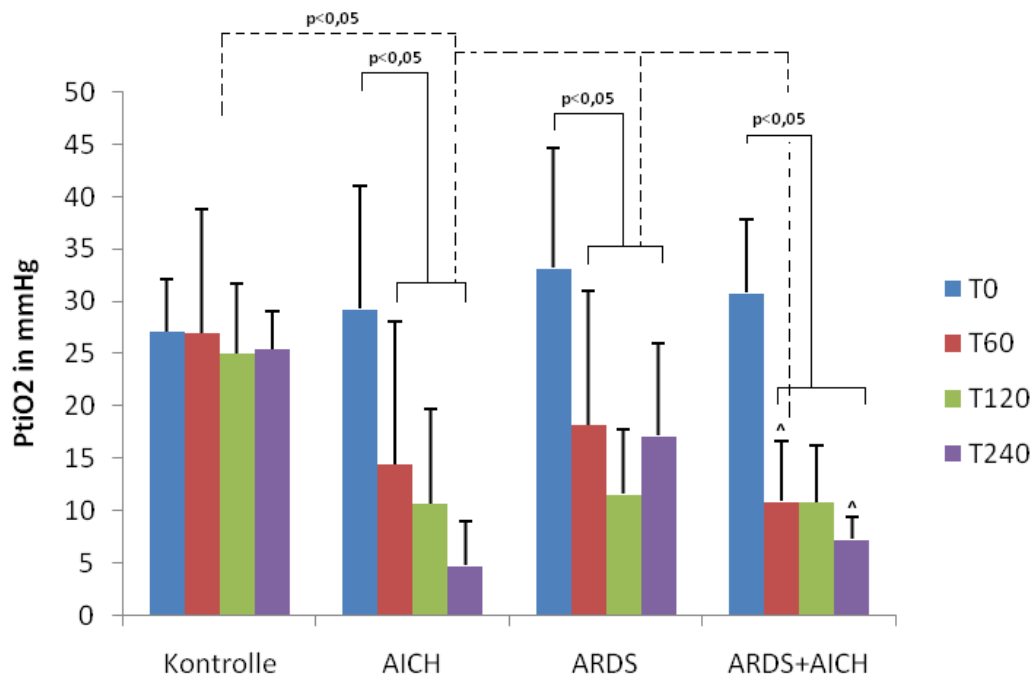


Abbildung 7: Sauerstoffsättigung im Gehirngewebe, ^  $p < 0,05$  vs. ARDS

	$T_0$	$T_{60}$	$T_{120}$	$T_{240}$
<b>Kontrolle</b>	$27,1 \pm 5,0$	$27,0 \pm 11,8$	$25,0 \pm 6,7$	$25,5 \pm 3,5$
<b>AICH</b>	$29,3 \pm 11,7$	$14,5 \pm 13,6^{*o}$	$10,7 \pm 9,1^{*o}$	$4,8 \pm 4,2^{*o}$
<b>ARDS</b>	$33,2 \pm 11,4$	$18,2 \pm 12,8^{*o}$	$11,6 \pm 6,2^{*o}$	$17,2 \pm 8,8^{*o}$
<b>ARDS+AICH</b>	$30,8 \pm 7,0$	$10,9 \pm 5,8^{*o\wedge}$	$10,8 \pm 5,4^{*}$	$7,3 \pm 2,1^{*\wedge}$

Tabelle 21:  $PtIO_2$  in mmHg zu den Messpunkten in den Versuchsgruppen, (\*  $p < 0,05$  vs.  $T_0$ ; °  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; ^  $p < 0,05$  vs. ARDS)

### 14.3 Hirngewebesauerstoffpartialdruck (PtiO<sub>2</sub>) und neuronaler Schädigungsgrad

Die PtiO<sub>2</sub>-Werte zu den vier Messpunkten und der neuronale Schädigungsgrad des Hippocampus der Versuchsgruppen sind gemeinsam in der Abbildung 8 dargestellt.

In der AICH-Gruppe zeigten sich zu den Messpunkten nach Induktion des AICH konstant PtiO<sub>2</sub>-Werte unter 15 mmHg. Dies führte in der Auswertung des neuronalen Schadens in der Hippocampusregion CA1/2 zu einem Score von  $2,14 \pm 1,21$ . In der ARDS-Gruppe liegen zwei von drei PtiO<sub>2</sub>-Werten nach Induktion des ARDS über 15 mmHg. Daraus resultiert ein neuronaler Schädigungsscore von  $2,57 \pm 0,98$ . Die PtiO<sub>2</sub>-Werte der Kombinationsgruppe sind ähnlich der Werte der AICH-Gruppe mit konstanten Werten unter 15 mmHg. Im neuronalen Schädigungsscore stellt sich dies mit  $3,43 \pm 0,53$  dar.

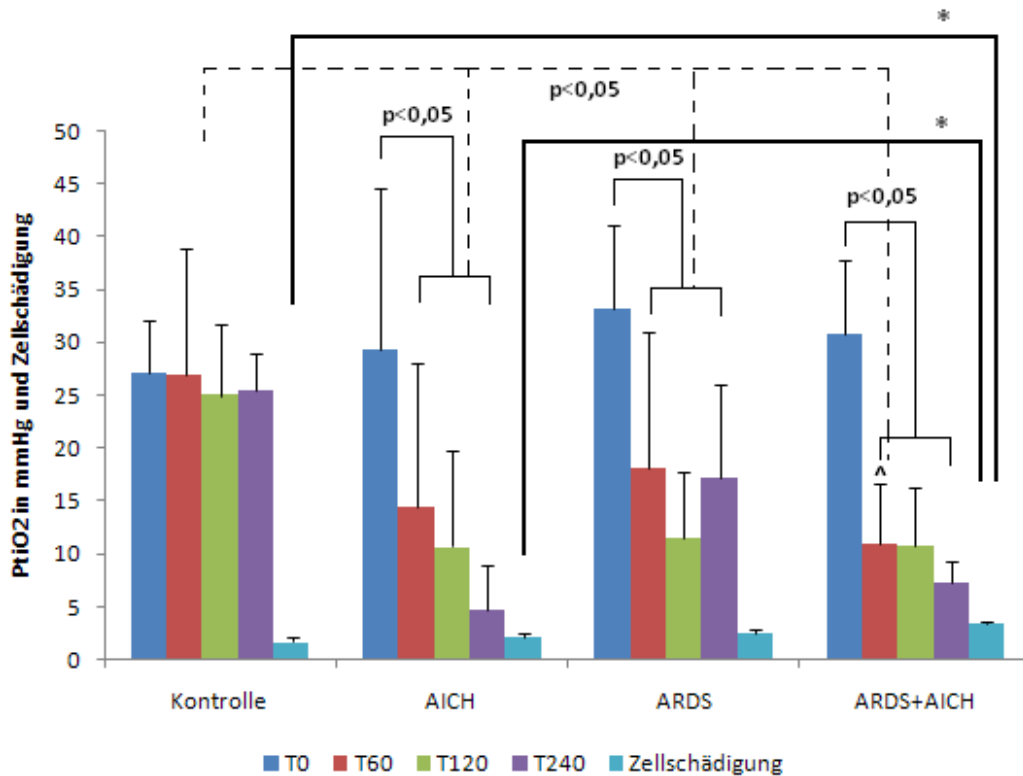


Abbildung 8: PtiO<sub>2</sub> in mmHg zu den Messpunkten und neuronaler Zellschaden in der Hippocampusregion CA1/2 in den Versuchsgruppen. Der gestrichelte und der feine Strich entsprechen PtiO<sub>2</sub>.

Zellschädigung: \*  $p < 0,05$  zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der AICH-Gruppe sowie zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der Kontrollgruppe. Sauerstoffsättigung im Gehirngewebe: ^  $p < 0,05$  vs. ARDS. Der fette Strich entspricht dem neuronalen Zellschaden.

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>	CA 1/2
<b>Kontrolle</b>	27,1 ± 5,0	27,0 ± 11,8	25,0 ± 6,7	25,5 ± 3,5	1,71 ± 0,95#
<b>AICH</b>	29,3 ± 11,7	14,5 ± 13,6*°	10,7 ± 9,1*°	4,8 ± 4,2*°	2,14 ± 1,21#
<b>ARDS</b>	33,2 ± 11,4	18,2 ± 12,8*°	11,6 ± 6,2*°	17,2 ± 8,8*°	2,57 ± 0,98
<b>ARDS+AICH</b>	30,8 ± 7,0	10,9 ± 5,8*°^	10,8 ± 5,4*	7,3 ± 2,1*^	3,43 ± 0,53

**Tabelle 22: PtiO<sub>2</sub>-Werte in mmHg und Zellschädigung in der CA 1/2 Region des Hippocampus. \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>; ° p < 0,05 vs. Kontrolle; ^ p < 0,05 vs. ARDS. # p < 0,05 zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der AICH-Gruppe sowie zwischen der ARDS+AICH-Gruppe und der Kontrollgruppe.**

#### 14.4 Intrazerebraler Druck (ICP)

Die mit dem Licox<sup>®</sup>-Monitoring durchgeführte ICP-Messung zeigte für alle Gruppen einen vergleichbaren Ausgangswert (Kontrolle 10,6 ± 2,7 mmHg, AICH 7,5 ± 3,5 mmHg, ARDS 11,5 ± 2,5 mmHg, ARDS+AICH 11,4 ± 3,9 mmHg). Dieser lag für alle Gruppen im physiologischen Bereich. Im Versuchsverlauf stieg der ICP-Wert in der AICH-Gruppe (36,1 ± 5,8 mmHg) und der ARDS+AICH-Gruppe (32,0 ± 3,5 mmHg) signifikant an und blieb stabil zwischen 30 mmHg und 40 mmHg. In der Kontrollgruppe und der ARDS-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Anstieg des ICP mit maximalen Mittelwerten von 11,5 ± 0,6 mmHg und 19,9 ± 0,9 mmHg.

#### 14.5 Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)

Der mittlere CPP-Wert, bestimmt aus der Differenz des MAP und ICP, lag bei der Kontroll- und bei der ARDS-Gruppe oberhalb der kritischen Grenze für eine zerebrale Ischämie von 50-60 mmHg. In der AICH- und der Kombinations-Gruppe wurde dieser Grenzwert für eine Ischämie unterschritten.

Die kritische Grenze zur Entstehung eines ARDS bei einem CPP von > 70 mmHg durch starke Volumengabe in der Therapie des verminderten CPP wurde in keiner der Versuchsgruppen überschritten.

### 14.6 Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Der Sauerstoffpartialdruck wurde zu den Messpunkten durch Blutgasanalysen bestimmt. Dabei war dieser bzw. das damit in Verbindung stehende Verhältnis von [PaO<sub>2</sub>] zu [FiO<sub>2</sub>] in der Kontroll- und AICH-Gruppe gleichbleibend im physiologischen Bereich mit Werten zwischen 394,71 ± 46,28 mmHg und 486,43 ± 54,94 mmHg. In der ARDS- und der ARDS+AICH-Gruppe lag der PaO<sub>2</sub> nach Induktion des Lungenschadens deutlich unter 200 mmHg. Die Bandbreite der Mittelwerte ab Messpunkt T<sub>60</sub> (nach Induktion des Schadens) reichte beim ARDS von 149,80 ± 98,03 mmHg bis 171,40 ± 23,24 mmHg. In der Gruppe mit der Kombination von ARDS und AICH reichte die Bandbreite des PaO<sub>2</sub> von 110,02 ± 37,71 mmHg bis 155,17 ± 53,73 mmHg und lag somit noch unterhalb der Werte der ARDS-Gruppe.

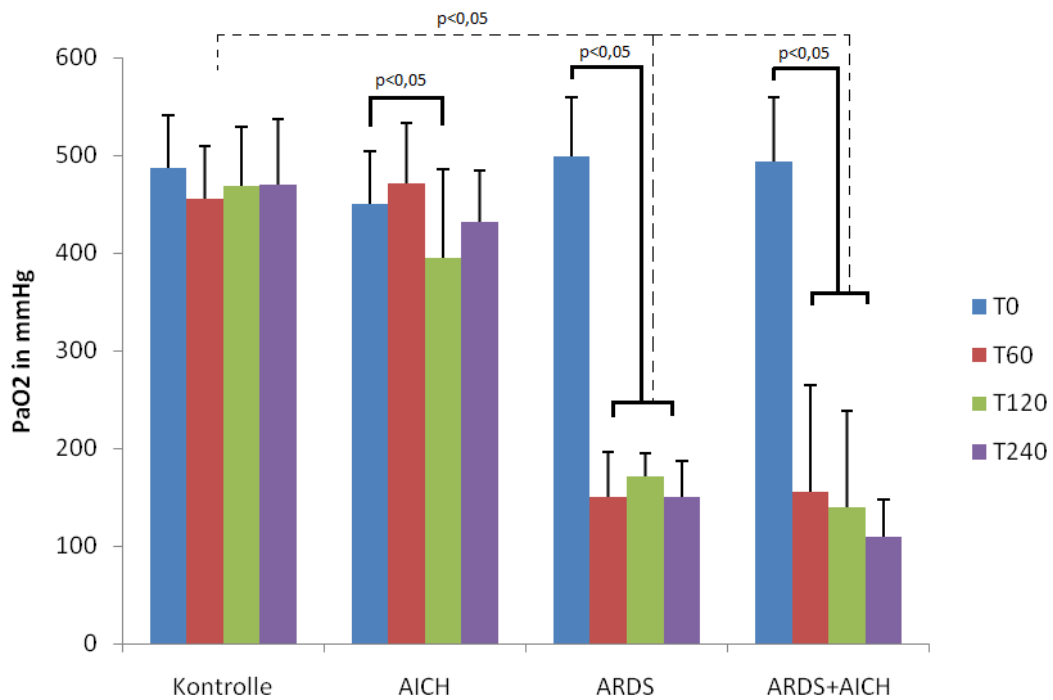


Abbildung 9: PaO<sub>2</sub>-Werte in mmHg zu den vier Messpunkten in den Versuchsgruppen

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
Kontrolle	486,43 ± 54,94	455,57 ± 78,22	468,13 ± 95,62	470,43 ± 73,64
AICH	450,71 ± 53,40	470,71 ± 62,82	394,71 ± 46,28*	431,14 ± 109,02
ARDS	498,57 ± 60,41	150,64 ± 91,24*°	171,40 ± 23,24*°	149,80 ± 98,03*°
ARDS+AICH	493,17 ± 66,50	155,17 ± 53,73*°	140,15 ± 36,68*°	110,02 ± 37,71*°

Tabelle 23: PaO<sub>2</sub>-Werte in mmHg zu den Messpunkten in den Versuchsgruppen. \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>; ° p < 0,05 vs. Kontrolle

### 14.7 Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>)

Der Kohlendioxidpartialdruck wurde ebenso wie der Sauerstoffpartialdruck in den durchgeführten Blutgasanalysen bestimmt.

Zum Senken des ICP wird eine moderate Hyperventilation von 30-35 mmHg empfohlen, die durch Rückgang des zerebralen Blutflusses sowie zerebralen Blutvolumens den ICP beeinflusst. In allen Gruppen wurden jedoch sehr viel höhere PaCO<sub>2</sub>-Werte toleriert bzw. in den Gruppen mit ARDS war eine ausreichende Eliminierung des CO<sub>2</sub> aufgrund der Lungenschädigung nicht möglich. Die Gruppen mit ARDS und mit ARDS+AICH zeigten ungefähr gleich hohe PaCO<sub>2</sub>-Werte.

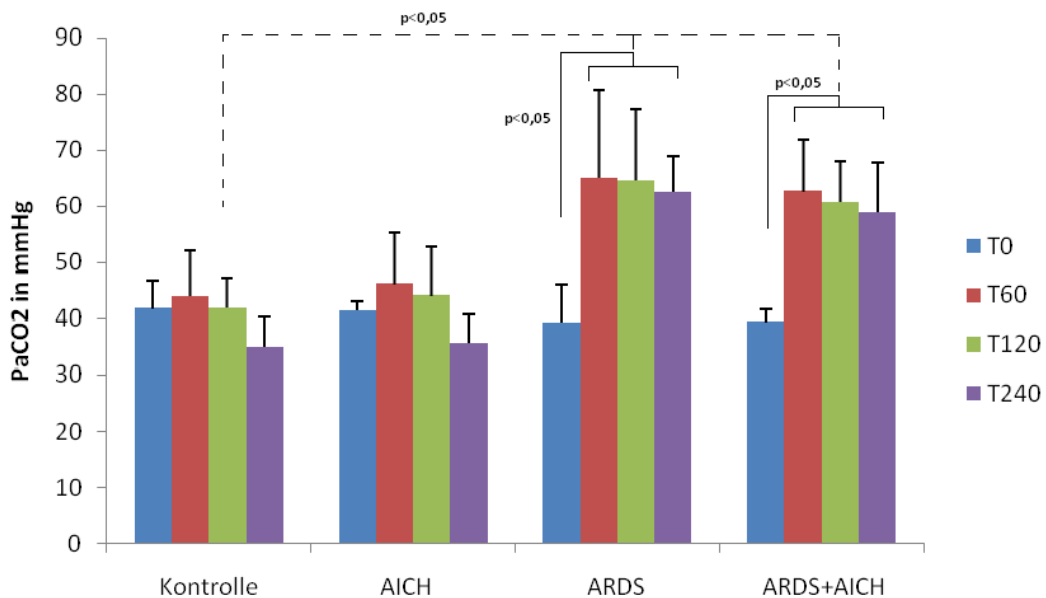


Abbildung 10: PaCO<sub>2</sub> in mmHg in den Versuchsgruppen zu den Messpunkten

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
Kontrolle	41,76 ± 4,99	44,06 ± 7,98	41,84 ± 5,42	34,90 ± 5,39
AICH	41,44 ± 1,72	46,20 ± 9,29	44,09 ± 8,80	35,67 ± 5,03
ARDS	39,37 ± 6,85	65,13 ± 15,71*°	64,60 ± 12,66*°	62,57 ± 6,27*°
ARDS+AICH	39,42 ± 2,37	62,70 ± 9,20*°	60,70 ± 7,18*°	58,78 ± 8,89*°

Tabelle 24: PaCO<sub>2</sub>-Werte in mmHg aller Gruppen zu den Messpunkten. \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>; ° p < 0,05 vs. Kontrolle

### 14.8 pH-Werte

Der arterielle pH-Wert (siehe Tabelle im Anhang), welcher in den Blutgasanalysen mitbestimmt wurde, lag in der Kontrollgruppe zu den vier Messpunkten zwischen  $7,36 \pm 0,07$  und  $7,42 \pm 0,08$ . In der AICH-Gruppe reichte die Bandbreite von  $7,31 \pm 0,10$  bis  $7,46 \pm 0,11$  und in der ARDS-Gruppe von  $7,17 \pm 0,09$  bis  $7,41 \pm 0,12$ . In der Kombinationsgruppe war der pH-Wert allgemein am weitesten im azidotischen Bereich mit Werten zwischen  $7,19 \pm 0,06$  und  $7,37 \pm 0,08$ .

## IV. DISKUSSION

Die vorliegende Studie zur Beurteilung der neuronalen Schädigung des Hippocampus bei ARDS, AICH oder einer Kombination von AICH und ARDS ist ein Teil einer Studie zum Effekt einer akuten, intrakraniellen Druckerhöhung auf die Funktion und Morphologie gesunder und vorgeschädigter Lungen. Ziel dieses Teils der Studie ist es, anhand von experimentell induziertem AICH und ARDS bzw. deren Kombination die verschiedenen Einflüsse auf den hypoxiesensiblen Hippocampus zu untersuchen. Dabei sind insbesondere eine Ischämie durch Hypoperfusion infolge eines ICP-Anstieges sowie eine Hypoxie von Interesse. Diese Beurteilung erfolgt durch eine sich an den Versuch anschließende neuropathologische Auswertung der durch Ölsäure und/oder intrakranielle Druckerhöhung hervorgerufenen neuronalen Schädigungen. Dabei lagen zwei Fragestellungen der Arbeit zugrunde: Zum Einen wurde untersucht, ob ein ARDS in Abwesenheit eines AICH zum Untergang von Neuronen des Hippocampus führt; zum Anderen sollte die Hypothese überprüft werden, dass die Kombination eines AICH und ARDS im Vergleich zum isolierten AICH und im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikant höheren Schädigung der Hippocampusneurone führt. Ein wichtiger Aspekt ist die am Tier ermittelten Ergebnisse auf die am Menschen durch ARDS und AICH hervorgerufene Folgen zu übertragen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dabei helfen die Auswirkungen eines AICH und eines ARDS bzw. deren Kombination auf die neurologischen Folgen von betroffenen Patienten und den Effekt durch „organ cross talk“ auf andere Organe besser zu verstehen und neue Therapieoptionen zu entwickeln.

### 15 Diskussion der Methoden

In den durchgeführten Versuchen wurde, wie bereits im Material- und Methodenteil erläutert, ein Ölsäuremodell (ARDS-Modell) sowie ein intrakranielles Druckmodell (AICH-Modell) verwendet, um die neuronale Auswirkung dieser Schädigungen auf den Hippocampus zu ermitteln. Hierfür wurden alle Tiere nach demselben Protokoll analgosediert und instrumentiert. Somit erhielt auch die Kontrollgruppe ein zerebrales Monitoring (ICP, PtiO<sub>2</sub>, Temperatur). Aufgrund des geringen Gehirnvolumens kam es wahrscheinlich auch in der Kontrollgruppe zu einer potenziellen Hirnschädigung. Anschließend erfolgte die Einteilung in vier Versuchsgruppen mit der Induktion eines isolierten AICH und eines isolierten ARDS sowie der Kombination der Schädigungen. Zudem

wurde der Versuchsablauf ohne Schädigungen an einer Kontrollgruppe durchgeführt. Danach wurden über einen Zeitraum von jeweils 240 min die entsprechenden Versuche durchgeführt und der daraus resultierende Schaden im Hippocampus anschließend beurteilt.

### **15.1 Tierexperimenteller Ansatz und methodische Limitationen**

Die Experimente wurden an weiblichen Schweinen mit einem Alter zwischen 4-6 Monaten durchgeführt. Es wurde eine Versuchsgruppengröße mit  $n=7$  gewählt, die eine Mindestgröße erfüllte und eine biometrische Interpretation der Ergebnisse noch ermöglichte. Dennoch ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Gruppengröße eingeschränkt. Aufgrund der ethischen Handlungsprinzipien und der Richtlinien für Tierversuche wurde jedoch auf größere Gruppen verzichtet.

Die Verwendung einer Ketamin-Midazolam-Analgosedierung erfolgte bewusst, da sie die Standardsedierung aller neurochirurgischen Patienten auf der anaesthesiologischen Intensivstation darstellt. Dabei wird das Ketamin als Analgetikum sowie als Anästhetikum eingesetzt. Die Vorteile dieser Substanz liegen in der Stimulation des Herzkreislaufsystems. Die bekannte neuroprotektive Wirkung muss jedoch kritisch gesehen werden, da sie mögliche Einflüsse auf den Hippocampus eventuell limitiert hat (Koerner und Brambrink 2006; Craven 2007).

Die initiale Beatmung der Tiere erfolgte lungenprotektiv und volumenkontrolliert mit einem niedrigem Tidalvolumen und einem PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O (Falke et al. 1972; Gattinoni et al. 2001; Wheeler und Bernard 2007). Darüberhinaus wurde für die Tiere eine physiologische Bauchlage gewählt. Eine Studie von Bickenbach et al. hat gezeigt, dass durch die Ventilation mit kleinen Tidalvolumina die Freisetzung von Zytokinen, im Vergleich zu großen Tidalvolumina, signifikant verringert wurde (Bickenbach et al. 2009). Daher könnten durch diese lungenprotektive Beatmung Interaktionen zwischen dem Gehirn und der Lunge minimiert bzw. unterbunden worden sein.

Die Versuchsdauer betrug bei allen Gruppen 240 min, sodass langfristig auftretende Interaktionen zwischen Gehirn und Lunge aufgrund des zeitlimitierenden Faktors eventuell nicht berücksichtigt wurden. Eine längere Versuchsdauer war allerdings aufgrund der Nutzung und Durchführung der Versuche in der Computertomographie der Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen nicht möglich.



## 15.2 Schädigungsmodell des ARDS und der AICH

Die Ausprägung sowie die Ursache einer Akuten Intrakraniellen Hypertension und des akuten Lungenversagens („Adult Respiratory Distress Syndrome“) sind in der Humanmedizin sehr vielfältig, sodass vergleichende Studien nur begrenzt möglich sind. Aus diesem Grund kann man auf reproduzierbare in-vivo-Tiermodelle nicht verzichten. Sie ermöglichen einerseits einen objektiven Vergleich und andererseits erlauben sie durch eine postmortale Entnahme des Hippocampus eine histopathologische Untersuchung. Ein weiterer Vorteil des Tiermodells ist die Möglichkeit der Kontrolle und Überwachung verschiedener Parameter vor, während und nach Induktion der Schädigung sowie eine zeitliche Steuerung.

### 15.2.1 AICH-Modell

Etablierte „*Acute Intracranial Hypertension*“-Modelle sind das „*Fluid Percussion*“-Modell, die induzierte intrakranielle Blutung sowie das „*Impact Acceleration*“-Modell (Pfenninger et al. 1989). In diesen Modellen ist es jedoch nicht möglich, den ICP manuell zu beeinflussen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie das Modell der intrakraniellen Druckerhöhung mittels Fogarty-Katheter zur Induktion des AICH verwendet (Takada et al. 1998; Contreras et al. 2003; Lopez-Aguilar et al. 2005). Die Verwendung dieses Modells ermöglichte eine gezielte Untersuchung der Einflüsse des intrakraniellen Druckes mit der Möglichkeit, den ICP manuell zu adaptieren.

Ein Nachteil des Ballonmodells liegt in der Art der Induktion des AICH, die die Akzelerations- und Dezelerationskomponente der primären Schädigung der Akuten Intrakraniellen Hypertension nur begrenzt berücksichtigen kann. Diese Komponenten rufen bei einem AICH fokale Schädigungen hervor, die jedoch in diesem Modell bereits durch die Platzierung des Ballons hervorgerufen werden. Durch den Ballon werden zudem auch Scherkräfte auf das Gehirn ausgeübt, die allerdings im Vergleich zu einem Trauma sehr viel geringer ausfallen und so weniger diffuse axonale Schädigungen hervorrufen. Klinische Zeichen dieser primären Schädigung sind Vigilanzstörung und Koma, die nicht kompressionsbedingt sind, aufgrund der Narkose bei den Versuchstieren nicht untersucht werden konnten (Stocker et al. 2000).

Das angewandte Ballonmodell ermöglicht neben der direkten Hirnschädigung auch eine sekundäre Schädigung, die über metabolisch-hämodynamische Prozesse zu einem weitverteilten Untergang von Neuronen, Gliazellen und Axonen führt (Gentry 1994; Park et

al. 2008). Dabei kommt es über verschiedene Mechanismen - insbesondere durch eine Hypoperfusion - zu einer zerebralen Ischämie mit der Folge eines ICP-Anstiegs und der Gefahr der Herniation (Graham et al. 1989). Im vorliegenden Modell wird bereits mit dem erhöhten ICP eine Ischämie induziert, die wiederum über Vasodilatation den ICP erhöht. Gleichzeitig finden jedoch auch die metabolischen Veränderungen in den geschädigten Neuronen statt. Durch ein AICH wird jedoch selten eine Blutung ausgelöst, so dass eine mögliche inflammatorische Reaktion im vorliegenden Modell nur eingeschränkt berücksichtigt ist.

Um die Schwankungsbreite der Schädigung möglichst gering zu halten und eine exakte Datenerhebung zu ermöglichen, wurde die vorbereitende Präparation und Induktion des AICH jeweils von derselben Person mit größter Sorgfalt durchgeführt. Insgesamt ist nicht auszuschließen, dass die verschiedenen AICH-Modelle die Lunge unterschiedlich beeinflussen.

### 15.2.2 Ölsäuremodell des ARDS

In dieser Studie wurde das Ölsäuremodell zur intravenösen Induktion eines ARDS verwendet. Dieses Modell entspricht keinen ätiologischen Ansätzen des ARDS und stellt nicht das komplette Bild des ARDS dar, es sind jedoch eine Vielzahl von physiologischen und pathologischen Gemeinsamkeiten dieses Modells mit dem ARDS zu finden (Schuster 1994). Sowohl bei dem Ölsäuremodell des ARDS als auch bei betroffenen Patienten kommt es zu einem nicht kardial-bedingtem Lungenödem, einer intravaskulären Stauung und Koagulation von Blut sowie endothelialen und epithelialen Zellnekrosen neben alveolären Blutungen. Diese Veränderungen treten im Ölsäuremodell diffus, insbesondere in den schwerkraftabhängigen Lungenabschnitten, auf und sind somit ähnlich der Schädigung bei einem ARDS. Weiterhin kommt es zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes, wobei die Entstehungsmechanismen unterschiedlich sein können. Durch die intravenöse Applikation der Ölsäure wird die Lungenschädigung indirekt induziert, wodurch bei der Entstehung auch inflammatorische Zellen beteiligt sind. Die Entwicklung des ARDS in diesem Modell ähnelt somit der bei Patienten, die oft mit Sepsis und Entzündungsvorgängen assoziiert wird (Pagnamenta et al. 2000).

Die durch diese Methode hervorgerufenen Änderungen der respiratorischen Mechanismen sowie des Gasaustausches am Schweinmodell sind mit den Veränderungen durch das „saline wash out“-Modell nicht komplett identisch (Luecke et al. 2006). Die Schädigung bei diesem Modell basiert nur auf einem Surfactantmangel (Auswaschung) und es kann durch

einmaliges „Blähen“ der Lungen eine nahezu normale Sauerstoffsättigung der Tiere wieder erreicht werden. Somit stellt das „saline wash out“-Modell ebenfalls keine ideale Simulation des ARDS dar. Aus diesem Grund ist der Vergleich mit anderen Studien, die das „saline wash out“ Modell zur Induktion des ARDS verwendet haben, begrenzt möglich.

Es wird angenommen, dass das Ölsäuremodell vor allem die frühe Phase des ARDS repräsentiert, in der es zu Interaktionen zwischen der Lunge und anderen Organen kommt. Die späteren Phasen des ARDS wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Ein Nachteil dieses Modelles liegt, genau wie beim AICH-Modell, im Fehlen von standardisierten Verfahrensabläufen zur Induktion der Schädigung. Zur Induktion des ARDS wurde aus diesem Grund der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient als Indikator für eine vollständige Entwicklung des ARDS genommen. Dabei galt ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient von  $< 200$  mmHg als vollständige Induktion des ARDS bei der der Versuch begonnen wurde (Bernard GR et al. 1994).

### 15.3 Histopathologische Auswertung

In diesem Teil der Arbeit wurden morphologische Änderungen der Schweinegehirne, verursacht durch die verschiedenen Schädigungsmodelle, untersucht. Diese histologische Untersuchung fand zwangsläufig nur nach Versuchsende ( $T_{240}$ ) statt. Änderungen der Tiere im Verhalten und im kognitiven Bereich konnten aufgrund des Versuchsaufbaus nicht durchgeführt werden.

Zur Untersuchung des neuronalen Zellschadens im Hippocampus waren einige vorbereitende Schritte nötig. Dazu gehören die Fixierung, Entnahme und Einbettung des Gehirns, einschließlich Schneiden und Färben. Diese Schritte können jedoch Artefakte erzeugen und dadurch zu falschen Schlussfolgerungen führen. Dabei haben schlecht fixierte histologische Schnitte „dark neurons“ oder „red neurons“ als typische Artefakte. Diese haben dunkle, geschrumpfte Zellkerne, die morphologisch hyperchromatischen Nervenzellkernen sehr ähnlich sehen. Hyperchromatische Nervenzellkerne werden im Endstadium der ischämischen Zellschädigung gefunden (Eke et al. 1990). Durch eine Fixierung des Gewebes mit Paraformaldehyd kann die Qualität der histologischen Präparate erheblich gebessert und so die Artefakte minimiert werden (Brown und Brierley 1968).

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden die Hirnschnitte mit der H.E.-Färbung, einer Standardfärbung der Histologie und Histopathologie, durchgeführt.

Der Zellstoffwechsel von neuronalen Zellen wird unter Energiemangel bzw. Hypoxie, welches z.B. bei einem AICH der Fall ist, auf anaerobe Glykolyse umgestellt. Das dadurch anfallende Laktat bewirkt eine Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich, welches eine Anfärbung mit Eosin ermöglicht. Dabei ist jedoch der Unterschied zwischen einer nekrotischen und einer apoptotischen Zelle nicht möglich. Außerdem ist der Untergang selektiver vulnerabler Nervenzellen im Hippocampus ein Prozess, der eine gewisse Zeit dauert (Kotapka et al. 1992). Aus diesem Grund sollten zur Erfassung des gesamten Ausmaßes der Schädigung die Tiere erst nach einiger Zeit (min. 48 Stunden) untersucht werden, was in dieser Studie nicht durchführbar war.

Studien von Tashlykov et al. und Kotapka et al. zeigten, dass bei einseitig induziertem, mildem AICH eine beidseitige, gleichmäßige Schädigung der Hippocampi in beiden Hemisphären auftritt (Kotapka et al. 1992; Tashlykov et al. 2007). Dies wurde bei der histopathologischen Auswertung der Gehirnschnitte berücksichtigt. Nach zweifach verblindet durchgeführter Untersuchung der Schnitte des rechten und linken Hippocampus fand die statistische Auswertung statt. In diese ging jeweils nur der schlechtere Wert aus dem Schädigungsscore des Hippocampus der rechten und linken Hemisphäre ein, da gemäß den genannten Studien jeweils beide Hippocampi gleichermaßen geschädigt sind.

Die Kriterien für den Zelluntergang werden in der Literatur unterschiedlich bewertet. So gehen Minamisawa et al. und Ito et al. davon aus, dass die in der H.E.-Färbung eosinophil gefärbten Neurone beschädigt, jedoch noch überlebensfähig sind (Ito et al. 1975; Minamisawa et al. 1990). Garcia et al. hingegen sehen genau wie Wyllie et al. die eosinophil gefärbten Zellen bereits als abgestorben an. In der vorliegenden Studie wurden neben dem Kriterium der Eosinophilie, die Kernpyknose und der Zerfall der Nissl-Schollen zur Definition des Zelluntergangs gewertet. Von diesen drei Kriterien mussten jeweils zwei Kriterien erfüllt sein, damit ein Neuron als geschädigt gewertet wurde. Durch die Kombination der Schädigungskriterien ist sicher von einem Untergang der Neuronen auszugehen, wenn sie erfüllt sind.

## **16 Diskussion der Ergebnisse**

### **16.1 Physiologische Variablen**

Während der Durchführung der Versuche wurde zu den vier definierten Messpunkten  $T_0 = 0$  min,  $T_{60} = 60$  min,  $T_{120} = 120$  min und  $T_{240} = 240$  min verschiedene Vitalparameter erhoben und dokumentiert. Des Weiteren wurden vor und im Verlauf des Versuchs neben

diesen Vitalparametern unter anderem die Hämodynamik sowie der ICP, der arterielle Sauerstoffpartialdruck, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck und der Gehirngewebssauerstoffpartialdruck bestimmt. Diese Messungen sind notwendig, um eventuelle Einflüsse der Parameter auf das Ausmaß des zerebralen Schadens zu erkennen und eine Vergleichbarkeit der Versuche zu schaffen. Vor Beginn des Versuchs erfolgte zudem die Bestimmung des Körpergewichts der Tiere.

### **16.1.1 Mittlerer arterieller Blutdruck**

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) war zu allen Messpunkten bei den verschiedenen Versuchsgruppen sehr konstant zwischen  $67,10 \pm 9,05$  mmHg und  $80,67 \pm 20,57$  mmHg. Alle Werte liegen somit im physiologischen Bereich ( $> 60$  mmHg) und haben keinen Einfluss auf die Versuchsergebnisse.

### **16.1.2 Herzfrequenz**

Die Herzfrequenzen der Kontroll- und AICH-Gruppe liegen konstant im physiologischen Bereich (siehe Tabelle im Anhang). In der AICH-Gruppe kommt es im Versuchsverlauf zu einem Anstieg der Herzfrequenz, welcher gegenüber dem  $T_0$ -Wert und der Kontrollgruppe jedoch nicht signifikant ist. Signifikante Anstiege ( $p < 0,05$ ) der Herzfrequenz sind jedoch in der ARDS-Gruppe und der ARDS+AICH-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten zu verzeichnen. Des Weiteren ist der Anstieg im Versuchsverlauf der ARDS+AICH-Gruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe und für den  $T_{60}$ - und  $T_{120}$ - Messpunkt auch gegenüber der ARDS-Gruppe. Bei gleichzeitig vermindertem Schlagvolumen (siehe Tabelle im Anhang) ist die erhöhte Herzfrequenz als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des erniedrigten HZV zu sehen. Die Herzfrequenz lag somit nicht konsequent im physiologischen Bereich, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist.

### **16.1.3 Arterieller pH-Wert**

Der arterielle pH-Wert hat bei der ARDS- und der Kombinationsgruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe (siehe Tabelle im Anhang). Der niedrigste Wert lag in diesen Gruppen bei  $7,19 \pm 0,06$ . In der AICH-Gruppe waren keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist aufgrund der dennoch recht stabilen pH-Werte unwahrscheinlich, jedoch nicht auszuschließen.

#### 16.1.4 Körpergewicht

Die Tiere der drei Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe zeigen hinsichtlich ihres Gewichtes keine signifikanten Unterschiede, die zu einer Beeinflussung des Versuchs hätten führen können. Das Durchschnittsgewicht der Tiere lag bei 61 kg mit einer Bandbreite von 52-65 kg.

#### 16.2 H.E.-Färbung

Die H.E.-Färbung des Hippocampus erfolgte bei allen Gruppen zur Beurteilung des neuronalen Schädigungsgrades. Bei diesen entstandenen neuronalen Läsionen handelt es sich um Zellnekrosen bzw. einer der Apoptose ähnlichen Zelluntergangsform, dem „*delayed neuronal death*“. In dieser Studie konzentriert sich die histologische Betrachtung ausschließlich auf die Hippocampusregion, da diese Region gegenüber hypoxischen Einflüssen und Hypoperfusion als selektiv vulnerabel gilt (Ito et al. 1975; Kirino 1982). Bei geringster Hypoxie sind bereits apoptotische Zellen nachzuweisen, auch wenn sonst im Gehirn noch keine Veränderungen zu finden sind (Yue et al. 1997). Die auftretende Nekrose ist in der H.E.-Färbung morphologisch gekennzeichnet durch den Zerfall der Nissl-Schollen, durch eosinophiles Zytoplasma und durch randständige bzw. pyknotische Zellkerne (Riede et al. 2004).

Die H.E.-Färbung wurde anhand dieser Kriterien des Zelluntergangs zur quantitativen Auswertung der Schwere der neuronalen Schädigung im Hippocampus herangezogen, welcher in die Regionen CA1/2, CA3/4 und den Gyrus dentatus unterteilt wurde. Dabei zeigte sich in allen Präparaten der Versuchsgruppen eine bilaterale Schädigung der Neurone, wobei die Befunde in den Versuchsgruppen unterschiedliche Ausmaße hatten. Zudem war in allen Gruppen die stärkste Schädigung der Hippocampusneurone in der CA1/2-Region zu finden.

Diese Befunde stimmen mit der Literatur überein, in der die CA1-Region des Hippocampus als Empfindlichste gegenüber Hypoxie und Ischämie gilt (Kirino und Sano 1984; Schmidt-Kastner und Freund 1991). Sehr empfindlich ist zudem auch die CA2-Region (Chen et al. 1996), die aus diesem Grund in der Auswertung der histologischen Präparate mit der CA1-Region zusammengefasst wurde. Ein weiterer Grund für die Zusammenfassung der Regionen ist die relativ geringe Größe der CA2-Region und die schwierige Abgrenzung zur CA1-Region trotz der deutlich geringeren Neuronengröße (Iwai et al. 2000).

Die CA3-Region und der Gyrus dentatus zeigen weniger Zellschäden durch Hypoxie als die CA1/2-Region, welches ebenfalls mit anderen Studien übereinstimmt (Kirino und Sano

1984; Schmidt-Kastner und Freund 1991). Die in der Literatur beschriebene, sehr viel sensitivere Reaktion der CA3-Region auf ein AICH im Vergleich zur CA1/2-Region konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden (Vallet und Charpiot 1994; Nawashiro et al. 1995; Cheung et al. 2001).

### 16.2.1 Hirngewebssauerstoffpartialdruck

Eine intrazerebrale, parenchymatös platzierte Messsonde ermöglichte die Erfassung eines auftretenden verminderten Sauerstoffpartialdrucks im Gehirngewebe durch Hypoxie oder einer Ischämie durch Hypoperfusion. Die gemessenen PtiO<sub>2</sub>-Werte hängen von der Beziehung der Messsonde zu den Kapillaren ab, da sowohl der Durchmesser des Gefäßes als auch die Diffusionsdistanz den Wert beeinflussen (Lubbers et al. 1994). Weiterhin können Mikrohämmorrhagien im Bereich der Messsonde die Messwerte beeinflussen (van den Brink et al. 1998). Aus diesem Grund wird eine Lagekontrolle der intrazerebralen Messeinheit im CCT empfohlen, um eine korrekte Lage der Messsonde in unbeschädigten Gehirnarealen zu gewährleisten (Lubbers et al. 1994). Durch dieses CCT konnte weiterhin sichergestellt werden, dass die Bestimmung der PtiO<sub>2</sub> nicht direkt in stark komprimierten Gehirnarealen erfolgte. Eine Studie von van den Brink et al. zeigte weiterhin, dass zwei gleichzeitig im Gehirn platzierte Katheter nicht unbedingt den gleichen Absolutwert angeben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Sättigungsschwankungen von beiden Kathetern gleichzeitig und in die gleiche Richtung angezeigt werden (van den Brink et al. 2000).

Zum Ausgangszeitpunkt lagen die PtiO<sub>2</sub>-Werte in allen Versuchsgruppen im physiologischen Bereich zwischen 20-40 mmHg. In der AICH-, ARDS- und ARDS+AICH-Gruppe kam es zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall der PtiO<sub>2</sub>-Werte in Bezug auf die Ausgangswerte dieser Gruppen und in Bezug auf die Kontrollgruppe. In der AICH- und Kombinationsgruppe war dieser Abfall stärker ausgeprägt als in der ARDS-Gruppe. Beeinflusst wird der PtiO<sub>2</sub>-Wert insbesondere durch den PaO<sub>2</sub>-Wert und den CBF (Maas et al. 1993; Hoffman 1999). Dies erklärt, über den Abfall des CBFs als Folge des ICP-Anstiegs und einer so entstehenden Ischämie, den starken Abfall der PtiO<sub>2</sub>-Werte in den Gruppen mit einem AICH.

Nach Valadka et al. tritt ab einem PtiO<sub>2</sub>-Wert von unter 15 mmHg eine Hypoxie auf (Valadka et al. 1998). Es ist jedoch zu beachten, dass in andere Studien dieser Grenzwert zwischen 5 und 20 mmHg angegeben wird (Kiening et al. 1996; van Santbrink et al. 1996; Sarrafzadeh et al. 1998; Menzel et al. 1999; Meixensberger et al. 2001). Verschiedene Studien zeigten, dass PtiO<sub>2</sub>-Werte von  $< 10$  mmHg für bereits 10-15 min zu einem schlechteren Outcome

führen (van den Brink et al. 2000; Meixensberger et al. 2001; Maloney-Wilensky et al. 2009). Den gleichen Effekt haben jedoch auch PtiO<sub>2</sub>-Werte von < 15 mmHg für 4 Stunden (van den Brink et al. 1998). In dieser Studie haben wir den Grenzwert bei < 15 mmHg entsprechend Valadka et al. gewählt. Die Versuchsdauer lag bei 4 Stunden. Nach Induktion der Schädigung waren die PtiO<sub>2</sub>-Werte in der ARDS-Gruppe am höchsten. Im Mittel lag dieser stets über 15 mmHg. In der AICH- und der Kombinationsgruppe hingegen kam es zu einem Abfall der PtiO<sub>2</sub>-Werte im Mittel auf 10 mmHg. Es wurde somit die gewählte PtiO<sub>2</sub>-Hypoxiegrenze nicht in allen Gruppen unterschritten.

### **16.3 Versuchsgruppen**

#### **16.3.1 Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe wurde durch das Setzen des intrakraniellen Bohrloches sowie der Platzierung des intrakraniellen Monitorings ebenfalls eine neuronale Schädigung verursacht. So wurde den anderen Versuchsgruppen gegenüber eine vergleichbare Situation geschaffen. In dieser Gruppe fand keine Lungenschädigung statt. Über die Versuchsdauer zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Messparameter. In der H.E.-Färbung präsentierte sich eine Schädigung der Neurone im Hippocampus mit einem Score von  $2,0 \pm 1,0$  in der CA1/2-Region, einem Score von  $1,14 \pm 0,69$  in der CA3/4-Region und von 0,29 mit einem Median von 0 (25%-Quartil 0, 75%-Quartil 0,5) im Gyrus dentatus. Diese sind am ehesten auf die intrakraniell platzierte Messeinheit zurückzuführen, die eine potenzielle Traumatisierung darstellt (Bild 15 b im Anhang). Im Rahmen der Anlage der intrakraniellen Messsonden kam es zu Schwankungen der ICP- und CPP-Werte, die sich jedoch stets im physiologischen Bereich befanden. Da die Kontrollgruppe allerdings als Referenzgruppe für die Beurteilung von signifikanten Unterschieden zur AICH-, ARDS- und AICH+ARDS-Gruppe genommen wurde und die Gruppen somit vergleichbar blieben.

Durch die Stabilität der verschiedenen Parameter in der Kontrollgruppe ohne induziertes AICH oder ARDS, jedoch unter sonst vergleichbaren Bedingungen, ist der vorliegende Versuchsaufbau zur Untersuchung der Veränderungen durch die Schädigungsmodelle geeignet.

#### **16.3.2 AICH-Gruppe**

Im „Acute Intracranial Hypertension“-Modell wurde zur Induktion des Traumas ein Fogarty-Katheter über ein intrakranielles Bohrloch intrazerebral positioniert und durch dosiertes



Aufblasen des Ballons der intrakranielle Druck dauerhaft auf  $> 30$  mmHg gesteigert (Takada et al. 1998; Contreras et al. 2003; Lopez-Aguilar et al. 2005). Als Folge kam es zu einem, im Vergleich zur Kontrollgruppe, verstärkten Zellschaden im Hippocampus, welcher am ehesten auf die intrakranielle Druckerhöhung mit folgender Hypoperfusion und Ischämie zurückzuführen ist. Der CPP, welcher ausschlaggebend für eine ausreichende zerebrale Perfusion ist, lag in der AICH-Gruppe unter der kritischen Grenze für eine neuronale Ischämie von 50-60 mmHg (Rosner et al. 1995; Foundation 2007). Die PtiO<sub>2</sub>-Werte zeigten einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall gegenüber der Kontrollgruppe und dem Ausgangswert der AICH-Gruppe. Zu den Messpunkten T<sub>60</sub>, T<sub>120</sub> und T<sub>240</sub> lagen die Werte jeweils unter 15 mmHg und somit im hypoxischen Bereich (Valadka et al. 1998). Im Hippocampus lag der neuronale Schädigungsscore in der CA1/2-Region bei  $2,14 \pm 1,21$ , in der CA3/4-Region bei  $1,29 \pm 1,25$  und im Gyrus dentatus bei 0,57 mit einem Median von 0 (25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1). Gleichzeitig kam es durch den sehr hohen ICP (zwischen 30 und 40 mmHg) zu einem verminderten zerebralen Perfusionsdruck, der im Versuchsverlauf im Mittel bei  $38,6 \pm 5,8$  mmHg lag (Chesnut et al. 1993; Stocker et al. 2000). In der Klinik treten dieser erhöhte ICP mit einem verminderten zerebralen Perfusionsdruck und damit einer Hypoxie bei 70% der Patienten mit schwerem AICH auf (Chesnut et al. 1993; Stahel et al. 2008).

Bezüglich des zusätzlichen Einflusses eines PEEP auf den ICP gibt es verschiedene Studienergebnisse. Während McGuire et al. keine Veränderung des ICP bei Variation des PEEP zwischen 5 und 15 cmH<sub>2</sub>O bei neurochirurgischen Patienten feststellten, fanden Cooper et al. und Videtta et al. einen deutlichen Anstieg des ICP ab einem PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O (Matthews et al. 1995; McGuire et al. 1997; Videtta et al. 2002). Der in der vorliegenden Studie verwendete PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O sollte nach dieser Studienlage keinen Einfluss auf die Versuchsergebnisse haben.

Die hohe Vulnerabilität gegenüber Hypoxie bzw. Ischämie des Hippocampus ist gut bekannt (Ito et al. 1975; Kirino 1982; Raghupathi 2004; Tashlykov et al. 2007). Auch von Raghupathi und Jorge et al. wurde diese Art der Schädigung beschrieben, die einen Zellverlust von Hippocampusneuronen nach AICH feststellen (Raghupathi 2004; Jorge et al. 2006). Unterschiedlich sind jedoch die Angaben zu der Dauer zwischen der Induktion eines AICH und des zu erkennenden Zellunterganges im Hippocampus. Diese variieren zwischen wenigen Stunden (Dietrich et al. 1994; Riede et al. 2004), einem halben Tag und bis zu drei Tagen nach einem Trauma (Kotapka et al. 1992; Tashlykov et al. 2007). Unter Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Meinungen sollte es in der vorliegenden Studie bereits zu einer ausreichenden Schädigung der Neurone gekommen sein. Eine

möglicherweise sehr viel stärker hervorgerufene Veränderung der Neurone des Hippocampus durch die Versuchsmodelle kann aufgrund der begrenzten Versuchsdauer jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Mechanismus der Zellschädigung ist die verzögert oder chronisch ablaufende neuronale Degeneration, die im Zeitverlauf zu einer Zunahme eines bestehenden Zellschadens führt (Dietrich et al. 1994; Colicos et al. 1996). Dies konnte in der vorliegenden Studie durch eine Versuchsdauer von 240 Minuten nicht berücksichtigt werden. Bei dieser Form der Degeneration der Neurone wird davon ausgegangen, dass der Zelluntergang durch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat auch auf ischämisch nicht geschädigte Zellen ausgebreitet wird. Dies geschieht durch die Bindung der Exzitotoxine (Glutamat) im Extrazellulärraum an verschiedene physiologisch vorhandene Rezeptoren (Barks et al. 1988; Farber 1990). Diese Hypothese wird durch die Verteilung der Glutamatrezeptoren im Hippocampus unterstützt, die mit den Regionen, die durch Hypoxie und Ischämie geschädigt werden, übereinstimmt (McDonald und Johnston 1990). Zudem kommt es nach einem AICH bzw. der damit verbundenen Ischämie zu einem starken Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration bis in toxische Bereiche (Kirino 2000). Nicht nur für die verspätete Zelldegeneration sondern auch für die akute Schädigung spielt Glutamat eine entscheidende Rolle. Die Zellen der CA1-Region des Hippocampus werden direkt durch Glutamat induzierte Exzitotoxizität oder globale Hypoxie geschädigt (Lowenstein et al. 1992).

Ob es sich bei dem Zelluntergang der Neuronen um Nekrose (Kirino 2000) oder Apoptose (McCarthy 2003; Raghupathi 2004; Tashlykov et al. 2007) handelt, steht zum aktuellen Stand der Forschung nicht fest. Raghupathi hat diesbezüglich eine Hypothese aufgestellt, dass sowohl Apoptose als auch Nekrose bei neuronaler Degeneration nebeneinander innerhalb einer neuronalen Zelle zu finden sind. Eine weitere Hypothese gibt die Traumastärke als ausschlaggebend für den Ablauf der Apoptose oder Nekrose an (Raghupathi 2004).

### 16.3.3 ARDS-Gruppe

Das „*Adult Respiratory Distress Syndrom*“ wurde bei den Schweinen durch intravenöse Applikation von Ölsäure induziert. Diese experimentelle Lungenschädigung hat eine Vielzahl von physiologischen und pathologischen Gemeinsamkeiten mit dem ARDS (Schuster 1994). Der  $P_{tiO_2}$ -Wert zeigte einen signifikanten Rückgang gegenüber  $T_0$  und der Kontrollgruppe. Die Werte lagen jedoch meist über 15 mmHg und somit über der Hypoxiegrenze (Valadka

et al. 1998). Im Vergleich zu der AICH- und der Kombinationsgruppe, in denen die  $P_{tiO_2}$ -Werte unter 15 mmHg lagen, ist die Hypoxie geringer ausgeprägt. In der neuronalen Schädigung zeigt sich jedoch in der ARDS-Gruppe ( $2,57 \pm 0,98$ ) eine ausgeprägtere Schädigung als in der AICH-Gruppe ( $2,14 \pm 1,21$ ). Der neuronale Schaden in der ARDS-Gruppe zeigt gegenüber dem der AICH-Gruppe keinen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Unterschied im Vergleich zur Kombinationsgruppe. Es ist daher davon auszugehen, dass extrazerebrale Faktoren die Hippocampusneurone bei einem ARDS beeinflussen. Eine Immunantwort, die von der ARDS-geschädigten Lunge ausgeht bzw. eine allgemein inflammatorische Reaktion, werden als Ursache angesehen (Dinkel et al. 2004; Raabe et al. 2005).

In einer Studie von Fries et al. wurde der Effekt von unterschiedlich induzierter Hypoxämie auf den Hippocampus untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die durch ein ARDS-Modell verursachte Hypoxie zu Schäden in der CA1- und CA2-Region führte, wohingegen eine Hypoxämie durch einen verminderten Sauerstoffanteil ( $FiO_2$ ) in der Inspirationsluft bei der Ventilation keine neuronalen Schäden im Hippocampus verursacht (Fries et al. 2005). Dieser Effekt des ARDS konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Der Schädigungsscore der CA1/2-Region zeigte in der H.E.-Färbung mit einem Wert von  $2,57 \pm 0,98$  keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Bei bereits bestehender intrazerebraler Schädigung durch die intrazerebralen Messsonden sind mögliche neuronale Schäden durch ein ARDS eventuell nicht ausschlaggebend genug, um signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe zu erzielen. In der Studie von Fries et al. kam es jedoch zu „dark neurons“ bzw. „red neurons“, welche Artefakte durch die Fixierung der Gewebsschnitte darstellen. Diese sehen den morphologisch hyperchromatischen Nervenzellkernen einer hypoxischen Zellschädigung sehr ähnlich. Aus diesem Grund ist der Effekt des isolierten ARDS auf den Hippocampus in der Studie von Fries et al. in Frage zu stellen. Weiterhin fallen im Vergleich der beiden Studien diverse Unterschiede auf, die sowohl in der Definition des ARDS, in der Lagerung der Versuchstiere als auch in der Versuchslänge zu finden sind. In der vorliegenden Studie wurde das Modell des ARDS als komplett induziert angesehen, sobald der  $PaO_2/FiO_2$ -Quotient für 60 min weniger als 200 mmHg betrug, entsprechend den Kriterien der „American-European Consensus Conference on ARDS“ (Bernard GR et al. 1994). Fries et al. hingegen wählten mit einem  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten von weniger als 100 mmHg über 60 min als Maß für eine komplette Induktion des ARDS einen sehr viel niedrigeren Wert. Im Versuchsverlauf lag so der mittlere  $PaO_2/FiO_2$ -Quotient in der Studie von Fries et al. bei  $60,4 \pm 7,1$  mmHg, wohingegen dieser Quotient in der vorliegenden Studie mit einem Wert von  $150,64 \pm 91,24$  mmHg zum

Zeitpunkt  $T_{60}$ ,  $171,40 \pm 23,24$  mmHg bei  $T_{120}$  und zum Zeitpunkt  $T_{240}$  mit  $149,80 \pm 98,03$  mmHg dauerhaft deutlich höher lag. Bezüglich der Ventilation zeigten sich in der protektiven Durchführung keine Unterschiede zwischen den beiden Studien ( $V_t$  8-10 ml/kg KG, PEEP 5 cm  $H_2O$ , I:E-Verhältnis 1:2 und  $FiO_2$  1,0). In der vorliegenden Studie wurden die Schweine im Versuchsverlauf allerdings in Bauchlage gelagert, welches im Vergleich zur Rückenlagerung im Versuch von Fries et al. einen positiven Effekt auf die Oxygenierung hat. Dieser Effekt der Bauchlagerung konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Gattinoni et al. 2001; Beuret et al. 2002; Engelmann 2005).

Ein weiterer entscheidender Unterschied besteht in der Versuchsdauer, die in dieser Studie vier Stunden und in der Studie von Fries et al. zwölf Stunden betrug. Dies wirkt sich insbesondere auf den Untergang der Neurone im Hippocampus aus. In der Literatur ist eine hypoxische bzw. ischämische Schädigung des ZNS histomorphologisch frühestens nach 4-6 Stunden, gewöhnlich nach 12-18 Stunden zu erkennen (Riede et al. 2004), sodass in der vorliegenden Studie langfristige Änderungen durch den zeitlimitierenden Faktor nicht berücksichtigt werden konnten.

Deutliche Unterschiede zeigen sich zudem auch in der histopathologischen Auswertung der Gehirnschnitte. Bei einer Schnittdicke der Präparate von 1  $\mu m$  in dieser Studie sind die Schnitte sehr viel dünner als die der Studie von Fries et al mit einer Dicke von 4  $\mu m$ . Zudem unterscheiden sich die Kriterien für den Zelluntergang zwischen den beiden Studien.

Die aufgeführten Unterschiede zwischen den beiden Studien zeigen insgesamt einen schonenderen Versuchsaufbau dieser Studie im Vergleich zur Studie von Fries et al.. Die durch ein isoliertes ARDS hervorgerufene Schädigung der Neurone im Hippocampus in der Studie von Fries et al. kann aus diesem Grund zum Teil auch auf den aggressiveren Versuchsaufbau zurückgeführt werden. Diese Hypothese wird von einer Studie von Rosenthal et al. unterstützt, die den Einfluss des  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten auf den Hirngewebssauerstoffpartialdruck ( $P_{tiO_2}$ ) an Patienten mit AICH untersucht hat (Rosenthal et al. 2008). Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem höheren  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten bei Steigerung der  $FiO_2$  vom Ausgangswert auf 1,0 auch eine höhere Sauerstoffgewebesättigung des Gehirns erreichen als Patienten mit einem niedrigeren  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten. Dieser niedrige  $PaO_2/FiO_2$ -Quotient als auch die Rückenlagerung der Tiere führte zu einer sehr viel schlechteren Oxygenierung der Schweine als in der vorliegenden Studie. Die deutlich längere Versuchsdauer von zwölf Stunden ermöglichte zudem die Entstehung einer möglichen, im ausgedehnterem Schädigungsprozess entstandenen, Veränderung der Neurone im Hippocampus. Diese vermehrte Schädigung

der Neurone des Hippocampus wurde zudem von der Schnittdicke der Präparate von 4  $\mu\text{m}$  unterstützt, welche zu einer sehr viel höheren Dichte der geschädigten Neurone in den jeweiligen Schnitten des Hippocampus führt.

Es muss allerdings auch betrachtet werden, dass Fries et al. in ihrer Studie unterschiedliche Einflüsse der durch ARDS und verminderten  $\text{FiO}_2$  hervorgerufenen Hypoxämie gezeigt haben. Ein Grund für diese hippocampale Schädigung in der Versuchsgruppe mit ARDS könnte in der inflammatorischen Reaktion gesehen werden. Auch hier ist die deutlich längere Versuchsdauer der Studie von Fries et al. zu berücksichtigen, da dies der inflammatorischen Reaktion sehr viel mehr Zeit und die Möglichkeit zur Ausbreitung lässt. Es ist bekannt, dass Inflammation zu einem neurologischen Schaden vor allem im Hippocampus beiträgt (Dinkel et al. 2004). Des Weiteren konnten Francis et al. zeigen, dass es durch Organdysfunktionen zu einer inflammatorischen Reaktion im Gehirn kommt (Francis et al. 2004). So führt ein ARDS zu einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokinen. Zudem präsentierten Lou et al., dass sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Blut-Lungen-Schranke bei pathophysiologischen Veränderungen durchlässiger wird, was die Kommunikation der Lunge mit dem Gehirn fördert (Lou et al. 1997). Diese Studienergebnisse sind eine mögliche Erklärung für das Auftreten der Schädigung im ARDS-Modell in der Studie von Fries et al..

#### 16.3.4 ARDS+AICH-Gruppe

Die Kombination eines ARDS und AICH ist eine häufige Folge des zunächst isolierten AICH. Bei 20-25% der Patienten mit AICH kommt es im Krankheitsverlauf zum Auftreten eines ALI/ARDS (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003). Diese Kombination von Schädigungen verschlechtert das neurologische Outcome signifikant und lässt die Mortalität um das Zweifache im Vergleich zum alleinigen AICH ansteigen (Bratton und Davis 1997; Holland et al. 2003). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere eines AICH und der Entwicklung eines ALI konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Holland et al. 2003).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Induktion der Schädigung für die Kombination des AICH und ARDS entsprechend den Modellen des isolierten AICH und ARDS. Dabei wurde das AICH induziert, sobald das ARDS stabil war.

Durch die Kombination der Schädigungen kam es zu einem Abfall der  $\text{PtiO}_2$ -Werte auf im Mittel 10 mmHg ( $T_{60} 10,9 \pm 5,8$ ,  $T_{120} 10,8 \pm 5,4$  und  $T_{240} 7,3 \pm 2,1$ ) und damit zu einer Hypoxie im gesamten Versuchsverlauf. Die Werte zum Messpunkt  $T_{60}$  und  $T_{240}$  waren signifikant ( $p <$

0,05) verringert gegenüber denen der ARDS-Gruppe. Weiterhin führte die Kombination der Schäden zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,05$ ) des Untergangs von Neuronen in der CA1/2-Region des Hippocampus im Vergleich zur Kontrollgruppe und der isolierten AICH-Gruppe. Der Schädigungsscore lag in der H.E.-Färbung in dieser Gruppe bei  $3,43 \pm 0,53$ . Für die CA3/4-Region betrug dieser  $2,71 \pm 1,11$  und für den Gyrus dentatus 0,57 (Median 0, 25%-Quartil 0, 75%-Quartil 1,00), was keine signifikanten Unterschiede darstellte.

Als Ursache für den signifikanten Unterschied in der hippocampalen Schädigung der CA1/2-Region kann eine mögliche synergetische Wirkung des AICH und ARDS angesehen werden. Die mögliche synergetische Wirkung des ARDS und AICH wurde von Lopez Aguilar et al. näher betrachtet. In einer Studie zum Einfluss eines schweren AICH auf die pulmonale Empfindlichkeit gegenüber mechanischem oder ischämischem Stress konnte gezeigt werden, dass durch eine massive Gehirnschädigung die Vulnerabilität der Lunge gegenüber folgendem Stress erhöht wird (Lopez-Aguilar et al. 2005). Dabei wird angenommen, dass die erhöhte Vulnerabilität durch biologische Mechanismen zustande kommt (Lopez-Aguilar et al. 2005). Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde bei der Studie von Lopez-Aguilar et al. bei der Beatmung kein PEEP verwendet, die Tidalvolumina der beiden Studien stimmen jedoch mit maximal 10 ml/kg KG überein. Die Induktion des schweren AICH wurde von Lopez-Aguilar et al. ebenfalls mit einem Fogarty-Katheter induziert, wobei der ICP mit einem Wert von über 150 mmHg deutlich höher lag.

Einen Einfluss auf die peripheren Organe durch das geschädigte Gehirn wird auch in der Transplantationsmedizin untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten die ein Organ eines hirntoten Patienten erhielten ein schlechteres Outcome hatten gegenüber Empfängern von Lebendspendern (Bouma et al. 2009; Catania et al. 2009). Die Ursache wird in einer Induktion des Immunsystems durch den Hirntod gesehen, die zu einer endothelialen Dysfunktion und der Freisetzung von Zytokinen (u.a. IL-6, -8 und -10) und so zu einer Veränderung in den peripheren Organen führt (Bouma et al. 2009; Catania et al. 2009). Aufgrund dieser Studienlage wurde in der vorliegenden Arbeit auf einen Hirntod verzichtet, der einen massiven Einfluss auf die Versuchsergebnisse gehabt hätte.

Die erhöhte Vulnerabilität der hippocampalen CA1/2-Region gegenüber einem sekundären ischämischen Ereignis nach AICH haben Jenkins et al. und Chesnut et al. in Studien gezeigt (Jenkins et al. 1989; Chesnut et al. 1993). Dies konnte auch von Bramlett et al. nachgewiesen werden. Sie zeigten, dass durch eine Hypoxie bei bestehendem AICH ein signifikanter Anstieg der histopathologischen Schäden in der CA1/2-Region des Hippocampus im Vergleich zum alleinigen AICH hervorgerufen wird (Bramlett et al. 1999).

Der extrazelluläre Glutamatspiegel im Hippocampus, der nach Kombination von AICH mit Hypoxie länger erhöht bleibt als bei alleinigem AICH, könnte dies erklären (Kato et al. 1997). Für diese Erklärung spricht auch, dass die Verteilung der Glutamatrezeptoren mit den durch Ischämie und Hypoxie verstärkt geschädigten Arealen übereinstimmt (McDonald und Johnston 1990).

Bei Entstehung synergetischer Schädigungsmechanismen der Hippocampusneurone wird eine inflammatorische Reaktion, die sowohl von der Lunge als auch vom Gehirn ausgeht, angenommen. Diese gegenseitige Beeinflussung der Lunge und des Gehirns wird durch einige identische biochemische Mediatoren der Inflammation beider Organe ermöglicht. Diese werden in den Blutstrom freigesetzt und in einiger Entfernung durch die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren wahrgenommen (Masek et al. 2003). Bei einem AICH gehen die inflammatorischen Mediatoren des Gehirns vor allem von der Mikroglia und den Astrozyten aus. Die durch pathologische Ereignisse erhöhte Permeabilität sowohl der Blut-Hirn-Schranke als auch der Blut-Lungen-Schranke ermöglicht den Übertritt der Mediatoren in die Peripherie und die Schädigung der Lunge (Lou et al. 1997; Morganti-Kossmann et al. 2002; Habgood et al. 2007). Zudem scheint die Infiltration von aktivierten Neutrophilen in die Lunge bei der Entstehung eines ARDS von entscheidender Bedeutung zu sein (Yildirim et al. 2004). Die Hypothese der inflammatorischen Reaktion wird durch eine Studie von Yan et al. auf molekularer Ebene unterstützt. Demnach wird der Nrf2-ARE-Signalweg, welcher essenziell für den Schutz vor Inflammation und oxidativem Stress ist, in der Lunge nach einem AICH aktiviert, um diese vor den inflammatorischen Mediatoren zu schützen (Yan et al. 2008). Auf der anderen Seite gibt es ebenfalls eine Immunantwort, die von der ARDS-geschädigten Lunge ausgeht und zu einer Schädigung des Hippocampus führt (Raabe et al. 2005). Dabei ist bereits eine inflammatorische Reaktion per se schädigend für die Hippocampusneurone (Dinkel et al. 2004). Utagawa et al. haben diesbezüglich eine hohe Empfindlichkeit des traumatisierten Gehirns gegenüber erhöhten, peripher entstandenen IL-1 $\beta$ -Plasmaspiegeln nachgewiesen. Diese hält bis zu 24 Stunden nach dem Trauma an und führt zum Untergang von Neuronen (Utagawa et al. 2008).

Wird in der Klinik bei bestehendem AICH und erhöhtem ICP versucht den CPP zur besseren Gehirnperfusion auf > 60-65 mmHg zu heben, kann durch diese Maßnahme ein ARDS entstehen (Contant et al. 2001; Bratton et al. 2007). In der vorliegenden Studie ist mit einem mittleren CPP-Wert von  $38,3 \pm 3,1$  mmHg in der Kombinationsgruppe die Verstärkung des ARDS und eine dadurch hervorgerufene Verschlechterung der Oxygenierung auszuschließen. Der mittlere CPP in der Kombinationsgruppe stimmt mit dem

CPP-Wert der AICH-Gruppe (Mittelwert  $38,6 \pm 5,8$  mmHg) annähernd überein. Dies lässt auf eine vergleichbare Sauerstoffversorgung in beiden Versuchsgruppen schließen. Mit einem mittleren Perfusionsdruck von ca. 38 mmHg ist die kritische Grenze für eine Ischämie, die bei 50-60mmHg liegt, in beiden Gruppen deutlich unterschritten (Rosner et al. 1995; Foundation 2007). In der Kombinationsgruppe waren die Schäden der Neurone des Hippocampus dennoch signifikant höher als in der AICH-Gruppe. Dies deutet daraufhin, dass es zu einem „organ cross talk“ kommt, welcher vermutlich über Mechanismen in der Lunge zu der entsprechend stärkeren Schädigung des Hippocampus in der Kombinationsgruppe führt. Aufgrund der verringerten  $P_{tiO_2}$ -Werte in der Kombinationsgruppe ist eine Hypoxie am ehesten als Ursache zu sehen.

#### 16.4 Klinische Aspekte für den Menschen

Eine Akute Intrakranielle Hypertension und ein ARDS sowie deren Kombination führen meist zu einer bleibenden Schädigung der betroffenen Patienten. Dabei ist das ARDS die häufigste, nicht-neurologische Organschädigung infolge eines AICH (Zygun et al. 2005). Bei 70% der Patienten, die ein ARDS überleben, kommt es zu neurologischen Beeinträchtigungen sowie zu kurz- oder langzeitiger Gehirnschädigung (Hopkins et al. 2005). Dazu gehören sowohl die verminderte Funktion von Gedächtnis, Sprache und Kognition als auch emotionale Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen (McCarthy 2003; Hopkins et al. 2005; Tashlykov et al. 2007). Diese neuropsychiatrischen Probleme verzögern die Rückkehr der betroffenen Patienten in den Beruf um Monate oder sogar dauerhaft (Hopkins et al. 1999; Herridge et al. 2003). Die Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion ist dabei mit einem hypoxischen Schaden des Hippocampus assoziiert (Hopkins et al. 1995; Manns et al. 2003). Volpe et al. konnte in einer Studie mit Ratten zeigen, dass speziell der Verlust von Neuronen in der CA1-Region signifikant mit der Gedächtnisfunktion korreliert (Volpe et al. 1992).

In einer Studie haben Tashlykov et al. gezeigt, dass bereits milde AICH zu neurologischen Defiziten führen können (Tashlykov et al. 2007). Den Einfluss von Akuter Intrakranieller Hypertension speziell auf den Hippocampus haben u.a. Jorge et al. näher untersucht. Dabei zeigte sich, dass abhängig von der Stärke des AICH das Hippocampusvolumen abnimmt. Bei schwerem AICH war das Volumen des Hippocampus nach dem Trauma geringer als bei mildem AICH (Jorge et al. 2006).

In der vorliegenden Studie konnte der Effekt des ARDS und der Kombination des ARDS mit einem AICH gezeigt werden. Das isolierte ARDS hat bereits einen negativen Effekt auf das



Gehirn. Durch die synergetische Wirkung in der Kombination mit dem erhöhten intrakraniellen Druck bei einem AICH entstehen bei einem Kombinationstrauma stärkere neuronale Schäden im Hippocampus. Diese gravierenden, zum Teil bleibenden Beeinträchtigungen der Patienten infolge eines ARDS und AICH sollen in Zukunft durch gezielte Therapien vermieden werden. Für eine adäquate Therapie sind experimentelle Forschungen der bisher noch unbekannteren Zusammenhänge nötig. Insbesondere die Mechanismen, die zu einer signifikant gesteigerten Schädigung des Hippocampus bei Kombination eines ARDS und AICH auftreten, müssen noch weiter erforscht werden. Dies ermöglicht eventuell in der Zukunft eine gezielte Blockierung der Inflammation, die zu einer Zunahme des Traumas führen.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen eines „*Acute Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS), einer Akuten Intrakraniellen Hypertension/„*Acute Intracranial Hypertension*“ (AICH) und deren Kombination auf die neuronale Integrität des Hippocampus im Tiermodell untersucht. Beurteilt wurden die Neurone der CA1/2-Region des Hippocampus, die besonders empfindlich gegenüber Hypoxie und Hypoperfusion reagieren (Ito et al. 1975; Kirino 1982; Chen HH und Liu 1996; Chen J et al. 1996). Im Rahmen von ARDS und AICH kommt es neben einer hohen Mortalität (30-60%) (Kampfl et al. 1998; McIntyre et al. 2000; Suchyta et al. 2003) zu einer Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion und Verhaltensstörungen (Hopkins et al. 1995; Manns et al. 2003). Diese werden insbesondere durch hypoxische Schäden der CA1/2-Region des Hippocampus bestimmt (Rempel-Clower et al. 1996). Die Interaktion der Traumata und eine mögliche Potenzierung der neuronalen Schäden stehen im Fokus dieser Arbeit.

Es wurden vier Versuchsgruppen mit jeweils sieben Tieren untersucht: Kontrollgruppe, AICH, ARDS sowie eine Kombination aus ARDS und AICH. Das ARDS wurde durch eine intravenöse Applikation von Ölsäure induziert, die intrakranielle Druckerhöhung mittels intrazerebral platziertem Fogarty-Katheter und die Kombinationsschädigung erfolgte durch die Induktion des AICH bei gleichzeitiger Induktion eines ARDS. Nach einer Versuchsdauer von 240 min erfolgte die histomorphologische Untersuchung der Hippocampi im Hinblick auf das Ausmaß der neuronalen Schädigung. In der HE-Färbung wurden anhand eines durch einen Neuropathologen festgelegten Scores die geschädigten Neurone pro Hippocampusregion bestimmt. Die Beurteilung der Neurone erfolgte anhand der Schrumpfung der Zellen (trianguläre Form), der Kernpygnose und einer eosinophilen Degeneration. Dabei kam es je nach Ausmaß der aufgetretenen Hypoxie und des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) zu einer unterschiedlich starken Schädigung.

In der hypoxie- und ischämiesensiblen CA1/2-Region des Hippocampus zeigte sich in allen Gruppen die stärkste neuronale Schädigung. Die Hypothese einer signifikant ( $p < 0,05$ ) stärkeren Schädigung dieser Hippocampusregion durch ein Kombinationstrauma im Vergleich zum isolierten AICH und als in der Kontrollgruppe, konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Hypothese einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) neuronalen Schädigung in der CA1/2-Region durch ein alleiniges ARDS, welches eine Studie von Fries et al. gezeigt hatte, konnte jedoch nicht bestätigt werden (Fries et al. 2005).

Weiterhin wurde im Versuchsverlauf ein Abfall des Hirngewebs-sauerstoffpartialdrucks ( $P_{tiO_2}$ ) unter den hypoxischen Grenzwert von 15 mmHg (Valadka et al. 1998) in der AICH- und der Kombinationsgruppe registriert. Der nachgewiesene synergistische Effekt des AICH und ARDS auf die neuronale Schädigung in der hippocampalen CA1/2-Region ist am Ehesten im Rahmen eines sogenannten „*organ cross talk*“ zu erklären. Dies umfasst durch Traumata entstandene inflammatorische Reaktionen sowohl der Lunge als auch des Gehirns, die durch einige identische biochemische Mediatoren der Organe die gegenseitige Beeinflussung ermöglicht. Es ist bekannt, dass eine derartige Inflammation zu einem neurologischen Schaden vor allem im Hippocampus beiträgt (Dinkel et al. 2004).

Die Verhinderung der Interaktion der Traumata und die Schädigung der Hippocampusneurone ist ein wichtiger weiterer Forschungsansatz zur Prävention bzw. Therapie der Folgen von ARDS und AICH.

## VI. ANHANG

**Tabelle 25: Verbrauchsmaterialien der Versuche**

	Handelsname	Hersteller
PICCO-Katheter	PICCO-Katheter Pulsioath z.B. PV 2014 L16	PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland
VOLEF-Katheter	PV2047 VoLEF	PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland
ZVK		
Schleuse		
Spiegelbergsonde zur IAP- und ITP-Messung	HDM 13.3	Spiegelberg
Sauerstoffmesssonde	Brain Oxygen Catheter-Micro-Probe	Licox®, Integra, Kiel, Deutschland
Temperatur- und ICP-Messsonde	Camino®, Intrakranialer Drucküberwachungskatheter mit LICOX® IMC Schraubadapterstutzen	Integra Neuroscience, Plainsboro, New Jersey, USA
Fogarty-Katheter	Fogarty-Katheter, 43 ml, 8/22F, Länge 80 cm	Edwards Lifesciences Germany GmbH, Unterschleissheim, Deutschland
Ölsäure	Ölsäure	Riedel-de Haen, Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, Seelze, Deutschland
Tubus	Tubus Portex 6,5	Portex, Deutschland
Cutter	Erbotom ACC 430	Erbe
Perfusor Leitung		
Combi-Stopper		

---

Perfusor-Einmalspritze 50 ml
Venenverweilkanüle 14 G
Atemfilter
Mulltupfer

---

**Tabelle 25: Verbrauchsmaterialien der Versuche**

**Tabelle 26: Verwendete Geräte bei den Versuchen**

	<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>
Beatmungsgerät	Servo Ventilator 300 Argus	Siemens-Elema AB, Schweden
Blutgasanalysegerät Radiometer	ABL 700 Series	Radiometer Copenhagen, Brønshøj, Dänemark
Datenerfassung	Modular Intensive Care Data Acquisition System (MIDAS)	Kooperationsentwicklung der Abteilung Anästhesiologie Göttingen/ Dr.P.Herrmann und dem Institut für Biomedizinische Technik Hochschule Mannheim/ Dr.X.P.Nguyen
Pulsion System	PiCCO Plus	Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland
Neuromonitoring	Licox <sup>®</sup> -Monitoring	Integra Neuroscience, Ratingen GmbH, Kiel Mielkendorf, Deutschland
CT	GE LightSpeed VCT	General Electrics
Fiberoptik		
Ambubeutel		
Kreiselpumpe	Polystan	
CT Ventilator		
OP Ventilator	AV 1	Dräger
Druckaufnehmer		
Laptop	X 20	Samsung
Monitor	DATEX Ohmeda S/5	General Electrics
Perfusor	Perfusor Secura FT, Modell 600	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

**Tabelle 26: Verwendete Geräte bei den Versuchen**

## 16.5 Herstellung von Lösungen für Perfusion und histologische Bearbeitung

### 16.5.1 PBS-Herstellung

Herstellung von 1 Liter PBS:

9,55g PBS (PBS Dulbecco L182-50 Biochrom pH 7,4) in 1 Liter Aqua destillata lösen.

### 16.5.2 Paraformaldehyd (PFA)-Herstellung

Herstellung von 1 Liter PFA:

80g PFA (PFA, Merk, Best. Nr.: 104005 1000) mit 1 Liter PBS auffüllen und bis max. 70° C abgedeckt erwärmen. Nachdem sich das PFA vollständig gelöst hat, mit einem weiteren Liter PBS auffüllen. Anschließend filtrieren.

**Tabelle 27: Absteigende Alkoholreihe zur Entparaffinierung und Wässerung**

Substanz	Zeit	Wiederholung
Xylol	5 min	3
Isoxylol	1 min	1
100%iger Alkohol	4 min	2
90%iger Alkohol	3 min	1
70%iger Alkohol	3 min	1
50%iger Alkohol	3 min	1
Aqua dest	5 sek	1

**Tabelle 27: Absteigende Alkoholreihe zur Entparaffinierung und Wässerung**

**Tabelle 28: Aufsteigende Alkoholreihe**

Substanz	Zeit	Wiederholung
50%iger Alkohol	3 sek	1
70%iger Alkohol	3 sek	1
90%iger Alkohol	3 sek	1
100%iger Alkohol	3-5 min	2
Isoxytol	3 min	1
Xylol	3 min	3
Eindeckeln der Schnitte mit Eukitt		

**Tabelle 28: Aufsteigende Alkoholreihe****Tabelle 29: Färbeprotokoll der HE-Färbung**

Substanz	Zeit	Wiederholung
Absteigende Alkoholreihe	Siehe Tabelle	
Hämatoxylin	5 sek	1
Aqua dest	5 sek	1
HCl Alkohol zum Differenzieren	3 sek	2
Leitungswasser (fließend)	10 min	1
Eosin	5 min	1
Aqua dest	5 sek	1
Aufsteigende Alkoholreihe und Eindeckeln	Siehe Tabelle	

**Tabelle 29: Färbeprotokoll der HE-Färbung**



Tabelle 30: Hämodynamische Parameter

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b><u>HF, min<sup>-1</sup></u></b>				
Kontrolle	79 ± 23	86 ± 16	96 ± 19	85 ± 20
AICH	78 ± 19	102 ± 23	118 ± 32*	112 ± 34
ARDS	80 ± 16	110 ± 21*	123 ± 26*	120 ± 19*
ARDS+AICH	91 ± 18	148 ± 30* <sup>o^</sup>	156 ± 27* <sup>o^</sup>	145 ± 37* <sup>o</sup>
<b><u>MAP, mmHg</u></b>				
Kontrolle	76 ± 15	81 ± 21	80 ± 14	74 ± 12
AICH	77 ± 19	75 ± 10	66 ± 7	80 ± 19
ARDS	78 ± 13	73 ± 13	77 ± 14	74 ± 9
ARDS+AICH	74 ± 12	71 ± 9	69 ± 12	67 ± 9
<b><u>ZVD, mmHg</u></b>				
Kontrolle	6,7 ± 4	6,7 ± 4,5	6,2 ± 4,3	7,2 ± 3,7
AICH	6,6 ± 2,5	6,6 ± 2,9	5,9 ± 3,2	6,5 ± 3,5
ARDS	6,0 ± 1,6	7,1 ± 3,0	8,3 ± 4,3	7,7 ± 4,5
ARDS+AICH	6,1 ± 2,3	7,6 ± 2,2	8,1 ± 2,4	8,8 ± 3,1
<b><u>CO, l.min<sup>-1</sup></u></b>				
Kontrolle	7,5 ± 1,5	7,1 ± 1,6	7,3 ± 1,3	6,9 ± 1
AICH	8,0 ± 1,3	9,5 ± 1,9	13 ± 5,4°	12,7 ± 5,3°
ARDS	7,6 ± 1,6	7,1 ± 2,4	7,8 ± 2,8	7,4 ± 2,6
ARDS+AICH	6,7 ± 1	7,5 ± 2,7	7,1 ± 2,3	8,6 ± 2,6
<b><u>SV, ml</u></b>				
Kontrolle	82 ± 18,2	80,2 ± 22,1	78,2 ± 17,2	80,9 ± 20,3
AICH	92,3 ± 25,1	89,2 ± 25,1	93,2 ± 27,2	98,5 ± 24,9
ARDS	90,1 ± 15,1	59,2 ± 14,4*	66,9 ± 16,9*	58,6 ± 12,8*
ARDS+AICH	86,2 ± 17,4	56,1 ± 18,7* <sup>o</sup>	46,3 ± 14,4* <sup>o^</sup>	59 ± 17,4*
<b><u>mPAP, mmHg</u></b>				
Kontrolle	23,3 ± 4,7	21,1 ± 2,4	21,2 ± 2,1	21,0 ± 4,2
AICH	19,7 ± 2,0	21,7 ± 4,3	22,9 ± 3,0	20,7 ± 4,2
ARDS	20,6 ± 4,3	38,9 ± 4,2* <sup>o</sup>	39,6 ± 6* <sup>o</sup>	39,9 ± 5,6* <sup>o</sup>
ARDS+AICH	22,9 ± 3,7	43,0 ± 1,6* <sup>o^</sup>	42,7 ± 2,5* <sup>o</sup>	43,1 ± 7,6* <sup>o</sup>

Tabelle 30: Hämodynamische Parameter. Mittelwerte der jeweils sieben Tiere pro Gruppe mit deren signifikanten Unterschieden: \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>; ° p < 0,05 vs. Kontrolle; ^ p < 0,05 vs. ARDS

Tabelle 31: Pulmonaler Gasaustausch und Gehirnsauerstoffsättigung

	T <sub>0</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>240</sub>
<b><u>PaO<sub>2</sub>, mmHg</u></b>				
Kontrolle	486 ± 55	455 ± 78	468 ± 96	470 ± 74
AICH	451 ± 53	471 ± 62	395 ± 46*	431 ± 109
ARDS	499 ± 60	151 ± 91*°	171 ± 23*°	150 ± 98*°
ARDS+AICH	493 ± 66	155 ± 54*°	140 ± 37*°	110 ± 38*°
<b><u>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</u></b>				
Kontrolle	41,8 ± 5,0	44 ± 8,0	41,8 ± 5,4	34,9 ± 5,4
AICH	41,4 ± 1,7	46,20 ± 9,3	44,1 ± 8,8	35,7 ± 5,0
ARDS	39,4 ± 6,8	65,13 ± 15,7*°	64,6 ± 12,7*°	62,6 ± 6,3*°
ARDS+AICH	39,4 ± 2,4	62,70 ± 9,2*°	60,7 ± 7,2*°	58,8 ± 8,9*°
<b><u>pHa</u></b>				
Kontrolle	7,42 ± 0,08	7,36 ± 0,07	7,38 ± 0,08	7,40 ± 0,06
AICH	7,40 ± 0,06	7,31 ± 0,10	7,32 ± 0,11	7,46 ± 0,11
ARDS	7,41 ± 0,12	7,17 ± 0,09°	7,19 ± 0,07°	7,23 ± 0,05°
ARDS+AICH	7,37 ± 0,08	7,19 ± 0,06°	7,21 ± 0,08°	7,26 ± 0,07°
<b><u>SaO<sub>2</sub>, %</u></b>				
Kontrolle	99,9 ± 0,2	99,9 ± 0,1	99,9 ± 0,2	99,94 ± 0,05
AICH	99,9 ± 0,05	99,9 ± 0,3	99,8 ± 0,3	99,89 ± 0,2
ARDS	99,8 ± 0,2	95,7 ± 4,4*	95,5 ± 4,0*	94,83 ± 5,8
ARDS+AICH	99,9 ± 0,2	98,1 ± 1,5*	97,6 ± 1,5*	93,65 ± 6,5*
<b><u>SvO<sub>2</sub>, %</u></b>				
Kontrolle	86,0 ± 6,8	90,9 ± 2,9	88,6 ± 4,6	84,3 ± 9,6
AICH	92,2 ± 4,3	94,8 ± 3,9	90,9 ± 9,3	89,6 ± 7,2
ARDS	85,0 ± 7,3	62,5 ± 9,5*°	65,2 ± 9,8*°	63,4 ± 5,4*°
ARDS+AICH	89,3 ± 3,0	72,5 ± 6,7*°	76,0 ± 8,8*	66,7 ± 9,4*°
<b><u>Shunt fraction, %</u></b>				
Kontrolle	7,2 ± 2,8	8,7 ± 3,8	8,2 ± 3,7	8,2 ± 3,6
AICH	9,0 ± 2,7	7,8 ± 2,8	11,7 ± 2,1*	9,9 ± 5,3
ARDS	6,8 ± 3,0	22,9 ± 4,3*°	21,9 ± 5,9*°	23,0 ± 4,7*°
ARDS+AICH	7,4 ± 3,2	22,6 ± 2,3*°	23,9 ± 1,8*°	26,4 ± 3,6*°

Tabelle 31: Pulmonaler Gasaustausch und Gehirnsauerstoffsättigung. Mittelwerte der jeweils sieben Tiere pro Gruppe mit deren signifikanten Unterschieden: \* p < 0,05 vs. T<sub>0</sub>; ° p < 0,05 vs. Kontrolle; ^ p < 0,05 vs. ARDS

Abbildung 11 a und b: Geräte der Versuche

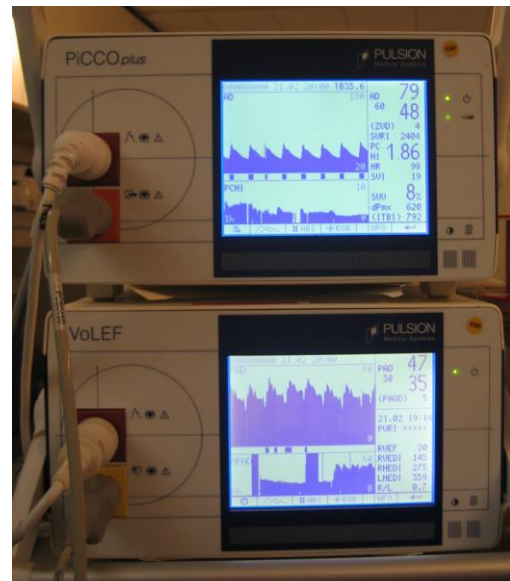
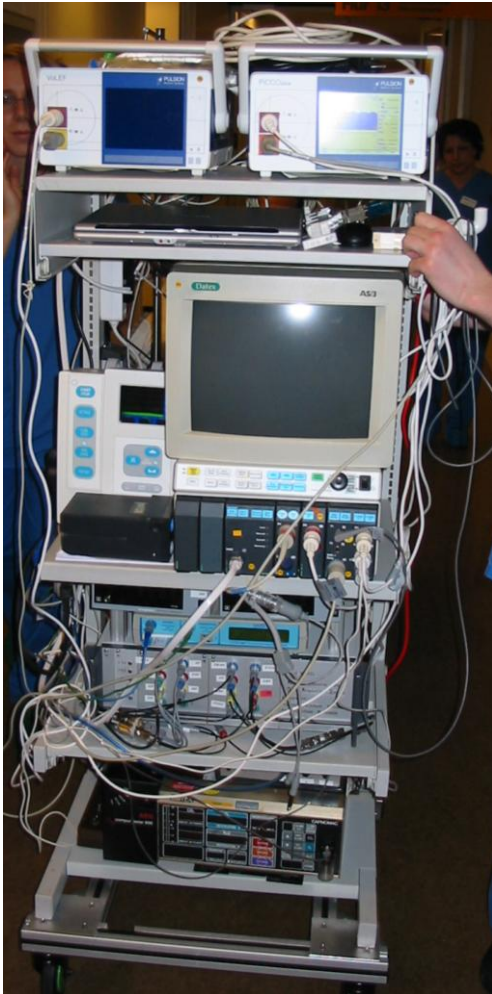


Abbildung 11 a und b: Messwagen zur Überwachung der Vitalparameter sowie Aufzeichnung der Messparameter (Abb. links). PiCCO- und VoLEF-Messeinheiten zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter (Abb. oben) (Abb. 11 a nach Sauter 2011, S.25).

### Abbildung 12: Anlage der zerebralen Messeinheit



Abbildung 12 a und b: Anlage des Licox®-Monitoring: Hautschnitt entlang der Sagittalnaht mittig zwischen den Augen (Abb. 12 a nach Sauter 2011, S.34). Nach Einsetzen des Hautspreizers stumpfe Präparation der Schädelkalotte und Darstellung der Koronarnaht (Abb. 12 b).

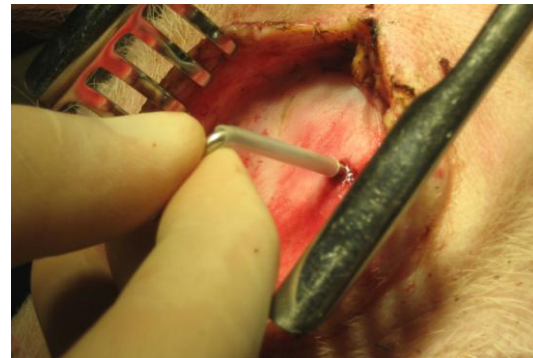
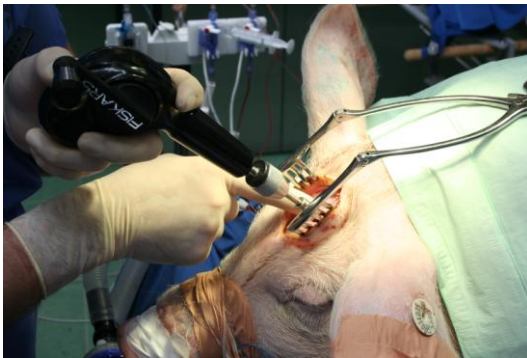
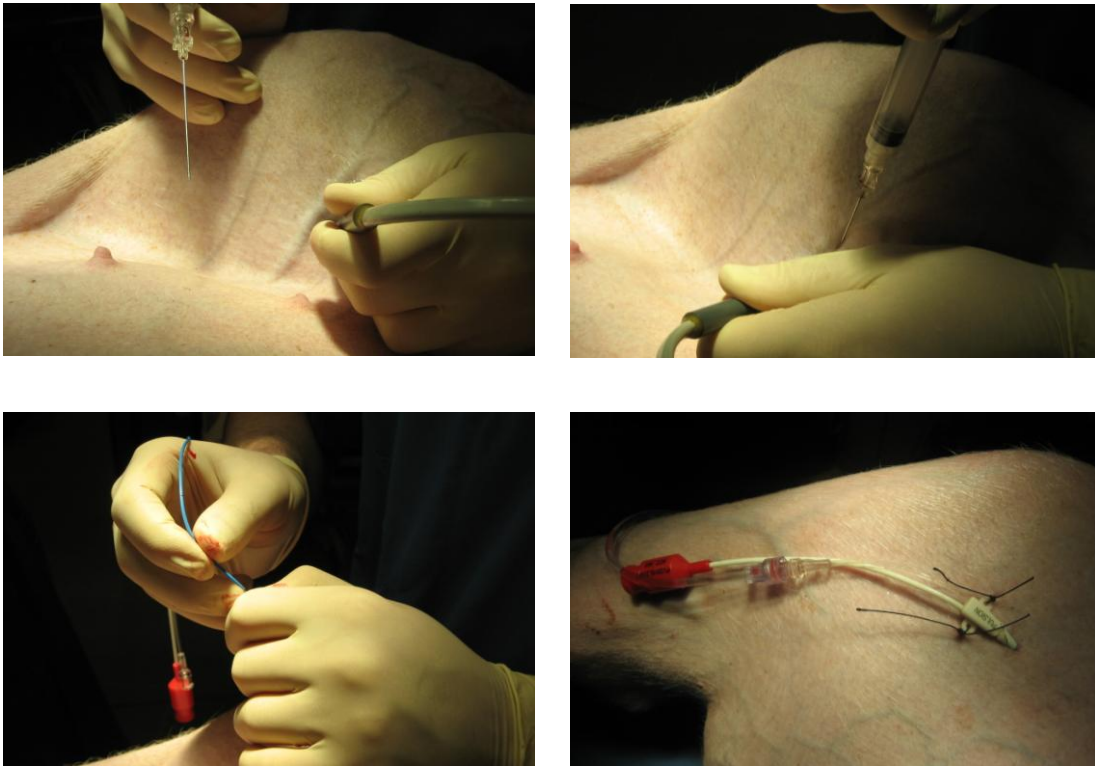


Abbildung 12 c und d: Setzen des Bohrlochs in der linken Schädelhälfte, lateral der Sagittalnaht und kaudal bzw. kranial der Koronarnaht (Abb. 12 c). Durchstechen der Dura mater und der Arachnoidea mit einem spitzen Haken (Abb. 12 d).



Abbildung 12 e: Nach Eindrehen der Führungsschraube werden die Messsonden in das Gehirn eingeführt. Dazu gehören die Licox®-Mikrokatheter Sauerstoffmesssonde, die Temperaturmesssonde und die ICP-Messsonde. Anschließend wird das Bohrloch luftdicht mit Knochenzement abgedichtet.

**Abbildung 13: Anlage des PiCCO -Katheters**



**Abbildung 13 a-d: PiCCO-Katheter in der Leiste zur Messung der hämodynamischen Parameter in Kombination mit dem VoLEF-Katheter. Die Punktion der A.femoralis zur Anlage des PiCCO-Katheters erfolgt ultraschallgesteuert mit anschließender Anlage des Katheters in Seldingertechnik (Abb. 13 a-c nach Sauter 2011, S.32).**

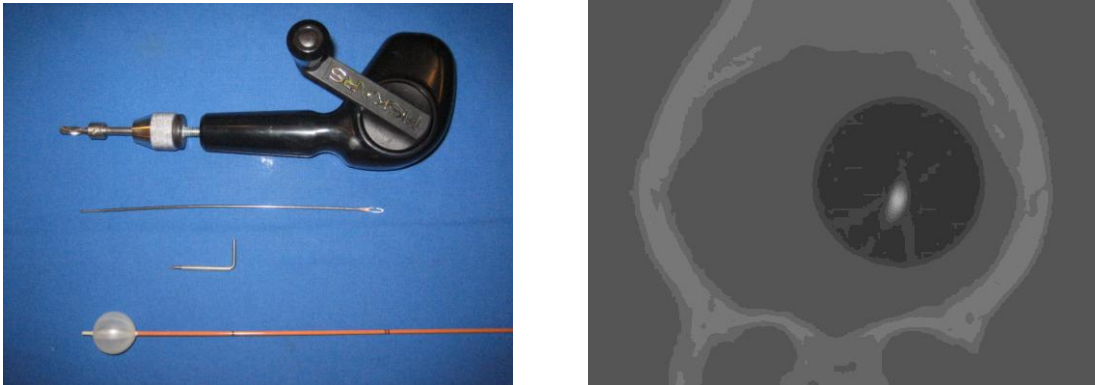
**Abbildung 14: Lagerung der Schweine**

**Abbildung 14 a und b: Rückenlagerung zur Anlage des PiCCO-Katheters und des VoLEF-Katheters neben anderen Messsonden (Abb. 14 a). Transporteinheit mit Schwein im CT der Abteilung für Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen (Abb. 14 b).**



**Abbildung 14 c und d: Lagerung des Schweins in einer mobilen Transporteinheit im CT. Das Tier verblieb im gesamten Versuchsverlauf in Bauchlage in der Transporteinheit (Abb. 14 c nach Sauter 2011, S.30).**

**Abbildung 15: Instrumente für die Anlage des Fogarty-Katheters**



**Abbildung 15 a und b: Instrumente zur Anlage des Fogarty-Katheters zur intrakraniellen Druck-erhöhung im AICH-Modell. Bohr-er, Sondierungsstab, Spitzwinkel und aufgeblasener Fogarty-Katheter (von oben nach unten) (15 a). CCT mit intrakraniell platziertem, aufgeblasenem Fogarty-Katheter (15 b) (Abbildungen nach Sauter 2011, S. 37).**

### Abbildung 16: Anlage der Vorhof- und Aortenkanüle zur Perfusion

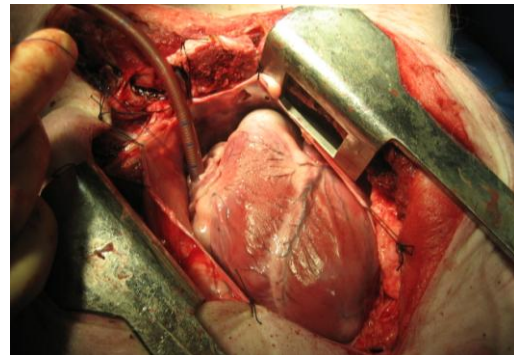
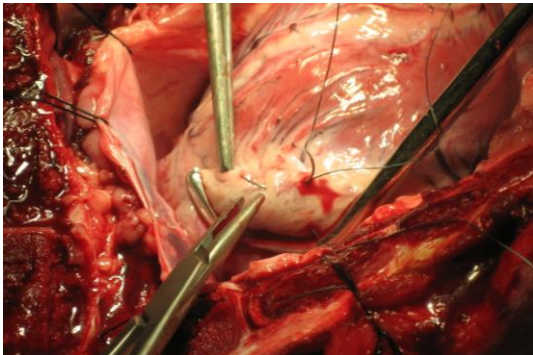


Abbildung 16 a und b: Anlegen der Kanüle in das rechte Vorhofrohr zur Perfusion des Schweins. Nach Setzen der Tabaksbeutelnaht im Bereich des rechten Herzohres (Abb. 16 a) wird eine 8 mm lange Inzision gesetzt. Nach dem Einführen der Kanüle wird diese mit einer vorgelegten Naht fixiert (Abb. 16 b) (Abbildungen nach Sauter 2011, S.39).

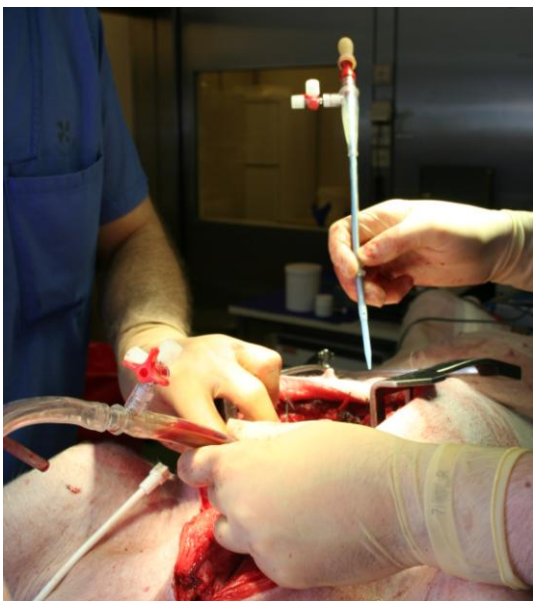


Abbildung 16 c: Das Anlegen der Aortenkanüle erfolgt 2-3 cm oberhalb der Aortenwurzel. Nach erfolgter Freipräparation der Aorta wird eine 5 mm lange Inzision gesetzt und die Kanüle eingeführt. Über die Aortenkanüle erfolgt der Zufluss bei der Perfusion.



### Abbildung 17: Gehirnentnahme



Abbildung 17 a und b: Hammer und Meißel (Abb. 17 a) und Knochensäge (Abb. 17 b) für die Gehirnentnahme nach Versuchsende.

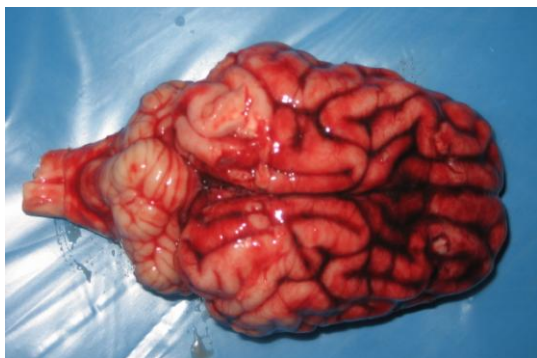
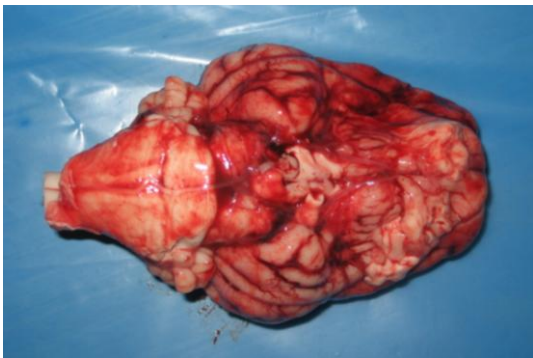


Abbildung 17 c und d: Ansicht des Gehirns eines Tiers mit AICH nach der Entnahme. Ansicht von kaudal (Abb. 17 c) und Ansicht von kranial (Abb. 17 d).

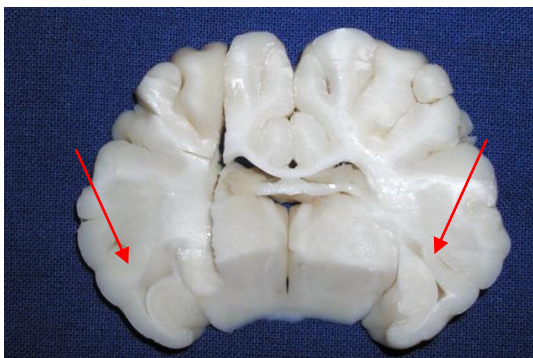


Abbildung 17 e: Rechter und linker Hippocampus (Pfeile) in einer Gehirnscheibe nach der Gehirnentnahme und Zerteilung.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000): "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network." *N Engl J Med* **342**(18): 1301-8.

Amaral DG and Witter MP (1989): "The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data." *Neuroscience* **31**(3): 571-91.

Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez Trepichio A, Perez Trepichio P, Komara JJ, Jr., Smith A and Wiedemann HP (2002): "Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio." *Chest* **121**(6): 1972-6.

Arundine M, Aarts M, Lau A and Tymianski M (2004): "Vulnerability of central neurons to secondary insults after in vitro mechanical stretch." *J Neurosci* **24**(37): 8106-23.

Ashbaugh DG and Uzawa T (1968): "Respiratory and hemodynamic changes after injection of free fatty acids." *J Surg Res* **8**(9): 417-23.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE (1967): "Acute respiratory distress in adults." *Lancet* 1967, II, 319-23.

Back T (1998): "Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept." *Cell Mol Neurobiol* **18**(6): 621-38.

Baethmann A, Kempfski O, Unterberg A, Maier-Hauff K, Lange M and Schurer L (1982): "[Origin and therapy of secondary cerebral damage]." *MMW Munch Med Wochenschr* **124**(43): 941-4.

Barks JD, Silverstein FS, Sims K, Greenamyre JT and Johnston MV (1988): "Glutamate recognition sites in human fetal brain." *Neurosci Lett* **84**(2): 131-6.

Bernard C and Wheal HV (1994): "Model of local connectivity patterns in CA3 and CA1 areas of the hippocampus." *Hippocampus* **4**(5): 497-529.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A and Spragg R (1994): "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination." *Am J Respir Crit Care Med* **149**(3 Pt 1): 818-24.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T and Moran J (2002): "Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States." *Am J Respir Crit Care Med* **165**(4): 443-8.

Beuret P, Carton MJ, Nourdine K, Kaaki M, Trameni G and Ducreux JC (2002): "Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study." *Intensive Care Med* **28**(5): 564-9.

Bickenbach J, Zoremba N, Fries M, Dembinski R, Doering R, Ogawa E, Rossaint R and Kuhlen R (2009): "Low tidal volume ventilation in a porcine model of acute lung injury improves cerebral tissue oxygenation." *Anesth Analg* **109**(3): 847-55.

Blumbergs PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA and McLean AJ (1994): "Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury." *Lancet* **344**(8929): 1055-6.

Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K and Marmarou A (1992): "Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow." *J Neurosurg* **77**(1): 15-9.

Bouma HR, Ploeg RJ and Schuurs TA (2009): "Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury." *Am J Transplant* **9**(5): 989-97.

Bramlett HM, Green EJ and Dietrich WD (1999): "Exacerbation of cortical and hippocampal CA1 damage due to posttraumatic hypoxia following moderate fluid-percussion brain injury in rats." *J Neurosurg* **91**(4): 653-9.

Bratton SL and Davis RL (1997): "Acute lung injury in isolated traumatic brain injury." *Neurosurgery* **40**(4): 707-12; discussion 712.

Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE and Wright DW (2007): "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds." *J Neurotrauma* **24 Suppl 1**: S59-64.

Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE and Wright DW (2007): "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation." *J Neurotrauma* **24 Suppl 1**: S7-13.

Brown AW and Brierley JB (1968): "The nature, distribution and earliest stages of anoxic-ischaemic nerve cell damage in the rat brain as defined by the optical microscope." *Br J Exp Pathol* **49**(2): 87-106.

Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A and Lemaire F (2004): "Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study." *Intensive Care Med* **30**(1): 51-61.

Catania A, Lonati C, Sordi A and Gatti S (2009): "Detrimental consequences of brain injury on peripheral cells." *Brain Behav Immun* **23**(7): 877-84.

Chen HH and Liu HM (1996): "A new fluorescent histological marker for ischemic neurons, EA 50: correlated with Fos and Jun/AP-1 immunoreactivity." *Histochem Cell Biol* **105**(5): 375-82.

Chen J, Zhu RL, Nakayama M, Kawaguchi K, Jin K, Stetler RA, Simon RP and Graham SH (1996): "Expression of the apoptosis-effector gene, Bax, is up-regulated in vulnerable hippocampal CA1 neurons following global ischemia." J Neurochem **67**(1): 64-71.

Chesnut RM (1995): "Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives." New Horiz **3**(3): 366-75.

Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A and Foulkes MA (1993): "The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury." J Trauma **34**(2): 216-22.

Cheung HH, Teves L, Wallace MC and Gurd JW (2001): "Increased phosphorylation of the NR1 subunit of the NMDA receptor following cerebral ischemia." J Neurochem **78**(5): 1179-82.

Colicos MA, Dixon CE and Dash PK (1996): "Delayed, selective neuronal death following experimental cortical impact injury in rats: possible role in memory deficits." Brain Res **739**(1-2): 111-9.

Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ and Robertson CS (2001): "Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury." J Neurosurg **95**(4): 560-8.

Contreras JL, Eckstein C, Smyth CA, Sellers MT, Vilatoba M, Bilbao G, Rahemtulla FG, Young CJ, Thompson JA, Chaudry IH and Eckhoff DE (2003): "Brain death significantly reduces isolated pancreatic islet yields and functionality in vitro and in vivo after transplantation in rats." Diabetes **52**(12): 2935-42.

Craven R (2007): "Ketamine." Anaesthesia **62 Suppl 1**: 48-53.

David M and Werner C (2007): "[High-frequency oscillatory ventilation. Ventilation procedure for adults with acute lung failure]." Anaesthesist **56**(5): 485-90.

Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, Steele J and Coimbra R (2009): "Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury." J Neurotrauma **26**(12): 2217-23.

Demann D and Leisman G (1990): "Biomechanics of head injury." Int J Neurosci **54**(1-2): 101-17.

Denny-Brown D and Russell WR (1940): "Experimental cerebral concussion." J Physiol **99**(1): 153.

Dietrich WD, Alonso O and Halley M (1994): "Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats." J Neurotrauma **11**(3): 289-301.

Dinkel K, Dhabhar FS and Sapolsky RM (2004): "Neurotoxic effects of polymorphonuclear granulocytes on hippocampal primary cultures." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(1): 331-6.

Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA, Mackersie RC, Campbell AR, Marks JD, Alonso JA and Pittet JF (2000): "Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients." *Crit Care Med* **28**(1): 125-31.

Eke A, Conger KA, Anderson M and Garcia JH (1990): "Histologic assessment of neurons in rat models of cerebral ischemia." *Stroke* **21**(2): 299-304.

Engelmann L (2005): "[Management of acute pulmonary failure: diagnostics-ventilation-withdrawal]." *Internist (Berl)* **46**(3): 298-309.

Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC and Tobin MJ (2002): "Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study." *JAMA* **287**(3): 345-55.

Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B and Laver MB (1972): "Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease." *J Clin Invest* **51**(9): 2315-23.

Farber JL (1990): "The role of calcium ions in toxic cell injury." *Environ Health Perspect* **84**: 107-11.

Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P and McNeil RJ (1993): "The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables." *Br J Neurosurg* **7**(3): 267-79.

Firsching R and Frowein RA (1990): "Multimodality evoked potentials and early prognosis in comatose patients." *Neurosurg Rev* **13**(2): 141-6.

Fonnum F (1984): "Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain." *J Neurochem* **42**(1): 1-11.

Fork M, Bartels C, Ebert AD, Grubich C, Synowitz H and Wallesch CW (2005): "Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury." *Brain Inj* **19**(2): 101-8.

Foundation TBT (2007): Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 3rd edition, <http://www.braintrauma.org/site/PageServer?pagename=Guidelines>.

Francis J, Zhang ZH, Weiss RM and Felder RB (2004): "Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **287**(2): H791-7.

Fries M, Bickenbach J, Henzler D, Beckers S, Dembinski R, Sellhaus B, Rossaint R and Kuhlen R (2005): "S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury." *Anesthesiology* **102**(4): 761-7.

Futrell N and Millikan CH (1996): "Stroke is an emergency." *Dis Mon* **42**(4): 199-264.

Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B and Hubmayr RD (2004): "Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation." *Crit Care Med* **32**(9): 1817-24.

Garber BG, Hebert PC, Yelle JD, Hodder RV and McGowan J (1996): "Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors." *Crit Care Med* **24**(4): 687-95.

Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P and Lissoni A (1998): "Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?" *Am J Respir Crit Care Med* **158**(1): 3-11.

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L and Latini R (2001): "Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure." *N Engl J Med* **345**(8): 568-73.

Gentry LR (1994): "Imaging of closed head injury." *Radiology* **191**(1): 1-17.

Ghajar J (2000): "Traumatic brain injury." *Lancet* **356**(9233): 923-9.

Goodman LR (1996): "Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography." *Radiol Clin North Am* **34**(1): 33-46.

Graham DI, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale GM, Lawrence AE and McLellan DR (1989): "Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **52**(3): 346-50.

Greve MW and Zink BJ (2009): "Pathophysiology of traumatic brain injury." *Mt Sinai J Med* **76**(2): 97-104.

Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, Morganti-Kossmann C and Saunders NR (2007): "Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice." *Eur J Neurosci* **25**(1): 231-8.

Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D and Slutsky AS (2003): "One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* **348**(8): 683-93.

Hoffman WE (1999): "Measurement of intracerebral oxygen pressure: practicalities and pitfalls." *Curr Opin Anaesthesiol* **12**(5): 497-502.

Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, Erickson VR and Pittet JF (2003): "The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury." *J Trauma* **55**(1): 106-11.

Hopkins RO, Kesner RP and Goldstein M (1995): "Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury." *Brain Cogn* **27**(2): 180-201.

Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED and Larson LV (1999): "Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* **160**(1): 50-6.

Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ and Orme JF, Jr. (2005): "Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* **171**(4): 340-7.

Hudson LD and Steinberg KP (1999): "Epidemiology of acute lung injury and ARDS." *Chest* **116**(1 Suppl): 74S-82S.

Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G and Kobusingye OC (2007): "The impact of traumatic brain injuries: a global perspective." *NeuroRehabilitation* **22**(5): 341-53.

Ito U, Spatz M, Walker JT, Jr. and Klatzo I (1975): "Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. I. Light microscopic observations." *Acta Neuropathol* **32**(3): 209-23.

Iwai T, Niwa M, Hara A, Mori H, Uematsu T and Sakai N (2000): "DNA fragmentation in the CA2 sector of gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia." *Brain Res* **857**(1-2): 275-8.

Jefferson NC and Necheles H (1948): "Oleic acid toxicity and fat embolism." *Proc Soc Exp Biol Med* **68**(2): 248-50.

Jenkins LW, Moszynski K, Lyeth BG, Lewelt W, DeWitt DS, Allen A, Dixon CE, Povlishock JT, Majewski TJ, Clifton GL and et al. (1989): "Increased vulnerability of the mildly traumatized rat brain to cerebral ischemia: the use of controlled secondary ischemia as a research tool to identify common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury." *Brain Res* **477**(1-2): 211-24.

Jennett B, Adams JH, Murray LS and Graham DI (2001): "Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury." *Neurology* **56**(4): 486-90.

Jennett B, Teasdale G, Galbraith S, Pickard J, Grant H, Braakman R, Avezaat C, Maas A, Minderhoud J, Vecht CJ, Heiden J, Small R, Caton W and Kurze T (1977): "Severe head injuries in three countries." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **40**(3): 291-8.

Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, Housley AM, Corrie JA, Slattery J, Dearden NM and et al. (1994): "Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care." *J Neurosurg Anesthesiol* **6**(1): 4-14.

Jorge RE, Acion L, Starkstein SE and Magnotta V (2006): "Hippocampal Volume and Mood Disorders After Traumatic Brain Injury." *Biol Psychiatry*.

Kampfl A, Franz G, Aichner F, Pfausler B, Haring HP, Felber S, Luz G, Schocke M and Schmutzhard E (1998): "The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients." *J Neurosurg* **88**(5): 809-16.

Katoh H, Sima K, Nawashiro H, Wada K and Chigasaki H (1997): "The effect of MK-801 on extracellular neuroactive amino acids in hippocampus after closed head injury followed by hypoxia in rats." *Brain Res* **758**(1-2): 153-62.

Kelly DF, Martin NA, Kordestani R, Counelis G, Hovda DA, Bergsneider M, McBride DQ, Shalmon E, Herman D and Becker DP (1997): "Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury." *J Neurosurg* **86**(4): 633-41.

Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH and Lanksch WR (1996): "Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation." *J Neurosurg* **85**(5): 751-7.

Kim JS, He L and Lemasters JJ (2003): "Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis." *Biochem Biophys Res Commun* **304**(3): 463-70.

King JT, Jr., Carlier PM and Marion DW (2005): "Early Glasgow Outcome Scale scores predict long-term functional outcome in patients with severe traumatic brain injury." *J Neurotrauma* **22**(9): 947-54.

Kirino T (1982): "Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia." *Brain Res* **239**(1): 57-69.

Kirino T (2000): "Delayed neuronal death." *Neuropathology* **20 Suppl**: S95-7.

Kirino T and Sano K (1984): "Selective vulnerability in the gerbil hippocampus following transient ischemia." *Acta Neuropathol* **62**(3): 201-8.

Koerner IP and Brambrink AM (2006): "Brain protection by anesthetic agents." *Curr Opin Anaesthesiol* **19**(5): 481-6.

Kontos HA (1989): "Oxygen radicals in CNS damage." *Chem Biol Interact* **72**(3): 229-55.

Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH and Gennarelli TA (1992): "Hippocampal pathology in fatal non-missile human head injury." *Acta Neuropathol* **83**(5): 530-4.

Lachmann B, Robertson B and Vogel J (1980): "In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome." *Acta Anaesthesiol Scand* **24**(3): 231-6.

Lamm WJ, Graham MM and Albert RK (1994): "Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury." *Am J Respir Crit Care Med* **150**(1): 184-93.

Langlois JA, Rutland-Brown W and Wald MM (2006): "The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview." *J Head Trauma Rehabil* **21**(5): 375-8.

Le TH and Gean AD (2009): "Neuroimaging of traumatic brain injury." *Mt Sinai J Med* **76**(2): 145-62.

Leaver SK and Evans TW (2007): "Acute respiratory distress syndrome." *BMJ* **335**(7616): 389-94.

Lipton SA and Rosenberg PA (1994): "Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders." *N Engl J Med* **330**(9): 613-22.

Lopez-Aguilar J, Villagra A, Bernabe F, Murias G, Piacentini E, Real J, Fernandez-Segoviano P, Romero PV, Hotchkiss JR and Blanch L (2005): "Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury." *Crit Care Med* **33**(5): 1077-83.



Lou J, Donati YR, Juillard P, Giroud C, Vesin C, Mili N and Grau GE (1997): "Platelets play an important role in TNF-induced microvascular endothelial cell pathology." *Am J Pathol* **151**(5): 1397-405.

Lowenstein DH, Thomas MJ, Smith DH and McIntosh TK (1992): "Selective vulnerability of dentate hilar neurons following traumatic brain injury: a potential mechanistic link between head trauma and disorders of the hippocampus." *J Neurosci* **12**(12): 4846-53.

Lubbers DW, Baumgartl H and Zimelka W (1994): "Heterogeneity and stability of local PO<sub>2</sub> distribution within the brain tissue." *Adv Exp Med Biol* **345**: 567-74.

Luecke T, Meinhardt JP, Herrmann P, Weiss A, Quintel M and Pelosi P (2006): "Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury: effects on lung morphology, pressure-volume relationships, and response to positive end-expiratory pressure." *Chest* **130**(2): 392-401.

Maas AI, Fleckenstein W, de Jong DA and van Santbrink H (1993): "Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **59**: 50-7.

Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, Christian S and LeRoux PD (2009): "Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review." *Crit Care Med* **37**(6): 2057-63.

Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, Rodriguez F, Garro P, Ricart P, Vallverdu I, Gich I, Castano J, Saura P, Dominguez G, Bonet A and Albert RK (2006): "A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* **173**(11): 1233-9.

Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V and Pitts L (2001): "Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences." *Arch Surg* **136**(10): 1118-23.

Manns JR, Hopkins RO and Squire LR (2003): "Semantic memory and the human hippocampus." *Neuron* **38**(1): 127-33.

Mascia L, Sakr Y, Pasero D, Payen D, Reinhart K and Vincent JL (2008): "Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study." *Intensive Care Med* **34**(4): 720-7.

Masek K, Slansky J, Petrovicky P and Hadden JW (2003): "Neuroendocrine immune interactions in health and disease." *Int Immunopharmacol* **3**(8): 1235-46.

Masson F, Thicoipe M, Aye P, Mokni T, Senjean P, Schmitt V, Dessalles PH, Cazaugade M and Labadens P (2001): "Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study." *J Trauma* **51**(3): 481-9.

Matthews DS, Aynsley-Green A, Matthews JN, Bullock RE, Cooper BG and Eyre JA (1995): "The effect of severe head injury on whole body energy expenditure and its possible hormonal mediators in children." *Pediatr Res* **37**(4 Pt 1): 409-17.

- Maxwell WL, Povlishock JT and Graham DL (1997): "A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review." *J Neurotrauma* **14**(7): 419-40.
- Maxwell WL, Watt C, Graham DI and Gennarelli TA (1993): "Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates." *Acta Neuropathol* **86**(2): 136-44.
- McCarthy MM (2003): "Stretching the truth. Why hippocampal neurons are so vulnerable following traumatic brain injury." *Exp Neurol* **184**(1): 40-3.
- McDonald JW and Johnston MV (1990): "Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development." *Brain Res Brain Res Rev* **15**(1): 41-70.
- McGuire G, Crossley D, Richards J and Wong D (1997): "Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure." *Crit Care Med* **25**(6): 1059-62.
- McIntyre RC, Jr., Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD and Abraham E (2000): "Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome." *Crit Care Med* **28**(9): 3314-31.
- McLean AJ (1995): "Brain injury without head impact?" *J Neurotrauma* **12**(4): 621-5.
- McLennan H (1983): "Receptors for the excitatory amino acids in the mammalian central nervous system." *Prog Neurobiol* **20**(3-4): 251-71.
- Meixensberger J (1999): *Notfälle aus der Neurochirurgie. AINS Notfallmedizin, A.H.-A. Hempelmann G SP, Thieme: 192-203.*
- Meixensberger J, Kunze E, Barcsay E, Vaeth A and Roosen K (2001): "Clinical cerebral microdialysis: brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury." *Neurol Res* **23**(8): 801-6.
- Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Clausen T, Brockenbrough PB and Bullock R (1999): "Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure." *J Neurosurg Anesthesiol* **11**(4): 240-51.
- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E and Novack TA (2001): "Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury." *Arch Phys Med Rehabil* **82**(10): 1461-71.
- Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE and Rosner MJ (1977): "Significance of intracranial hypertension in severe head injury." *J Neurosurg* **47**(4): 503-16.
- Minamisawa H, Nordstrom CH, Smith ML and Siesjo BK (1990): "The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage." *J Cereb Blood Flow Metab* **10**(3): 365-74.

Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF and Kossmann T (2002): "Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword." *Curr Opin Crit Care* **8**(2): 101-5.

Murray CJ and Lopez AD (1997): "Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study." *Lancet* **349**(9063): 1436-42.

Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, Bishop N and Higlett T (2008): "Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in australia and new zealand." *J Trauma* **64**(4): 854-62.

Nawashiro H, Shima K and Chigasaki H (1995): "Selective vulnerability of hippocampal CA3 neurons to hypoxia after mild concussion in the rat." *Neurol Res* **17**(6): 455-60.

Neumann P and Hedenstierna G (2001): "Ventilation-perfusion distributions in different porcine lung injury models." *Acta Anaesthesiol Scand* **45**(1): 78-86.

Neumann P, Berglund JE, Andersson LG, Maripu E, Magnusson A and Hedenstierna G (2000): "Effects of inverse ratio ventilation and positive end-expiratory pressure in oleic acid-induced lung injury." *Am J Respir Crit Care Med* **161**(5): 1537-45.

Neurologie DGF (2008): Leitlinie schweres Schädel-Hirn-Trauma 2008, [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_075.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_075.pdf).

Noble LJ, Hall JJ, Chen S and Chan PH (1992): "Morphologic changes in cultured astrocytes after exposure to glutamate." *J Neurotrauma* **9**(3): 255-67.

Oba Y and Salzman GA (2000): "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury." *N Engl J Med* **343**(11): 813; author reply 813-4.

Olney JW (1969): "Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate." *Science* **164**(880): 719-21.

Pagnamenta A, Bouckaert Y, Wauthy P, Brimiouille S and Naeije R (2000): "Continuous versus pulsatile pulmonary hemodynamics in canine oleic acid lung injury." *Am J Respir Crit Care Med* **162**(3 Pt 1): 936-40.

Park E, Bell JD and Baker AJ (2008): "Traumatic brain injury: can the consequences be stopped?" *CMAJ* **178**(9): 1163-70.

Pfenninger EG, Reith A, Breitig D, Grunert A and Ahnefeld FW (1989): "Early changes of intracranial pressure, perfusion pressure, and blood flow after acute head injury. Part 1: An experimental study of the underlying pathophysiology." *J Neurosurg* **70**(5): 774-9.

Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, Wald SL, Schmoker JD and Zhuang J (1992): "The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries." *J Trauma* **33**(3): 403-7.

- Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR and Matthay MA (1997): "Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance." *Am J Respir Crit Care Med* **155**(4): 1187-205.
- Raabe A, Wissing H and Zwissler B (2005): "Brain cell damage and S-100B increase after acute lung injury." *Anesthesiology* **102**(4): 713-4.
- Raghupathi R (2004): "Cell death mechanisms following traumatic brain injury." *Brain Pathol* **14**(2): 215-22.
- Rall JM, Matzilevich DA and Dash PK (2003): "Comparative analysis of mRNA levels in the frontal cortex and the hippocampus in the basal state and in response to experimental brain injury." *Neuropathol Appl Neurobiol* **29**(2): 118-31.
- Ratanalert S, Phuenpathom N, Saeheng S, Oearsakul T, Sripairojkul B and Hirunpat S (2004): "ICP threshold in CPP management of severe head injury patients." *Surg Neurol* **61**(5): 429-34; discussion 434-5.
- Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR and Amaral DG (1996): "Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation." *J Neurosci* **16**(16): 5233-55.
- Riede UN, Schäfer HE and Werner M (2004): *Allgemeine und spezielle Pathologie Stuttgart*, Georg Thieme Verlag.
- Robertson CS, Contant CF, Gokaslan ZL, Narayan RK and Grossman RG (1992): "Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**(7): 594-603.
- Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, Uzura M and Grossman RG (1999): "Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury." *Crit Care Med* **27**(10): 2086-95.
- Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M, Martin C, Morabito D, Meeker M, Wang V and Manley GT (2008): "The role of lung function in brain tissue oxygenation following traumatic brain injury." *J Neurosurg* **108**(1): 59-65.
- Rosner MJ, Rosner SD and Johnson AH (1995): "Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results." *J Neurosurg* **83**(6): 949-62.
- Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F and Brochard L (1999): "Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise." *Intensive Care Med* **25**(9): 920-9.
- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE and Xi YL (2006): "Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003." *J Head Trauma Rehabil* **21**(6): 544-8.
- Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gurp M, van Loo G and Vandenabeele P (2004): "Toxic proteins released from mitochondria in cell death." *Oncogene* **23**(16): 2861-74.

Sahuquillo J and Arikan F (2006): "Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD003983.

Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Schneider GH, Unterberg AW and Lanksch WR (1998): "Cerebral oxygenation in contused vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of PtiO<sub>2</sub> with Licox and Paratrend." *Acta Neurochir Suppl* **71**: 186-9.

Saul TG and Ducker TB (1982): "Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury." *J Neurosurg* **56**(4): 498-503.

Sauter P: "Auswirkungen einer akuten, intrakraniellen Druckerhöhung auf die computertomographisch bestimmte Lungenparenchymdichte und das extravaskuläre Lungenwasser in gesunden und geschädigten Schweinelungen". *Med. Diss. Göttingen* 2011.

Schmidt-Kastner R and Freund TF (1991): "Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia." *Neuroscience* **40**(3): 599-636.

Schuster DP (1994): "ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury." *Am J Respir Crit Care Med* **149**(1): 245-60.

Stahel PF, Smith WR and Moore EE (2008): "Hypoxia and hypotension, the "lethal duo" in traumatic brain injury: implications for prehospital care." *Intensive Care Med* **34**(3): 402-4.

Stocchetti N, Furlan A and Volta F (1996): "Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury." *J Trauma* **40**(5): 764-7.

Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A and van der Plas AA (2005): "Hyperventilation in head injury: a review." *Chest* **127**(5): 1812-27.

Stocker R, Burgi U, Keller E and Imhof HG (2000): "[Acute craniocerebral injury. Pathophysiology, monitoring and treatment]." *Anaesthesist* **49**(10): 913-26.

Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL and Crapo RO (1993): "Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors." *Respiration* **60**(2): 103-8.

Suchyta MR, Orme JF, Jr. and Morris AH (2003): "The changing face of organ failure in ARDS." *Chest* **124**(5): 1871-9.

Takada M, Nadeau KC, Hancock WW, Mackenzie HS, Shaw GD, Waaga AM, Chandraker A, Sayegh MH and Tilney NL (1998): "Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat." *Transplantation* **65**(12): 1533-42.

Tang ME and Lobel DA (2009): "Severe traumatic brain injury: maximizing outcomes." *Mt Sinai J Med* **76**(2): 119-28.

Tashlykov V, Katz Y, Gazit V, Zohar O, Schreiber S and Pick CG (2007): "Apoptotic changes in the cortex and hippocampus following minimal brain trauma in mice." *Brain Res* **1130**(1): 197-205.

Teasdale G and Jennett B (1974): "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." *Lancet* **2**(7872): 81-4.

Thomsen GE and Morris AH (1995): "Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah." *Am J Respir Crit Care Med* **152**(3): 965-71.

Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J and Sniezek JE (1999): "Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective." *J Head Trauma Rehabil* **14**(6): 602-15.

Utagawa A, Truettner JS, Dietrich WD and Bramlett HM (2008): "Systemic inflammation exacerbates behavioral and histopathological consequences of isolated traumatic brain injury in rats." *Exp Neurol* **211**(1): 283-91.

Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M and Robertson CS (1998): "Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury." *Crit Care Med* **26**(9): 1576-81.

Vallet PG and Charpiot A (1994): "[Cerebral hippocampic ischemia, metabolic disorders and neuronal death]." *Encephale* **20**(2): 131-7.

van den Brink WA, Haitsma IK, Avezaat CJ, Houtsmuller AB, Kros JM and Maas AI (1998): "Brain parenchyma/pO<sub>2</sub> catheter interface: a histopathological study in the rat." *J Neurotrauma* **15**(10): 813-24.

van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, Jansen WJ, Kloos LM, Vermeulen J and Maas AI (2000): "Brain oxygen tension in severe head injury." *Neurosurgery* **46**(4): 868-76; discussion 876-8.

van Santbrink H, Maas AI and Avezaat CJ (1996): "Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury." *Neurosurgery* **38**(1): 21-31.

van Velzen JM, van Bennekom CA, Edelaar MJ, Sluiter JK and Frings-Dresen MH (2009): "How many people return to work after acquired brain injury?: a systematic review." *Brain Inj* **23**(6): 473-88.

Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y and Lee CP (2000): "Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans." *J Neurosurg* **93**(5): 815-20.

Videtta W, Villarejo F, Cohen M, Domeniconi G, Santa Cruz R, Pinillos O, Rios F and Maskin B (2002): "Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure." *Acta Neurochir Suppl* **81**: 93-7.

Villar J, Kacmarek RM and Hedenstierna G (2004): "From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes?" *Acta Anaesthesiol Scand* **48**(3): 267-71.

Volpe BT, Davis HP, Towle A and Dunlap WP (1992): "Loss of hippocampal CA1 pyramidal neurons correlates with memory impairment in rats with ischemic or neurotoxin lesions." *Behav Neurosci* **106**(3): 457-64.

Wakai A, Roberts I and Schierhout G (2007): "Mannitol for acute traumatic brain injury." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001049.

Wang HE, Sweeney TA, O'Connor RE and Rubinstein H (2001): "Failed prehospital intubations: an analysis of emergency department courses and outcomes." Prehosp Emerg Care **5**(2): 134-41.

Ware LB and Matthay MA (2000): "The acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **342**(18): 1334-49.

Wheeler AP and Bernard GR (2007): "Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review." Lancet **369**(9572): 1553-64.

Winchell RJ and Hoyt DB (1997): "Endotracheal intubation in the field improves survival in patients with severe head injury. Trauma Research and Education Foundation of San Diego." Arch Surg **132**(6): 592-7.

Yan W, Wang HD, Zhu L, Feng XM, Qiao L, Jin W and Tang K (2008): "Traumatic brain injury induces the activation of the Nrf2-ARE pathway in the lung in rats." Brain Inj **22**(10): 802-10.

Yildirim E, Kaptanoglu E, Ozisik K, Beskonakli E, Okutan O, Sargon MF, Kilinc K and Sakinci U (2004): "Ultrastructural changes in pneumocyte type II cells following traumatic brain injury in rats." Eur J Cardiothorac Surg **25**(4): 523-9.

Yue X, Mehmet H, Penrice J, Cooper C, Cady E, Wyatt JS, Reynolds EO, Edwards AD and Squier MV (1997): "Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischaemia." Neuropathol Appl Neurobiol **23**(1): 16-25.

Zink BJ (2001): "Traumatic brain injury outcome: concepts for emergency care." Ann Emerg Med **37**(3): 318-32.

Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB and Doig CJ (2005): "Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury." Crit Care Med **33**(3): 654-60.

## VIII. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Quintel für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Besonders danke ich Herrn Dr. med. Jan Heuer für die jahrelange immerwährende Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Brück bin ich für die Hilfe bei der neuropathologischen Untersuchung und für die Bereitstellung der Laborplätze zu großem Dank verpflichtet.

Für die Unterstützung im Labor und die fachkundige Hilfe bei der Gewebeverarbeitung und der Anfertigung der histologischen Färbungen spreche ich den MTAs aus dem neuropathologischen Labor und Herrn Leuschner meinen Dank aus.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Bruder, die mich immer unterstützt und besonders auch in schwierigen Phasen begleitet, wieder aufgebaut und motiviert haben

Und schließlich danke ich allen, die mich auf dem Weg zur Promotion begleitet und mich bei der Verwirklichung dieser Arbeit unterstützt haben.



## IX. LEBENS LAUF

Am 9. November 1982 wurde ich, Maren Verena Selke, als Tochter von Dr. rer. nat. Brigitta Lehmann-Selke und Friedhelm Selke in Hannover geboren.

Von 1989 bis 1995 besuchte ich die Grund- und Hauptschule mit Orientierungsstufe Alte Rathausstraße in Laatzen. Meine Schulzeit schloss ich am 14. Juni 2002 mit dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife an der Wilhelm-Raabe-Schule Hannover ab. Während dieser Zeit habe ich das Schuljahr 1999/2000 in Gray, Maine, USA verbracht und dort die Gray-New Gloucester High School besucht. Im Anschluss an das Abitur absolvierte ich in Vorbereitung auf das Medizinstudium ein Freiwilliges Soziales Jahr auf der Unfallchirurgischen Station des Agnes-Karll Krankenhaus in Laatzen.

Zum Sommersemester 2003 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Hier legte ich im März 2005 die 1. Ärztliche Prüfung ab. Mit der Arbeit an meiner Dissertation im Zentrum für Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen begann ich im Jahr 2006. Mein Praktisches Jahr habe ich ab Februar 2008 in der Inneren Medizin im Tygerberghospital der University of Stellenbosch, Kapstadt, in der Inneren Medizin im Albert-Schweizer-Krankenhaus, Northeim, in der Pädiatrie im St. Bernwards Krankenhaus, Hildesheim, in der Pädiatrie im Kantonsspital Aarau, Schweiz, sowie in der Chirurgie im Spital Oberengadin Samedan, Schweiz, absolviert. Im Mai 2009 schloss ich das Studium der Humanmedizin mit dem Staatsexamen erfolgreich ab.

Seit Oktober 2009 bin ich als Assistenzärztin in der Facharztausbildung in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen beschäftigt. Mein erstes Weiterbildungsjahr verbrachte ich im Rahmen einer Rotation in der Abteilung Innere Medizin der Klinik und Rehabilitationszentrum Lippoldsberg.