

Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes

- Innovative Ansätze und Aussichten

Therapy of intracranial hypertension - Innovations and perspectives

E. Münch¹, P. Vajkoczy² und M. Quintel¹

¹ Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

² Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Schmiedek)

Zusammenfassung: In den vergangenen 30 Jahren konnte die Letalität von schädel-hirn-verletzten Patienten wesentlich gesenkt werden. Vor allem eine verbesserte Primärvorsorgung und Neuerungen in der Intensivmedizin sowie verbesserte diagnostische Möglichkeiten haben dazu beigetragen. Erweiterte pathophysiologische Erkenntnisse führten zur Entwicklung einer Vielzahl neuroprotektiver Pharmaka, deren klinische Wirkung - im Gegensatz zu ihrer Wirksamkeit in tierexperimentellen Studien - bisher nicht überzeugend nachgewiesen werden konnte.

In der Versorgung Schädel-Hirn-Traumatisierter konnten bedeutende Fortschritte durch die allgemeine Akzeptanz der Notwendigkeit einer intrakraniellen Druckmessung erzielt werden. Die intrakranielle Hypertension stellt eines der Hauptprobleme in der Behandlung schädel-hirn-traumatisierter Patienten dar. Seit mehreren Jahrzehnten wird eine Reihe verschiedener Behandlungskonzepte zur Senkung des ICP eingesetzt. Dabei konnte bisher für nur wenige dieser Konzepte eine Wirksamkeit hinsichtlich eines verbesserten neurologischen Ergebnisses nachgewiesen werden. Trotz weitreichender Bemühungen ist es jedoch bislang nicht gelungen, ein Verfahren oder eine Substanz zu entwickeln, die dauerhaft zu einer Senkung des erhöhten intrakraniellen Druckes führt.

Klinisch relevante Neuerungen versprechen neue Möglichkeiten des zerebralen Monitorings. Die kontinuierliche Messung von ICP, der zerebralen Oxygenierung und Hirndurchblutung erlaubt eine individuelle und den pathophysiologischen Gegebenheiten angepasste Therapie. Es bleibt abzuwarten, ob damit eine Verbesserung der neurologischen Prognose dieser Patientengruppe zu erzielen ist.

1. Einführung

Der erhöhte intrakranielle Druck im Zusammenhang mit einem zerebralen Insult ist seit mehreren Jahrhunderten Gegenstand der medizinischen Forschung. Erste Versuche, den intrakraniellen Druck zu messen, wurden bereits 1866 von *Leyden* (33) durchgeführt. Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Lumbalpunktion von *Quinke* (52) in die Klinik eingeführt und als therapeutische Möglichkeit zur Senkung des intrakraniellen

Druckes eingesetzt (77). Bahnbrechende Fortschritte konnten jedoch erst 60 Jahre später, mit der Einführung der kontinuierlichen intrakraniellen Druckmessung (34) und der Computertomographie in die Klinik, erzielt werden. Es folgten zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des erhöhten intrakraniellen Druckes. Die schon im 19. Jahrhundert formulierte *Monroe-Kellie-Doktrin*, die bis zu einem gewissen Ausmaß die Kompensation einer intrakraniellen Raumforderung durch Reduktion des intrakraniellen Blut- und Liquorvolumens beschreibt, hat bis heute ihre Gültigkeit behalten und bildet die Grundlage zahlreicher therapeutischer Interventionen. Ein Meilenstein in der Erforschung der Pathophysiologie des erhöhten intrakraniellen Druckes wurde in den siebziger Jahren mit der Erkenntnis gesetzt, daß ein grundlegender Zusammenhang zwischen systemischen Veränderungen und der Entwicklung und Progression einer Hirnschwellung besteht (42, 43). Die Erkenntnis, daß eine arterielle Hypotension schädel-hirn-verletzter Patienten mit einer erhöhten Letalität einhergeht, führte zu Neuerungen in der Akut- und Intensivmedizin. Der sekundäre Hirnschaden und seine Rolle in der Entwicklung einer Hirnschwellung wurden zum vorherrschenden Thema in der experimentellen Forschung mit dem Ziel, durch Eingriffe in die Kaskade des sekundären Hirnschadens neue therapeutische Interventionen zu ermöglichen.

Vielfältige therapeutische Optionen zur Senkung des erhöhten intrakraniellen Druckes haben seither Einzug in die klinische Praxis gehalten. Angesichts verschiedenster Therapiemöglichkeiten und fehlender Therapierichtlinien wurde 1993 durch die "American Association of Neurological Surgeons (AANS) & Brain Trauma Foundation" damit begonnen, die bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden experimentellen und klinischen Ergebnisse zusammenzustellen, um entsprechende Therapieempfehlungen auszuarbeiten. Die Analyse zeigte jedoch, daß nur wenige Behandlungsstrategien zu einer signifikanten Senkung der Letalität bei Schädel-Hirn-Verletzten beitragen (9). Die Notwendigkeit allgemein gültiger internationaler Therapierichtlinien und der Mangel an überzeugenden klinischen Studien führte 1994 zur Gründung des "European Brain Injury Consortiums" (EBIC). In Anlehnung an die Therapieempfehlungen der AANS

& Brain Trauma Foundation wurden 1997 die "EBIC-Guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults" formuliert (35). Die Veröffentlichung dieser Therapierichtlinien führte zum Beispiel in den USA zu einigen grundlegenden Veränderungen in der Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten. Im Vergleich zu einer Umfrage 1991 konnte 1997 eine größere Akzeptanz der Notwendigkeit einer intrakraniellen Druckmessung verzeichnet werden. Der Einsatz von Steroiden und forcierter Hyperventilation in der Therapie nahm ab (38). Die Therapieempfehlungen des EBIC wurden in den neurochirurgischen Zentren Deutschlands weitestgehend akzeptiert und in die Praxis umgesetzt, damit wurde eine Basis für die Durchführung multizentrischer Studien geschaffen. Ob jedoch durch Einführung therapeutischer Richtlinien tatsächlich auch eine Verbesserung der Prognose für schädel-hirn-verletzte Patienten erzielt werden kann, ist bisher unklar. Die meisten klinischen Untersuchungen zur intrakraniellen Hypertonie wurden an schädel-hirn-traumatisierten Patienten (SHT) durchgeführt. Eine intrakranielle Hypertonie entsteht jedoch auch als Folge anderer intrakranieller Pathologien, wie z.B. der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, des malignen Mediainfarktes oder als Folge von Hirntumoren und großen intrakraniellen operativen Eingriffen. Obwohl der Entstehung der intrakraniellen Hypertonie in den verschiedenen Krankheitsbildern unterschiedlichste pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen, wird in der Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes zwischen den einzelnen Grunderkrankungen nur wenig unterschieden. Die nachfolgenden Ausführungen und Therapieempfehlungen basieren daher vor allem auf Untersuchungen an schädel-hirn-traumatisierten Patienten.

2. Grundsätzliche therapeutische Ziele

2.1 Pathophysiologie

Wichtigstes Ziel in der Behandlung von SHT-Patienten ist die Minimierung des zerebralen Sekundärschadens. Der zerebrale Sekundärschaden entwickelt sich in der Folge des primären Hirntraumas. Das primäre Hirntrauma führt zu einer intrakraniellen Raumforderung, entweder durch Blutungen oder/und der Entwicklung eines Hirnödems. Intrakranielle Raumforderungen können auch durch Entwicklung eines Hirnödems, als Folge maligner Mediainfarkte oder zerebraler Vasospasmen entstehen. Da der intrakranielle Raum von einer starren Kapsel, dem Schädel, umgeben ist, führen Raumforderungen, die nicht mehr durch Verschiebung von Liquor cerebrosus und Reduktion des intrakraniellen Blutvolumens kompensiert werden können, zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (*Monro-Kellie-Doktrin*). Der intrakranielle Druck (ICP) bestimmt zusammen mit dem systemischen Blutdruck den zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Der CPP errechnet sich aus der Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck (MAP) und ICP ($CPP = MAP - ICP$). Steigt der

systemisch	intrakraniell
<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypotension • Hypoxämie • Hypokapnie • Hyperthermie • Hyperglykämie • Hypoglykämie • Hyponatriämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungen • Ödem • CBV-Anstieg durch Vasodilatation • CBV-Anstieg durch verminderten venösen Abstrom • neurotoxische Mediatorenfreisetzung

Abbildung 1: Hauptursachen für die Unterhaltung des sekundären Hirnschadens.

ICP oder/und sinkt der MAP, führt ein unzureichender zerebraler Perfusionsdruck zu einer Mangeldurchblutung im geschädigten Hirnparenchym. Als Reaktion auf die Ischämie setzt autoregulatorisch eine zerebrale Vasodilatation ein, die wiederum durch Erhöhung des zerebralen Blutvolumens (CBV) einen Anstieg des intrakraniellen Druckes nach sich zieht. Im traumatisch geschädigten Parenchym und im umgebenden, bei Minderperfusion ischämiebedrohten Parenchym werden neurotoxische Mediatorsubstanzen freigesetzt, die durch Störung der Blut-Hirn-Schranke, der zerebralen Mikrozirkulation und infolge zytotoxischer Zellschwellung zur Ausbreitung des sekundären Hirnschadens führen (5, 6, 7). Therapeutische Angriffspunkte zur Minimierung des sekundären Hirnschadens bieten die Faktoren, die den sekundären Hirnschaden unterhalten oder zu seiner Ausbreitung führen (Abb. 1).

2.2 Basistherapie

Sowohl während der Erstversorgung schädel-hirn-traumatisierter Patienten, während des Transportes in die neurochirurgische Klinik, der Durchführung der Erstdiagnostik und operativen Versorgung als auch der anschließenden Intensivtherapie ist es für die Prognose der Patienten von entscheidender Bedeutung, durch eine Optimierung der Behandlung die Ausbildung eines deletären sekundären Hirnschadens zu verhindern. Erste Maßnahme ist daher, eine sichere und ausreichende Oxygenierung des Patienten zu garantieren und für die Stabilisierung und Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdruckes (sytolischer arterieller Blutdruck >120 mmHg) zu sorgen (12). Die Indikation zur Intubation und kontrollierten Beatmung ist bei allen Patienten mit einem initialen Glasgow-Coma-Score (GCS) von < 8 Punkten gegeben. Dabei sollte eine Hyperventilation < 30 mmHg vermieden werden, da eine durch Hypokapnie induzierte Vasokonstriktion zu einer sekundären Ischämie führen kann (47). Im Vordergrund der diagnostischen Maßnahmen nach Aufnahme des Patienten steht die kraniale Computertomographie (CCT). Ihr sollte auch bei polytraumatisierten Patienten gegenüber der extrakraniellen Diagnostik - solange der klinische Zustand des Verletzten dies erlaubt - der Vorzug gegeben werden. Obligat sind im Anschluß an die Diagnostik die umgehende operative Entlastung raumfordernder intrakranieller Blutungen sowie die Anlage einer intrakraniellen Druckmessung.

Während der intensivmedizinischen Versorgung der Patienten stehen die Vermeidung der Hypoxämie und Hypotension zunächst im Vordergrund der Therapie. Darüber hinaus erfolgt die Behandlung der schädelhirn-verletzten Patienten nach einem Stufenkonzept (9), das sich nach der Schwere der intrakraniellen Verletzung und der konsekutiven intrakraniellen Hypertension richtet (Abb. 2). Eine tiefe Analgosedierung (*Ramsay* 5 - 6), kontrollierte Beatmung, Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes (MAP > 90 mmHg) sowie Vermeidung von Hyper- oder Hypoglykämie, Hyperthermie und Hypovolämie bilden die Basis dieses Stufenkonzepts. Weitere spezifische Maßnahmen zur Therapie der ICP-Erhöhung können in evidenz-basierte und nicht evidenz-basierte Therapieformen unterteilt werden.

2.3 Evidenz-basierte Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes

Die Behandlung des erhöhten intrakraniellen Druckes setzt ein ICP-Monitoring voraus. Intrakranielle Drucksteigerungen über 25 mmHg sollten therapiert werden, um damit gleichzeitig einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck (CPP) von 60-70 mmHg aufrechterhalten zu können.

Die Liquordrainage über einen externen Ventrikelkatheter stellt die einfachste Methode zur Senkung des ICP dar. Ist diese Möglichkeit nicht gegeben oder nicht ausreichend, so kann über die Verabreichung des Osmotherapeutikums Mannitol oder mittels moderater Hyperventilation eine ICP-Senkung erreicht werden (Abb. 2). Die Liquordrainage über einen externen Ventrikelkatheter, die moderate Hyperventilation und die Mannitolgabe sind die einzigen etablierten und evidenz-basierten Möglichkeiten, den erhöhten intrakraniellen Druck zu senken.

2.4 Nicht evidenz-basierte Therapieformen des erhöhten intrakraniellen Druckes

Bei vielen Patienten ist trotz adäquater Durchführung der Basistherapie und Einsatz der ICP-Standard-Therapie keine Normalisierung der intrakraniellen Druckwerte zu erzielen. In diesem Fall stehen eine Reihe weiterer Behandlungsmöglichkeiten zur Senkung des ICP zur Verfügung. Sie bilden die 2. Stufe der ICP-Therapie und unterscheiden sich von der Standard-ICP-Therapie darin, daß sie zwar nachweislich den intrakraniellen Druck senken, allerdings teilweise mit schweren Nebenwirkungen verbunden sind und bisher weder überzeugende Untersuchungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung noch zu einer Verbesserung der Prognose der Patienten vorliegen.

2.4.1 Tromethamin (TRIS-Puffer, THAM)

Die Verabreichung von TRIS-Puffer kann zu einer Senkung des intrakraniellen Druckes führen. Der genaue Wirkmechanismus ist ungeklärt. Es werden eine günstige Beeinflussung des Hirnödems über eine Verminderung der zerebralen Laktatproduktion sowie eine erhöhte Pufferkapazität des Liquors diskutiert. Der sofort nach intravenöser Injektion einsetzende ICP-Abfall könnte auch auf die primär osmotische

Basistherapie

- Analgosedierung
- kontrollierte Beatmung
- PaO₂ > 100 mmHg, PaCO₂ 35 - 40 mmHg
- Normovolämie
- Normoglykämie (Glucose i.S. 100 - 120 mg/dl)
- Normothermie bis mäßige Hypothermie (< 37 °C)
- Katecholamine zur Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes (CPP > 60 mmHg)

Spezifische Therapie - Stufe I

- Liquordrainage über externen Ventrikelkatheter
- moderate Hyperventilation (PaCO₂ 30 - 35 mmHg)
- Osmotherapie: Mannitol 20% (0,25 - 1,0 g/kg), Serum-Osmolarität < 320 mOsm/L

Spezifische Therapie - Stufe II

- Barbiturat-Koma (Burst-suppression-EEG)
- Hypertone Kochsalzlösung
- Tromethamin
- Entlastungstrepanation

Klinisch-experimentelle Therapieansätze

- Hypothermie
- Calciumantagonisten
- Glutamatantagonisten
- freie Radikalfänger
- Bradykininantagonisten
- Calpainblocker
- Dexanabinol

Abbildung 2: Stufenkonzept zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck.

Wirkung der Substanz zurückzuführen sein, obwohl bisher keine signifikanten Veränderungen der Serumosmolarität durch TRIS-Gabe nachgewiesen werden konnten (23, 75).

2.4.2 Hypertone Kochsalzlösung

Sowohl in experimentellen als auch in klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß mit hypertoner Kochsalzlösung eine Reduktion des ICP erreicht werden kann (29, 51). Der Einfluß hypertoner Kochsalzlösung auf das geschädigte Hirnparenchym, auf die zerebrale Perfusion und den zerebralen Stoffwechsel sind jedoch nur unzureichend untersucht. Es werden u.a. über eine Beeinflussung der zerebralen posttraumatischen Leukozytenfunktion antiinflammatorische Effekte diskutiert (26). Bei einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlich hohen Konzentrationen der Lösung und nicht einheitlicher Applikation (kontinuierliche versus Bolus-Gabe) konnte bisher keine Überlegenheit von hypertoner Kochsalzlösung gegenüber Mannitol gezeigt werden. Auch ist unklar, ob der Einsatz hypertoner Kochsalzlösung zu einem verbesserten Outcome der betroffenen Patienten beiträgt. Dennoch bietet die hypertone Kochsalzlösung die Möglichkeit, in ausgesuchten Fällen eine Senkung der therapierefraktären intrakraniellen Hypertension zu erzielen.

2.4.3 Barbituratkoma

Die Induktion eines Barbituratkomas ist indiziert, wenn unter der Standard-ICP-Therapie keine adäquate Senkung des ICP erreicht werden kann. Das Barbituratkoma führt nachweislich zu einer Verminderung der zerebralen Stoffwechselrate für Sauerstoff und Glukose und einer Senkung des ICP (19, 31, 50). Aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen, wie z.B. Kreislaufinstabilität mit Hypotonie, oder immunsupprimierender Wirkung empfehlen zahlreiche Autoren, die Therapie mit Barbituraten auf therapieresistente intrakranielle Hypertensionen zu beschränken.

2.4.4 Entlastungstrepanation

Die Entlastungstrepanation wird in vielen neurochirurgischen Kliniken als Ultima ratio zur Senkung des erhöhten ICP eingesetzt. Sowohl Indikation als auch Technik und Ausmaß der Trepanation sind jedoch uneinheitlich. Eine effektive Senkung des ICP durch die Entlastungstrepanation konnte bisher ebensowenig nachgewiesen werden wie eine günstige Beeinflussung der Prognose von Patienten mit schwerem SHT (45). Die Ergebnisse zur Entlastungstrepanation beim malignen Mediainfakt sind vielversprechend (58).

Für keine der hier aufgeführten Therapieformen liegen bislang Untersuchungen vor, die nachweislich zu einer Senkung der Mortalität der schädel-hirn-verletzten Patienten führen. Eine Senkung des intrakraniellen Druckes kann jedoch in ausgesuchten Fällen erreicht werden. Auch wenn die Wirksamkeit dieser Therapieoptionen noch nicht hinreichend geklärt ist, scheint ihr Einsatz bei Patienten, die trotz Anwendung der Basistherapie und der ICP-Standard-Therapie eine intrakranielle Hypertension (>25 mmHg) bzw. einen unzureichenden CPP (<60 mmHg) aufweisen, daher im Sinne eines Heilversuches und auf Grund fehlender Alternativtherapien gerechtfertigt. Die Indikation zum Einsatz dieser Therapien sollte individuell für den einzelnen Patienten gestellt werden und bleibt in der Verantwortung der behandelnden Ärzte.

3. Innovative Ansätze

Im letzten Jahrzehnt fanden eine Reihe neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze Einzug in die klinisch-experimentelle Anwendung. Die fortwährende Untersuchung pathophysiologischer Veränderungen und Zusammenhänge nach zerebralem Trauma führte zur Entwicklung verschiedenster neuer Therapieansätze. Im Mittelpunkt der Forschung stand dabei die Prävention des sekundären Hirnschadens. Primäres Ziel dabei ist, entweder durch eine Minimierung des sekundären Hirnschadens die Entwicklung einer Hirnschwellung und Parenchymnekrose zu vermeiden oder zumindest zu begrenzen, oder durch neuroprotektive Maßnahmen die Ischämietoleranz des Gehirns zu erhöhen. Weitere neue therapeutische Ansätze könnten sich durch neuartige diagnostische Verfahren

ergeben. Ein erweitertes Monitoring zerebraler Funktionen, wie z.B. die Erfassung der Hirngewebe-sauerstoffspannung oder der Hirndurchblutung erlaubt es nicht nur, neue Erkenntnisse über pathophysiologische Zusammenhänge während des Krankheitsverlaufes zu gewinnen, sondern wird auch zu einer, den sich ständig verändernden pathophysiologischen Gegebenheiten angepassten, individualisierten Therapie führen.

3.1 Präventive therapeutische Ansätze

3.1.1 Pharmakologische Therapien

Ziel der frühen, zeitlich kurz nach dem zerebralen Trauma zum Einsatz kommenden, therapeutischen Interventionen ist es, durch Eingriff in die Mediatorenkaskade eine Minimierung des sekundären Hirnschadens zu erreichen. Während des letzten Jahrzehnts wurden eine Reihe solcher vielversprechender Methoden entwickelt. Vor allem pharmakologische Substanzen, die in die den sekundären Hirnschaden verursachende Mediatorenkaskade eingreifen, wurden klinisch-experimentell in groß angelegten Studien untersucht.

Ein auf das Gehirn einwirkendes Trauma führt zur vermehrten Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren und K⁺-Ionen in den Extrazellulärraum. Besondere Bedeutung wird dabei der Aminosäure Glutamat beigemessen. Das von präsynaptischen Nervenendigungen freigesetzte Glutamat aktiviert N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren, was den Einstrom von Kalzium und monovalenten Kationen in die Zelle zur Folge hat (10). Unter der Vorstellung, daß eine Blockade der Glutamatrezeptoren den vermehrten Kalziumeinstrom in die Zelle hemmen könnte, wurden verschiedene NMDA-Rezeptorantagonisten entwickelt. Selfotel (CGS19755) war der erste Glutamatrezeptorantagonist, der in die klinische Prüfung eintrat. Es wurden zwei Phase-III-Studien durchgeführt, davon eine an Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und die zweite an Schlaganfallpatienten. Aufgrund einer erhöhten Mortalität in der Verum-Gruppe der Schlaganfall-Studie wurden beide Studien gestoppt. Aus der bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Datenlage konnte keine Verbesserung der neurologischen Erholung oder Senkung der Letalität durch den Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden (44). Cerestat (Aptiganel HCL) ist ein nicht kompetitiver Antagonist des NMDA-Rezeptors. Auch diese Substanz zeigte in der klinischen Erprobung nicht die erhoffte Wirkung. Eine weitere Untersuchung zum Einsatz eines selektiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten (CP-101-606) wurde abgeschlossen, Ergebnisse liegen jedoch nicht vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß diese Substanzen, verglichen mit den Kontrollgruppen, histologisch sowie neurologisch zu verbesserten Ergebnissen führen (11, 13, 72). Eine neuroprotektive Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonisten Remacemide wurde in einer klinisch prospektiven randomisierten Studie nachgewiesen, wobei die Verabreichung des Rezeptorantagonisten vor dem kardiochirurgischen Eingriff und damit vor Induktion der zerebralen

Ischämie begonnen wurde (3). Für keine der geprüften Substanzen konnte bisher eine klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall oder Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden.

Ähnlich verhält es sich mit dem Einsatz von Kalziumantagonisten, die zu einer Reduktion des Kalziumeinstroms in die Zelle führen. In vier großen multizentrischen Studien (Head Injury Trial I - IV) wurde die Wirksamkeit von Nimodipine, einem Kalziumantagonisten, untersucht (22, 25, 49, 66). Nachdem in den ersten beiden Studien nach einer Subgruppenanalyse Hinweise auf eine Wirksamkeit bei schädel-hirn-traumatisierten Patienten mit traumatischer Subarachnoidalblutung vorlagen, ergab eine dritte Untersuchung ein signifikant günstigeres Ergebnis bei Patienten, die Nimodipine erhalten hatten. Eine weitere, internationale multizentrische Studie bestätigte diese Ergebnisse jedoch nicht. Eine signifikante Verbesserung der neurologischen Erholung konnte durch Verabreichung von Nimodipine nicht erreicht werden (49).

Angesichts der unzweifelhaft bedeutenden Rolle der exzitatorischen Aminosäuren in der Entstehung und Unterhaltung des sekundären Hirnschadens wird die Entwicklung und Erprobung weiterer Substanzen, die an dieser Stelle in die Mediatorenkaskade eingreifen, von großer Bedeutung sein.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Hemmung der Lipidperoxidation. Im zerebralen Extrazellulärraum kommt es nach Trauma zur Anreicherung von Arachidonsäure, deren Metabolite und freier Sauerstoffradikale (41). Diese Mediatoren tragen über eine zytotoxische Zellschwellung entscheidend zur Ausbeutung des Hirnödems bei. Nach erfolgversprechenden experimentellen Ergebnissen beim Einsatz von Tirilazad Mesylate, einem 21-Aminosteroid, das zu einer Hemmung der Lipidperoxidation und Blockade der glutamatinduzierten freien Radikale führt, konnte in groß angelegten klinischen Studien keine Wirksamkeit der Substanz nachgewiesen werden (39).

Die Untersuchung zerebraler posttraumatischer inflammatorischer Vorgänge gewinnt, vor allem hinsichtlich möglicher therapeutischer Interventionen, zunehmendes Interesse. Schon zu Beginn der neunziger Jahre konnte nachgewiesen werden, daß es in der akuten posttraumatischen Phase zu einer Infiltration und Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen im Hirnparenchym, verbunden mit der Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems, kommt (57). Vor allem Makrophagen und Mikroglia könnten bei der fortschreitenden Parenchymnekrose eine Schlüsselstellung einnehmen, indem sie über die Freisetzung inflammatorischer Zytokine und anderer zytotoxischer Substanzen, wie freie Radikale, eine lokale inflammatorische Reaktion in Gang setzen und unterhalten. Sowohl tierexperimentell als auch bei Schädel-Hirn-Verletzten konnten erhöhte Konzentrationen von IL-1, IL-6 und TNF- α lokal bzw. im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden (65, 76, 78). Die Verabreichung anti-inflammatorischer Cytokine, wie z.B. IL-10, zeigte im Tier-

experiment neuroprotektive Wirkungen (16). Klinische Studien zum Einsatz anti-inflammatorischer Substanzen, wie z.B. Corticosteroide oder Bradykinin-Antagonisten (Bradycor), führten jedoch nicht zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes der SHT-Patienten (40).

Die Gründe für das Scheitern dieser klinisch-experimentellen Ansätze sind vielfältig und ausreichend diskutiert (36). Ob ein unzureichendes Studiendesign, die Heterogenität der intrakraniellen Pathologie der Patienten oder schlichtweg die Unwirksamkeit des jeweiligen Pharmakons nicht zum gewünschten Erfolg führten, bleibt bisher ungeklärt.

3.1.2 Hypothermie

Seit Mitte der achtziger Jahre werden klinisch experimentelle Untersuchungen durchgeführt, die den Einsatz der mäßigen Hypothermie (31°C Hirntemperatur) in der Therapie Schädel-Hirn-Verletzter untersuchen (67). Die Wirkmechanismen der Hypothermie sind bisher noch nicht eindeutig geklärt. Die Hypothermie beeinflusst die exzitotoxische Kaskade des sekundären Hirnschadens. Sie bewirkt eine Hemmung der Freisetzung von Glutamat, eine Minderung der Lipid-Peroxidationsprodukte und mindert den Verbrauch der endogenen Freie-Radikale-Fänger im ischämischen Hirngewebe. In klinischen Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Senkung des intrakraniellen Druckes, der Hirndurchblutung und des zerebralen Sauerstoffverbrauchs. Die Ergebnisse mehrerer prospektiver, randomisierter Studien zeigen einen Trend zur Verbesserung des klinisch-neurologischen Ergebnisses durch Hypothermie gegenüber bisherigen Behandlungsmethoden, eine signifikante Verbesserung des Outcomes konnte jedoch nicht erreicht werden (14, 37, 62). Der Einsatz der milden Hypothermie bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wird derzeit noch untersucht.

3.2 Diagnostische Ansätze

Die Therapie der intrakraniellen Hypertension beschränkt sich bisher im wesentlichen auf eine Senkung des ICP bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP. Neuere Monitoringverfahren bieten jedoch die Möglichkeit, weitere zerebrale Parameter wie die zerebrale Oxygenierung (61, 71) oder die Hirndurchblutung (CBF) zu messen. Damit ergeben sich neue therapeutische Ansätze, die zu einer Optimierung und Individualisierung des Behandlungskonzeptes beitragen könnten.

Bislang wurden verschiedene CBF-Meßmethoden entwickelt und in der Behandlung von Patienten mit zerebralem Insult eingesetzt, obgleich sie mit teilweise gravierenden Einschränkungen für den Einsatz an intensivpflichtigen Patienten verbunden sind. Als stationäre, nicht-invasive CBF-Meßverfahren sind hier die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) (2), die Positron-Emissions-Tomographie (PET) (53) und die stabile Xenon-Computertomographie (Xe-CT) zu nennen. Da diese Methoden, die nur eine einzeitige Messung erlauben, immer einen Transport des intensivpflichtigen und medizinisch häu-

fig instabilen Patienten zum jeweiligen Meßgerät erfordern, sind sie mit einem hohen Risiko verbunden und können daher nur limitiert angewandt bzw. wiederholt werden. Bei hirndruckgefährdeten Patienten, deren Zustand einen Transport nicht oder nur bedingt erlaubt, bietet eine mobile Bed-side-Methode zur CBF-Erfassung entscheidende Vorteile. Klinische Anwendung findet dabei bislang in erster Linie die intravenöse ^{133}Xe -Methode. Die ^{133}Xe -CBF-Messung stellt eine diskontinuierliche, zweidimensionale, nicht-invasive Methode dar, die lediglich intermittierende Messungen erlaubt und mit einem hohen apparativen Aufwand sowie der Verwendung radioaktiver Substanzen verbunden ist. Seit der Einführung der transkranialen Dopplersonographie (TCD) durch *Aaslid* et al. (1) findet insbesondere diese nicht-invasive und kontinuierliche Methode routinemäßige Anwendung in der neurochirurgischen Intensivmedizin. Über eine Bestimmung der Flußgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien und deren mathematischer Verarbeitung unter anderem zu Pulsatilitäts- und Widerstandsindices wird mittels der TCD indirekt auf die zerebrale Hämodynamik rückgeschlossen. Eine Beurteilung der tatsächlichen Parenchymperfusion oder gar eine quantitative CBF-Messung sind allerdings nicht möglich.

In den vergangenen Jahren ist es nun gelungen, eine Mikrosonde zu entwickeln, die in parenchymatösen Organen eine quantitative Erfassung der regionalen Gewebedurchblutung nach dem Prinzip der Thermodiffusion erlaubt (48). In tierexperimentellen und klinischen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, daß diese neue Technologie auch am Gehirn zur reliablen, kontinuierlichen Erfassung der regionalen Hirndurchblutung in Absolutwerten (ml/100g/min) eingesetzt werden kann (69). Mit dieser Sonde steht damit erstmals eine Technik zu Verfügung, die ein minimalinvasives regionales CBF-Monitoring erlaubt und durch eine hohe Sensitivität und geringe Latenz gegenüber bereits diskreten CBF-Veränderungen charakterisiert ist. Angesichts der Möglichkeit zur kontinuierlichen CBF-Erfassung am Patientenbett ist diese Katheter-sonde auch sehr gut zur Implementierung in computergestützte Monitoringsysteme geeignet, wie sie gerade bei Patienten mit zerebralen Insulten zunehmend eingesetzt werden (15). Ziel dieses sog. multimodalen Neuromonitorings ist die integrierte Erfassung verschiedener lokaler und systemischer Parameter, um von diesen auf die pathophysiologischen Abläufe und auf den Grad der Parenchymschädigung rückzuschließen. Zur Erweiterung des bestehenden Monitorings wurde infolgedessen in den letzten Jahren an spezialisierten neurochirurgischen Kliniken die Messung des regionalen Hirngewebe- pO_2 (pti O_2) mittels intraparenchymal implantierter Meßsonden eingeführt (68). Erwartungsgemäß fand sich hierbei ein Zusammenhang zwischen niedrigem pti O_2 und schlechtem Outcome (17). Eine Erweiterung des Prinzips des neurochemischen Monitorings erfolgte u.a. mittels Multiparameter-Sensor (pti CO_2 , pti pH) (79) und Mikrodialyse (55). Die direkte, kontinuierliche und reliable Erfassung von Hirngewebe- pO_2 und

regionalem CBF erlaubt nun erstmals, pathophysiologische Zusammenhänge am Bett schädel-hirn-verletzter Patienten zu untersuchen. Phasen der zerebralen Hypoxie oder Minderdurchblutung werden erkannt, durch gezielte therapeutische Interventionen kann eine Optimierung der zerebralen Perfusion angestrebt werden. Es bleibt zu hoffen, daß eine auf Hirngewebe- pO_2 und CBF gerichtete Therapie zu einer Verbesserung der neurologischen Erholung der Patienten beiträgt.

3.3 Neue Behandlungskonzepte zur Senkung des ICP

3.3.1 Lumbale Liquordrainage

Seit Jahrzehnten gilt die intrakranielle Hypertension als Kontraindikation für die lumbale Drainage von Liquor. Erste klinische Studien an kleinen Patientenkollektiven zeigten jedoch, daß die kontrollierte lumbale Liquordrainage bei therapierefraktär erhöhtem intrakraniell Druck zu einem signifikanten Abfall des ICP führt (8, 32, 74). Angesichts der möglichen Komplikation der zerebralen Einklemmung wird dieses Verfahren bisher nur unter äußerster Sorgfalt, engmaschigem klinisch-neurologischem Monitoring und ausschließlich bei Patienten angewandt, deren basale Zisternen in der kranialen Computertomographie gut zur Darstellung kommen. Zur Zeit wird die lumbale Liquordrainage nur an einer Klinik in Deutschland zur Senkung des Therapie-refraktär erhöhten ICP eingesetzt (46). Bis eine größere Zahl von Untersuchungsdaten zur Sicherheit und Wirkung der lumbalen Liquordrainage vorliegen, ist der Einsatz dieser Therapie nur im Rahmen von klinischen Studien und nicht zur allgemeinen Anwendung zu empfehlen.

3.3.2 Indomethacin

Indomethacin ist ein Cyclooxygenase-Blocker und hemmt die Prostaglandinsynthese. Es wirkt an zerebralen Gefäßen vasokonstriktorisch und führt über eine Abnahme des zerebralen Blutflusses zu einer vorübergehenden Reduktion des ICP. Es konnte gezeigt werden, daß die Wirkung des Indomethacin mit den ICP-senkenden Effekten der Hyperventilation vergleichbar ist. Die Verabreichung von Indomethacin birgt die Gefahr der zerebralen Minderdurchblutung, vor allem in minderperfundierten geschädigten Hirnarealen. Aus diesem Grunde ist von einem Einsatz dieser Substanz ohne vorherige weitere Untersuchungen abzuraten (18, 30, 59).

3.3.3 Dihydroergotamin - Lund-Konzept

Dihydroergotamin (DHE) führt über eine Vasokonstriktion der venösen Kapazitätsgefäße zu einem Anstieg des peripheren vaskulären Widerstandes. Erste Untersuchungen zeigten, daß die intravenöse Verabreichung von DHE zu einem Abfall des ICP und daraus folgend einer Senkung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz und einer Verbesserung der zerebralen Perfusion führt (24, 56). Der Einsatz von DHE zur Senkung des erhöhten ICP fand Eingang in das von einer schwedischen Arbeitsgruppe entwickelte, sog. "Lund-Konzept". Es basiert auf der Hypothese, daß der kapilläre hydrostatische und kolloidosmoti-

Ketamin	Calpain-Hemmer	Dexanabinol
Ketamin ist ein nicht kompetitiver NMDA-Antagonist. In tierexperimentellen Untersuchungen führte die Applikation von Ketamin-Racemat nach Schädel-Hirn-Traumatisierung zu einem verbesserten neurologischen Outcome, neuroprotektive Effekte konnten bei der Anwendung von S-(+)-Ketamin nach zerebraler Ischämie nachgewiesen werden. In zellexperimentellen Untersuchungen konnte ein neuroregenerativer Effekt von S-(+)-Ketamin demonstriert werden (27, 60, 73).	Calpain ist eine intrazelluläre Protease. Sie wird aktiviert, wenn das intrazelluläre freie Calcium ansteigt. Die unkontrollierte Aktivität dieses Enzyms führt über Funktionsbeeinträchtigungen weiterer Enzyme und membranständiger Proteine zu funktionellen und strukturellen Veränderungen in der Zelle. Tierexperimentell konnte eine neuroprotektive Wirkung durch Hemmung des proteolytischen Enzyms nachgewiesen werden. Ob diese Ergebnisse sich im klinischen Einsatz bestätigen, bleibt abzuwarten (28, 64).	Dexanabinol, synthetisches Cannabinoid, ist ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist, wirkt antiinflammatorisch und zeigte in vitro antioxidative Eigenschaften. Experimentell konnten mittels Dexanabinol eine günstige Beeinflussung der Infarktgröße bei fokaler Ischämie, eine Reduktion der zerebralen Ödemformation und verbesserte neurologische Ergebnisse erzielt werden. Zur Zeit befindet sich diese Substanz in der Phase III der klinischen Erprobung an schädel-hirn-traumatisierten Patienten (63).

Abbildung 3: Potentiell „neuroprotektive“ Substanzen.

sche Druck in den zerebralen Kapillaren wesentlich zur Entwicklung des interstitiellen (vasogenen) Hirnödems beitragen. Neben konventionellen Behandlungsstrategien werden DHE, Metoprolol (β 1-Blockade) und Clonidin (α 2-Agonist) verabreicht. Damit soll über eine präkapilläre Vasokonstriktion und Reduktion des arteriellen Blutdruckes eine Abnahme des hydrostatischen Druckes in den Arteriolen erreicht werden. Ein Abfall des CPP bis auf 50 mmHg wird dabei toleriert. Zusätzlich wird ein Serum-Albumin von 36 g/L zur Aufrechterhaltung eines adäquaten kolloidosmotischen Druckes angestrebt. Erste klinische Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe zeigen eine geringere Mortalität, verglichen mit historischen Patientenkollektiven (4, 20). Leider wurden bisher keine tierexperimentellen Untersuchungen zu dieser Hypothese durchgeführt. In Ermangelung ausreichender Patientenzahlen und randomisierter Vergleichsstudien mit konventionellen Behandlungskonzepten, die eine Überlegenheit des *Lund*-Konzeptes beweisen könnten, fand diese Therapieform bisher nur eine limitierte Verbreitung.

4. Aussichten

Die Mediatorenkaskade, die den sekundären Hirnschaden unterhält, bietet unzählige Angriffspunkte für mögliche therapeutische Interventionen. Eine Reihe weiterer, potentiell neuroprotektiver, pharmakologischer Substanzen, wie z.B. Calpain-Hemmer und Ketamin, werden zur Zeit untersucht (Abb. 3). In Anbetracht der vielfältigen zellulären, neurochemischen und molekularen Abläufe erscheint es jedoch fragwürdig, ob der selektive Angriff an einem der zahlreichen Mediatoren zu erfolversprechenden Ergebnissen führen kann. Ein vielversprechender Fortschritt ist daher die Entwicklung von Pharmaka, die gleichzeitig verschiedene Komponenten dieses komplexen Systems beeinflussen (Dexanabinol; Abb. 3).

Zunehmendes Interesse gewinnt die Erforschung der Apoptose, des programmierten Zelluntergangs. Erste Studien weisen darauf hin, daß Apoptose wesentlich zum Untergang von Hirnparenchym beitragen könnte

(54). Die Unterbrechung dieses „programmierten Zelltores“ wäre als therapeutische Intervention denkbar.

Neben den Versuchen, die Ausbildung eines deletären Hirnschadens zu minimieren, gibt es neue Ansätze, die sich mit neuronalen Reparationsmöglichkeiten beschäftigen. *Eriksson* gelang 1998 der Nachweis, daß im menschlichen Gehirn eine Neurogenese stattfindet (21). Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist mittlerweile bekannt, daß im Hippocampus und anderen Hirnregionen wie dem Septum und Striatum sowie im Rückenmark Stammzellen residieren (70). Detailliertere Kenntnisse über die Funktion der Stammzellen und die Steuerung ihrer Regenerationsfähigkeit könnten eine Selbstreparatur des Gehirns ermöglichen. Die gezielte Beeinflussung von Genaktivitäten würde eine Steigerung oder Verminderung der Neurogenese erlauben, womit es in Zukunft vielleicht möglich wäre, die Bildung neuer Nervenzellen zu steuern.

Summary: The neurological outcome in head-injured patients has improved significantly over the last 30 years based on developments in primary care, general ICU care and new diagnostic technologies. Basic and clinical research provided the development of novel neuroprotective agents. However, all neuroprotective agents studied thus far have failed to improve outcome in humans.

Substantial progress was made, when ICP measurement was accepted for monitoring in severely head injured patients. Subsequently, raised intracranial pressure was recognized as a major problem for the treating physician. Over the last decades, several treatment modalities have been employed, most of them lacking rigorous evidence. It seems important to note that more than 20 years of basic and clinical research could not lead to a therapy which helps the physician to treat intracranial hypertension successfully. The development of new means of extended intracerebral monitoring (ptiO₂, CBF, microdialysis) led to a better pathophysiological understanding of basic processes occurring after traumatic brain injury. Therapy begins to change its main target. Blood flow guided treatment

is a possible therapeutic strategy of the future. However, practical guidelines have to reach wide-spread general acceptance so that new therapy strategies can be tested in clinical trials.

Key-words:

Brain injuries;

Intracranial pressure;

Monitoring, physiologic;

Outcome assessment (health care).

Literatur

1. *Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H:* Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57 (1982) 769-774
2. *Andersen AR:* 99mTc-D,L-hexamethylene-propyleneamine oxime (99mTc-HMPAO): basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow. *Cereb Brain Metab Rev* 1 (1989) 288-318
3. *Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP, et al.:* Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. A randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke* 29 (1998) 2357-2362
4. *Åsgeirsson B, Grände PO, Nordström CH:* A new therapy of post-traumatic brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 20 (1994) 260-267
5. *Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempfski O, et al.:* Mediators of brain edema and secondary brain damage. *Crit Care Med* 16 (1988) 972-978
6. *Baethmann A, Kempfski OS:* Pathophysiologie des Hirnödems. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 7/8 (1997) 347-356
7. *Baethmann A, Jantzen JP, Piek J, et al.:* Physiologie und Pathophysiologie des intrakraniellen Druckes. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 7/8 (1997) 357-359
8. *Baldwin HZ, Rekte HL:* Preliminary experience with controlled external lumbar drainage in diffuse pediatric head injury. *Pediatr Neurosurg* 17 (1991) 115-120
9. *Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al.:* Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurosurg* 13 (1996) 643-734
10. *Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, et al.:* Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg* 89 (1998) 507-518
11. *Chen MH, Bullock R, Graham DI, et al.:* Ischemic neuronal damage after acute subdural hematoma in the rat: effects of pretreatment with glutamate antagonist. *J Neurosurg* 74 (1991) 944-950
12. *Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al.:* The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34 (1993) 216-222
13. *Choi DW, Goldberg MP, Monyer H, et al.:* Competitive and non-competitive NMDA antagonists reduce acute neuronal injury in vitro. *J Neurochem* 52 Suppl (1989) S24 (Abstract)
14. *Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al.:* Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 22 (2001) 602-603
15. *Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, et al.:* Computer supported multimodal bed-side monitoring for neuro intensive care. *Int J Clin Monit Comp* 11 (1994) 223-232
16. *Dietrich WD, Busto R, Bethea JR:* Post ischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA 1 hippocampus following transient global ischemia in rats. *Exp Neurol* 158 (1999) 444-450
17. *Dings J, Jager A, Meixensberger J, et al.:* Brain tissue pO₂ and outcome after severe head injury. *Neurol Res* 20 Suppl 1 (1998) 71-75
18. *Dahl B, Bergholt B, Kjaergaard JO, et al.:* The correlation between CO₂- and indomethacin reactivity in severe head injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 35 Suppl 96 (1991) 188: 047
19. *Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al.:* High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69 (1988) 15-23
20. *Eker C, Åsgeirsson B, Grände PO, et al.:* Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 26 (1998) 1881-1886
21. *Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al.:* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4 (1998) 1313-1317
22. *European Study group on nimodipine in severe head injury:* A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J Neurosurg* 80 (1994) 797-804
23. *Gaab MR, Seegers K, Smedema RJ, et al.:* A comparative analysis of THAM (Tris-buffer) in traumatic brain oedema. *Acta Neurochir* 51 Suppl (1990) 320-323
24. *Grände PO:* The effects of dihydroergotamine in patients with head injury and raised intracranial pressure. *Intensive Care Med* 15 (1989) 523-527
25. *Harders A, Karariéka A, Braakmann R and The German tSAH Study Group:* Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J Neurosurg* 85 (1996) 82-89
26. *Hartl R, Medary MB, Ruge M, et al.:* Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J Trauma* 42 (1997) 41-47
27. *Himmelseher S, Pfenninger E, Kochs E, et al.:* S(+)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol* 12 (2000) 84-94
28. *Hong SC, Goto Y, Lanzino G, et al.:* Neuroprotection with a calpain inhibitor in a model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 25 (1994) 663-669
29. *Horn P, Münch E, Vajkoczy P, et al.:* Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 21 (1999) 758-764
30. *Jensen K, Ohström J, Cold GE, et al.:* The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral metabolism in patients with severe head injury and intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 108 (1991) 116-121
31. *Lee MW, Deppe SA, Sipperly ME, et al.:* The efficacy of barbiturate coma in the management of uncontrolled intracranial hypertension following neurosurgical trauma. *J Neurotrauma* 11 (1994) 325-331
32. *Levy DI, Rekte HL, Cherny WB, et al.:* Controlled lumbar drainage in pediatric head injury. *J Neurosurg* 83 (1995) 453-460
33. *Leyden E:* Beiträge und Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Gehirns. Über Hirndruck und Hirnbewegungen. *Virchows Arch* 37 (1866) 519-559
34. *Lundberg N:* Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 149 Suppl (1960) 1-193
35. *Maas AIR, Dearden M, Teasdale GM, et al.:* EBIC-Guidelines for the management of severe head injury in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 139 (1997) 286-294

36. *Maas AIR, Steyerberg EW, Murray GD, et al.*: Why have recent trials of neuroprotective agents in head injury failed to show convincing efficacy? A pragmatic analysis and theoretical considerations. *Neurosurgery* 44 (1999) 1286-1298
37. *Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al.*: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336 (1997) 540-546
38. *Marion DW, Spiegel TP*: Changes in the management of severe traumatic brain injury: 1991-1997. *Crit Care Med* 28 (2000) 16-18
39. *Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, Bricolo A, et al.*: A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. *J Neurosurg* 89 (1998) 519-525
40. *Marmarou A, Nichols J, Burgess J, et al.*: Effect of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027) in severe traumatic brain injury: Results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial-American Brain Injury Consortium Study Group. *J Neurotrauma* 16 (1999) 431-444
41. *McCall JM, Braughler JM, Hall ED*: Lipid peroxidation and the role of oxygen radicals in CNS injury. *Acta Anaesthesiol Belg* 38 (1987) 373-379
42. *Miller JD, Becker DP, Ward JD*: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 47 (1977) 503-516
43. *Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP*: Early insults to the injured brain. *JAMA* 240 (1978) 439-442
44. *Morris GF, Bullock R, Marshall SB, et al.*: Failure of the competitive N-methyl-D-aspartat antagonist Selfotel (CGS 19755) in the treatment of severe head injury: results of two Phase III clinical trials. *J Neurosurg* 91 (1999) 737-743
45. *Münch E, Horn P, Schürer L, et al.*: Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 47 (2000) 315-323
46. *Münch E, Bauhuf C, Horn P, et al.*: Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Critical Care Med* 29 (2001) 976-981
47. *Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al.*: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75 (1991) 731-739
48. *Newman WH, Bowman HF, Orgill DP, et al.*: A methodology for in vivo measurement of blood flow in small tissue volumes. *ASME HTD* 322 (1995) 99-105
49. Nimodipine in head injury: Results of the HIT IV study. 5th International Neurotrauma Symposium, Garmisch-Partenkirchen, Germany, October 1-5, 2000
50. *Nordström CH, Messeter K, Sundbarg G, et al.*: Cerebral blood flow, vasoreactivity and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* 68 (1988) 424-431
51. *Qureshi AI, Suarez JJ*: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 28 (2000) 3301-3313
52. *Quinke H*: Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berl Klin Wochenschr* 28 (1891) 929-931
53. *Raichle ME, Martin WRW, Herscovitch P, et al.*: Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* 24 (1983) 790-798
54. *Rink A, Fung KM, Trojanowski QJ, et al.*: Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *AM J Pathol* 147 (1995) 1575-1583
55. *Robertson C, Gopinath SP, Uzura M, et al.*: Metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis. *Neurol Res* 20 (1998) S1:91-94
56. *Ryding E, Asgeirsson B, Bertman L, et al.*: Dihydroergotamine treatment of increased ICP following severe head injury. 5th Nordic CBF symposium, Lund 1990 (Abstract)
57. *Schoettle RJ, Kochanek PM, Magaree MJ, et al.*: Early polymorphonuclear leukocyte accumulation correlates with the development of post-traumatic cerebral edema in rats. *J Neurotrauma* 7 (1990) 207-217
58. *Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al.*: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29 (1998) 1888-1893
59. *Schwarz S, Bertram M, Ashoff A, et al.*: Indomethacin for brain edema following stroke. *Cerebrovasc Dis* 9 (1999) 248-250
60. *Shapira Y, Lam AM, Eng CC, et al.*: Therapeutic time window and dose response of the beneficial effects of ketamine in experimental head injury. *Stroke* 25 (1994) 1637-1643
61. *Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, et al.*: Continuous monitoring of jugular oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 76 (1992) 212-217
62. *Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al.*: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79 (1993) 363-368
63. *Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, et al.*: Cytokine production in the brain following closed head injury; dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-Alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 72 (1997) 169-177
64. *Sun A, Cheng J*: Novel targets for therapeutic intervention against ischemic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 22 (1999) 164-171
65. *Taupin V, Toulmond S, Serrano A, et al.*: Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesions. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro54864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. *J Neuroimmunol* 42 (1993) 177-186
66. *Teasdale G, Baily I, Bell A, et al.*: The effect of nimodipine on outcome after Head injury: a prospective randomised control trial. The British/Finnish Co-operative head Injury Trial Group. *Acta Neurochir (Wien)* 51 Suppl (1990) 315-316
67. *Tsugane R, Ohya M, Yamamoto I, et al.*: [Management of severe head injury under hypothermia] *Neurol Med Chir* 25 (1985) 263-267
68. *Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, et al.*: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 42 (1997) 32-37
69. *Vajkoczy P, Roth H, Horn P, et al.*: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg* 93 (2000) 265-274
70. *Van Praag H, Kempermann G, Gage FF*: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2 (1999) 266-270
71. *Von Helden A, Schneider GH, Unterberg AW, et al.*: Monitoring of jugular oxygen saturation in comatose patients with subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematomas. *Acta Neurochir* 59 Suppl (1993) 102-110
72. *Warner MA, Nadlr JV, Crain BJ, et al.*: Effects of three NMDA receptor antagonists in the gerbil carotid occlusion model of transient fore-brain ischemia. *Soc Neurosci Abstr* 15 (1989) 358 (Abstract)
73. *Werner C, Reeker W, Engelhard K, et al.*: Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zerebrovaskuläre Effekte und Neuroprotektion nach fokaler Ischämie. *Anaesthesist* 46 Suppl 1 (1997) 55-60
74. *Willemsse RB, Egeler-Peerdeman SM*: External lumbar drainage in uncontrollable intracranial pressure in adults with severe head injury: a report of 7 cases. *Acta Neurochir* 71 Suppl (1998) 37-3
75. *Wolf AL, Levi L, Marmarou A, et al.*: Effect of THAM upon outcome in severe head injury: a randomized prospective clinical trial. *J Neurosurg* 78 (1993) 54-59
76. *Woodrooffe MN, Sarna GS, Wadhawa M, et al.*: Detection

Intensivmedizin

of IL-1 and interleukin-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production. *J Neuroimmunol* 33 (1991) 227-236

77. *Wynter WB*: Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure. *Lancet* (1891) 981

78. *Young AB, Beard LG, Dempsey RJ, et al.*: The acute-phase response of the brain-injured patient. *J Neurosurg* 69 (1988) 375-380

79. *Zauner A, Doppenberger EMR, Woodward JJ, et al.*: Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 41 (1997) 1082-1093.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Elke Münch*
Institut für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
D-68167 Mannheim.