

3. Theoretische Grundlagen

3.1. Cerebraler Metabolismus und Substratbedarf

Das Gehirn ist eines der stoffwechselaktivsten Organe des menschlichen Körpers. Es erhält etwa 15% des Herzminutenvolumens in Ruhe (750 ml/min) und verbraucht etwa 20% des dem Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs (170 $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$). 25% des Glukoseverbrauches (31 $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$) finden im ZNS statt. Im Vergleich dazu beträgt das Gewicht des Gehirns nur etwa 2-3% des Gesamtkörpergewichtes. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Sauerstoffverbrauch 3-5 ml/100 g/min (40-70 ml/min), das Sauerstoffangebot 20 ml/100 ml Blut bzw. 50 ml Blut/100 g/min (150 ml/min) (16, 17). Diese O_2 -Reserve sorgt dafür, dass der aerobe Stoffwechsel (> 95% der Kohlenhydrate werden oxydativ metabolisiert (7)) mit ausreichender Sicherheit gewährleistet wird (16). So werden aus einem Mol Glukose unter Aufwendung von 6 Mol O_2 durch Glykolyse und Citrat-Zyklus 36 Mol ATP und 6 Mol CO_2 gewonnen. Da weder in den Neuronen noch in der Neuroglia nennenswerte Mengen an O_2 und Glukose gespeichert werden können, ergibt sich eine extreme Abhängigkeit des Gehirns von einer kontinuierlichen Substratversorgung über den cerebralen Blutfluss.

Der cerebrale Energiebedarf lässt sich unterteilen in:

- Funktionsstoffwechsel (ca. 60%)
- Erhaltungsstoffwechsel (ca. 40%)

Der Funktionsstoffwechsel umfaßt alle höheren neuronalen Funktionen wie die Generierung von elektrischen Signalen. Der Erhaltungsstoffwechsel sorgt für die Aufrechterhaltung der zellulären Integrität z.B. durch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und der Ionengradienten und durch die Synthese von Strukturproteinen (49). Folglich kann der cerebrale Metabolismus bis zu 60% abnehmen, bevor es zu einer Einschränkung des Erhaltungsstoffwechsels kommt und die zelluläre Integrität bedroht ist.

Der O_2 -Verbrauch (und damit der Blutfluss) des Gehirns ist eng an den Energiebedarf gekoppelt (38), d.h. ATP-Verbrauch und ATP-Neusynthese (unter O_2 -Verbrauch) halten sich die Waage. Unter physiologischen Bedingungen stehen alle Stoffwechselprodukte und Substrate in einem dynamischen Gleichgewicht.

Die Menge eines Substrates (Q), welche pro Zeiteinheit (dt) über das arterielle Blut (Qa/dt) an das Gewebe geliefert wird, muss der Summe aus der Menge im venösen Abfluß (Qv/dt), der metabolisierten Menge (Qm/dt) und der im Gewebe akkumulierten Menge (Qi/dt) entsprechen [Formel 1]:

$$[1] \quad \frac{Qa}{dt} = \frac{Qv}{dt} + \frac{Qm}{dt} + \frac{Qi}{dt}$$

Im Falle von O_2 kann die im Gewebe akkumulierte Menge vernachlässigt werden [Formel 2]:

$$[2] \quad \frac{Qa - Qv}{dt} = \frac{Qm}{dt}$$

Die Differenz aus der an- und abtransportierten Substratmenge (hier: O_2) entspricht also dem Verbrauch im Gewebe. Die mit dem arteriellen Blut transportierte Menge ist gleichzusetzen mit dem Blutfluss (F_a) multipliziert mit der Blutkonzentration des Stoffes (C_a), also $F_a \times C_a$; das gleiche gilt auch für das venöse Blut, also $F_v \times C_v$. Wenn arterieller und venöser Fluß übereinstimmen, gilt die Gleichung [Formel 3]:

$$[3] \quad \frac{Qm}{dt} = F \cdot (C_a - C_v)$$

F = Blutfluss

C_a = arterielle Konzentration der Substanz

C_v = venöse Konzentration der Substanz

Der Ausdruck Qm/dt entspricht der cerebralen Metabolisierungsrate von Sauerstoff ($CMRO_2$).

3.2. Cerebrale Autoregulation

Aus dem Verhältnis Energiebedarf - Energieangebot ergibt sich, dass das Gehirn über Regulationsmechanismen verfügen muss, welche den CBF den aktuellen Bedürfnissen anpassen und bei systemischen Schwankungen z.B. des Blutdruckes konstant halten. Die hierfür verantwortlichen Steuerungsmechanismen werden unter dem Begriff der cerebralen Autoregulation zusammengefaßt. Die Regulierung des CBF erfolgt angepasst an die metabolischen Bedürfnisse der Neuronen und der Neuroglia sowie angepasst an das

Substratangebot (O_2 , Glukose). So verhalten sich CBF und $CMRO_2$ weitgehend proportional zueinander.

Die cerebrale Autoregulation umfasst im wesentlichen folgende Elemente:

- 1.) Metabolische Autoregulation:
 - CO_2 -Vasoreaktivität
 - O_2 -Vasoreaktivität
 - lokal-metabolisch vermittelte Vasoreaktivität
- 2.) Blutdruckadaptierte Autoregulation
- 3.) Neurogene Autoregulation

Diese Unterteilung dient dem besseren Verständnis der hauptsächlich involvierten Regulationsmechanismen. Diese dürfen jedoch nicht isoliert voneinander betrachtet werden, denn die Regulation des CBF ergibt sich aus der Gesamtheit der obigen Faktoren und deren Wechselwirkungen untereinander.

3.2.1. CO_2 -Vasoreaktivität

Der Einfluss des CO_2 -Partialdruckes auf den Tonus der cerebralen Gefäßmuskulatur ist gut untersucht. Bei gesteigertem Metabolismus erhöht sich der O_2 -Verbrauch und damit auch die CO_2 -Produktion im Gewebe. CO_2 diffundiert schnell über die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur (32); der genaue Mechanismus ist allerdings noch unklar. Interessanterweise beeinflusst eine systemische metabolische Azidose bei intakter Blut-Hirn-Schranke (BBB) den cerebralen Gefäßwiderstand nicht, wohl aber ein Anfall saurer Valenzen im CSF oder im Interstitium durch den lokalen Metabolismus (85).

Die CO_2 -vermittelte Gefäßantwort ermöglicht es dem Gehirn, den Blutfluss in die entsprechenden Areale zu modulieren und innerhalb eines weiten Bereiches konstant zu halten. Dadurch kann der CBF dem Substratbedarf und dem Abtransport der Metabolite angepasst werden. Im Bereich eines p_aCO_2 von 20-80 mmHg verhält sich der CBF unter physiologischen Bedingungen nahezu linear (63). Anders ausgedrückt führt eine Halbierung des p_aCO_2 von 40 auf 20 mmHg zu einer Halbierung des CBF bzw. der CBF ändert sich um etwa 3% pro 1 mmHg Änderung des p_aCO_2 (50).

Die durch eine Hypokapnie vermittelte Vasokonstriktion hält unter physiologischen Bedingungen für etwa 6-10 Stunden an, wobei diese Zeit erheblichen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Verantwortlich hierfür ist die langsame Adaptation der

Puffersysteme im Liquor cerebrospinalis, v.a. durch den Transport von HCO_3^- über die Blut-Hirn-Schranke (61, 52).

Das Ausmaß der CO_2 -Reaktivität ist abhängig vom Grundtonus der Arteriolen und somit vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAP); so verhindert z.B. eine vorbestehende starke Vasokonstriktion eine weitere CO_2 -vermittelte Verengung der Gefäße. Mit zunehmender Hypotension nimmt die Fähigkeit des Gehirns, auf Änderungen im CO_2 -Partialdruck (pCO_2) zu reagieren, ab. Eine schwere Hypotonie mit einem MAP von 30 mmHg führt zu einer völligen Aufhebung der CO_2 -vermittelten Autoregulation (22). Umgekehrt beeinflusst der pCO_2 die blutdruckadaptierte Autoregulation derart, dass eine Hyperkapnie gegenüber einer Normokapnie den Autoregulationsbereich einengt, während eine Hypokapnie diesen erweitert (56). Eine prolongierte Hyperventilation (> 60 h) führt durch die Verringerung der intracerebralen Puffersysteme zu einer Hypersensitivität der Gefäßmuskulatur gegenüber von Änderungen im pCO_2 , was in der Folge zu starken ICP-Schwankungen führt (52).

3.2.2. O_2 -Vasoreaktivität

Unter Normoxie hat der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) keinen nennenswerten Einfluss auf die Regulierung des CBF. Es ist aber belegt, dass eine arterielle Hypoxämie über einen vasodilatatorischen Effekt zu einer Steigerung des CBF führen kann (47, 56). Der Schwellenwert liegt bei einem p_aO_2 von etwa 50 mmHg; ein Abfall des p_aO_2 auf 30 mmHg verdoppelt den Blutfluss im Vergleich zum Ausgangswert (9). Umgekehrt führt ein Anstieg des p_iO_2 auf supranormale Werte zu einer cerebralen Vasokonstriktion und dementsprechend zu einer Reduktion des CBF (47). Rostrup et al. konnten an sechs gesunden freiwilligen Probanden zeigen, dass bei normobarer Hyperoxie unter Einatmung von 100% Sauerstoff der CBF um 27% abnimmt (65).

Das anatomische Korrelat der CBF-Steigerung und Hypoxie ist eine Dilatation cerebraler Arteriolen. Ursächlich wird ein lokaler Anstieg der Laktatkonzentration und anderer vasodilatatorischer Substanzen durch die Gewebshypoxie diskutiert. Dies erscheint plausibel, da CBF und die cerebrale metabolische Aktivität unter physiologischen Bedingungen eng aneinander gekoppelt sind. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass direkte O_2 -sensitive Mechanismen der Gefäßmuskulatur an der cerebralen Autoregulation beteiligt sind (56). Die Physiologie der O_2 -Vasoreaktivität ist bislang nicht endgültig geklärt.

3.2.3. Lokal-metabolisch vermittelte Vasoreaktivität

Die Produktion vasoaktiver Metabolite wird zu einem gewissen Teil durch den $p_{ti}O_2$ moduliert. Absoluter oder relativer O_2 -Mangel führen zu einem Anstieg anaerober Stoffwechselprodukte wie z.B. Laktat oder Adenosin. Insbesondere scheint das Gefäßendothel mit seinen verschiedenen Mediatoren eine wichtige Rolle zu spielen (26, 56, 83). Dessen Entfernung führt zu einer schweren Beeinträchtigung der Autoregulation, wahrscheinlich durch Ausschaltung des autoregulatorischen Transduktionsprozesses zwischen Endothelzelle und glatter Gefäßmuskelzelle (56). In einer Studie an gesunden Probanden zeigten White et al. die Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) für die Autoregulation. Die mit dem NO-Synthetase-Hemmstoff L-NMMA behandelte Gruppe zeigte eine signifikant geringere Änderung des Autoregulations-Index als die Kontrollgruppe (83).

3.2.4. Blutdruckvermittelte Autoregulation (pAR)

Änderungen im Blutdruck bewirken eine myogene Antwort in der glatten Gefäßmuskulatur ("Bayliss-Effekt"), d.h. eine Vasokonstriktion bei erhöhtem MAP bzw. eine Vasodilatation bei erniedrigtem MAP (56). Dies führt dazu, dass bei CPP-Schwankungen im Bereich von 50-150 mmHg die cerebralen Widerstandsgefäße adaptieren und den CBF annähernd konstant halten. Außerhalb des Autoregulationsbereiches (AR-Bereiches) verhalten sich CPP und CBF nahezu linear. Bei Unterschreitung der unteren Autoregulationsgrenze steigt zuerst die O_2 -Ausschöpfung des arteriellen Blutes, bevor es zu einer Ischämie kommt. Bei Überschreitung der oberen Autoregulationsgrenze dagegen kommt es zu einem "Breakthrough-Phänomen": aus der passiven Dehnung der Gefäße entgegen ihres Tonus resultiert eine Hyperämie, die wiederum zu weiteren Sekundärschädigungen wie z.B. einem Hirnödem führen kann (56, 64). Unter der Annahme einer Newton'schen Flüssigkeit in starren Röhren gilt in diesem Zusammenhang das Ohm'sche Gesetz [Formel 4]:

$$[4] \quad I = \frac{U}{R}$$

Die Stromstärke I entspricht dem cerebralen Blutfluss (CBF) und die Spannung U dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP). R ist der cerebrale Gefäßwiderstand (CVR). Formel [4] lässt sich also auch schreiben [Formel 5]:

$$[5] \quad CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

Obwohl, wie auch im Falle des Ohm' schen Gesetzes, im menschlichen Organismus die für diese Gleichung geforderte Bedingung einer Newton' schen Flüssigkeit unter linearer Strömung durch starre Röhren nicht gegeben ist, lässt sich das Verhalten des cerebralen Gefäßwiderstandes am besten mit Hilfe des Gesetzes von Hagen-Poiseuille beschreiben [Formel 6]:

$$[6] \quad R = \frac{8 l \mu}{r^4}$$

l = Länge des Gefäßes

μ = Blutviskosität

r = Gefäßradius

R = Gefäßwiderstand (= CVR)

Die genaue Betrachtung dieser Gleichung zeigt, dass sowohl die Länge des Gefäßbettes als auch die Blutviskosität einen gewissen Beitrag zum Gesamtwiderstand leisten. Dies ist klinisch bedeutsam, weil in bestimmten Situationen die Beeinflussung der Blutviskosität die einzige verfügbare therapeutische Zielgröße darstellt. Hämatokrit und CBF verhalten sich gegensinnig; ob dies allerdings rheologische Ursachen hat oder indirekt über das veränderte O₂-Angebot vermittelt wird, ist nicht klar (79). Da der Gefäßradius in der vierten Potenz steht, kommt ihm bei der Regulierung des CVR die größte Bedeutung zu. Kaliberschwankungen der Widerstandsgefäße sind demnach die effektivsten Mechanismen zur Kontrolle des CBF.

Die untere AR-Grenze von 50 mmHg ist lediglich eine statistische Aussage und lässt Rückschlüsse auf eine adäquate cerebrale Perfusion auch bei gesunden Individuen nicht mit ausreichender Sicherheit zu (2, 17, 25). Viele Studien konnten belegen, dass bei Patienten mit SHT der AR-Bereich nach rechts zu höheren Werten verschoben ist (31, 56, 64, 66, 81). Ähnliches gilt für Patienten mit arterieller Hypertonie oder diabetischer Angiopathie (56). Dies bedeutet, dass ein im Normbereich liegender CPP bei diesen Patienten durchaus inadäquat sein kann. Weil es nicht ohne weiteres möglich ist, die untere Grenze der AR zu bestimmen, schlagen Rosner et al. vor, den CPP auf einem Wert von mindestens 70 mmHg und höher zu halten (64). In ihren Untersuchungen fanden die Autoren auch eine Abhängigkeit des ICP vom CBF. Sie postulieren, dass eine CPP-orientierte Therapie durch die autoregulatorische Vasokonstriktion den ICP durch Reduzierung des CBF kontrollieren kann.

3.2.5. Neurogene Autoregulation

Während die pAR überwiegend durch die kleineren Widerstandsgefäße vermittelt wird, übt der Sympathikus seine Wirkung hauptsächlich auf die größeren intracerebralen Gefäße aus. Die Aktivität des Sympathikus beeinflusst den CBF in Ruhe nicht oder nur marginal. Allerdings hängt der AR-Bereich durchaus von der sympathischen Aktivität ab. Ein hoher Sympathikotonus, beispielsweise bei starker körperlicher Aktivität, führt zu einer Rechtsverschiebung des AR-Bereiches. Dies stellt wahrscheinlich einen physiologischen Mechanismus dar, um das Gehirn vor einer hypertensiven Schädigung zu schützen. Umgekehrt bewirkt dementsprechend ein geringer Sympathikotonus eine Verschiebung des AR-Bereiches zu niedrigeren Blutdruckwerten. Dies ist insbesondere bei verschiedenen Schockzuständen bedeutsam, denn die Kombination aus sympathischer Aktivierung und Hypotonie führt zu einer Verstärkung der Minderperfusion im Gehirn (56).

Insgesamt sind die Auswirkungen der vegetativen Innervation weniger gravierend als die übrigen bereits erwähnten AR-Mechanismen. Dies zeigt sich daran, dass die Effekte der sympathischen Aktivierung durch lokale Faktoren wie Hypoxie oder Azidose komplett aufgehoben werden können (15).

3.3. Indirekte Einschätzung des CBF durch die S_jO_2 -Messung und Bestimmung der $AvDO_2$

Die arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$) ist abhängig von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Gehirn. Das O_2 -Angebot ist eine Funktion aus arteriellem p_aO_2 und CBF, der O_2 -Verbrauch eine Funktion der neuronalen Aktivität. Wir können mit hinreichender Sicherheit annehmen, dass die arterielle O_2 -Konzentration auch dem tatsächlichen O_2 -Angebot im Gehirn entspricht. Das bedeutet, dass bei bekanntem arteriellen pO_2 die Messung des jugularvenösen pO_2 eine grobe Einschätzung der cerebralen metabolischen Aktivität und der Suffizienz des CBF ermöglicht (73).

Die Bestimmung der $AvDO_2$ gibt also Hinweise auf eine Imbalance zwischen den einzelnen Parametern. Der Ausdruck Q_m/dt in Formel [3] kann als $CMRO_2$ definiert werden. Formel [3] lässt sich also auch schreiben [Formel 7]:

$$[7] \quad CMRO_2 = CBF \cdot AvDO_2$$

Durch Umstellen ergibt sich [Formel 8]:

$$[8] \quad AvDO_2 = \frac{CMRO_2}{CBF}$$

Die AvDO₂ berechnet sich nach [Formel 9]:

$$[9] \quad AvDO_2 = \frac{Hb \cdot (S_aO_2 - S_jO_2) \cdot 2.01}{100} + (p_aO_2 - p_jO_2) \cdot 0.0031$$

<i>AvDO₂</i>	= arteriovenöse Sauerstoffdifferenz	[ml O ₂ /100 ml]
<i>Hb</i>	= Hämoglobinkonzentration	[mmol/l]
<i>S_aO₂</i>	= arterielle Sauerstoffsättigung	[%]
<i>S_jO₂</i>	= jugularvenöse Sauerstoffsättigung	[%]
<i>p_aO₂</i>	= arterieller Sauerstoffpartialdruck	[kPa]
<i>p_jO₂</i>	= jugularvenöser Sauerstoffpartialdruck	[kPa]

Wie aus Formel [8] hervorgeht, ist die AvDO₂ der Quotient aus CMRO₂ und CBF. Unter physiologischen Bedingungen bleibt dieser Quotient annähernd konstant, da sich der CBF der O₂-Nachfrage des Gewebes anpaßt. An gesunden Probanden wurde ein Normwert von 5-6 ml O₂/100 ml Blut bestimmt. Eine Veränderung der AvDO₂ lässt auf ein relatives Über- respektive Minderangebot an Sauerstoff schließen, direkte Rückschlüsse auf den CBF sind allerdings nicht möglich.

Wird die Indikation für ein erweitertes Neuromonitoring gestellt, ist der Patient in der Regel analgosediert. Hierdurch wird der Funktionsstoffwechsel weitgehend reduziert und die CMRO₂ kann in einem definierten Beobachtungszeitraum als annähernd konstant angesehen werden, vorausgesetzt, andere Faktoren einer metabolischen Aktivierung wie z.B. Hyperthermie oder Krampfanfälle werden ausgeschlossen. Formel [8] kann dann vereinfacht werden [Formel 10]:

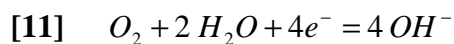
$$[10] \quad AvDO_2 = \frac{1}{CBF}$$

Somit erlaubt die intermittierende Bestimmung der AvDO₂ eine grobe Einschätzung der globalen cerebralen Perfusion. So lassen demnach Werte unter 4 mlO₂/100 ml auf eine

Hyperperfusion mit relativ erhöhtem O₂-Angebot schließen, wohingegen Werte über 7 bis 9 mlO₂/100 ml als globales Ischämiezeichen gilt (12, 41).

3.4. Indirekte Einschätzung des CBF durch den Einsatz einer Multiparametersonde

Die kombinierte intravasale Multiparametersonde Paratrend 7 (Diametrics Medical, UK) hat an der Sondenspitze einen Außendurchmesser von 0.5 mm. Es besteht aus zwei fiberoptischen Messstrecken für die Bestimmung von pH und pCO₂, einer Clark-Elektrode und einem Thermosensor. Die Sondenspitze ist mit einer Mikroporenmembran aus Polyethylen umhüllt, welche für Gas und Ionen permeabel ist. Im Inneren befindet sich ein mit Phenolrot versetztes Polyacrylamidgel. Das Polyacrylamidgel gewährleistet eine ausreichende Hydratation der Sondenspitze, während das Phenolrot seine optischen Eigenschaften entsprechend der Protonenkonzentration in der Messkammer ändert. Die pH-Optode erfaßt diese Änderungen durch Reflexionsphotometrie und wandelt sie in Messsignal um. Die pCO₂-Optode funktioniert nach demselben Prinzip, sie ist allerdings mit einer nur für CO₂ permeablen Beschichtung versehen. Die Clark-Elektrode ist in eine für O₂ diffusible Membran eingebettet, in deren Innern sich die Anode und Kathode sowie eine Pufferlösung befinden. An der Kathode wird O₂ unter Bildung von Hydroxyl-Ionen (OH⁻) reduziert. Dabei wird Wasser verbraucht [Formel 11]:



Der induzierte Stromfluss in der Elektrode stellt das Meßsignal dar und ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck.

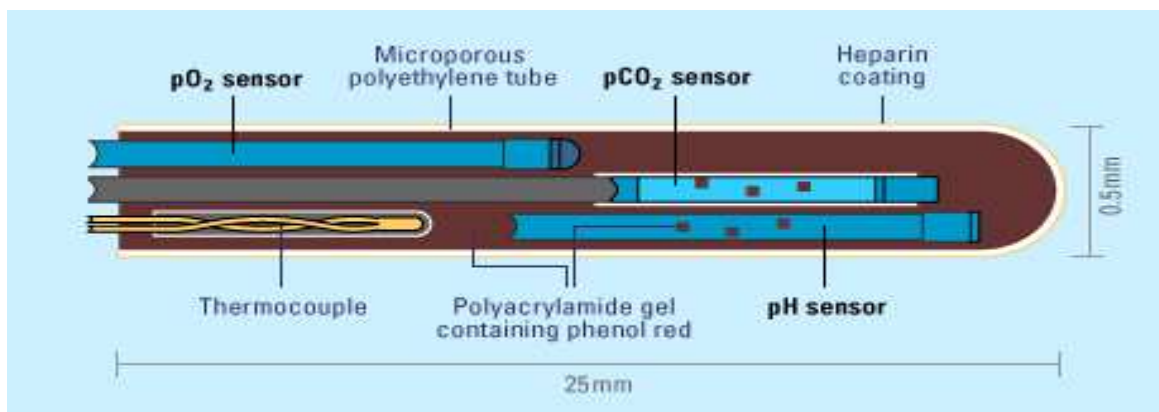


Abb. 1: Schematische Darstellung der Spitze einer Paratrend 7-Multiparametersonde

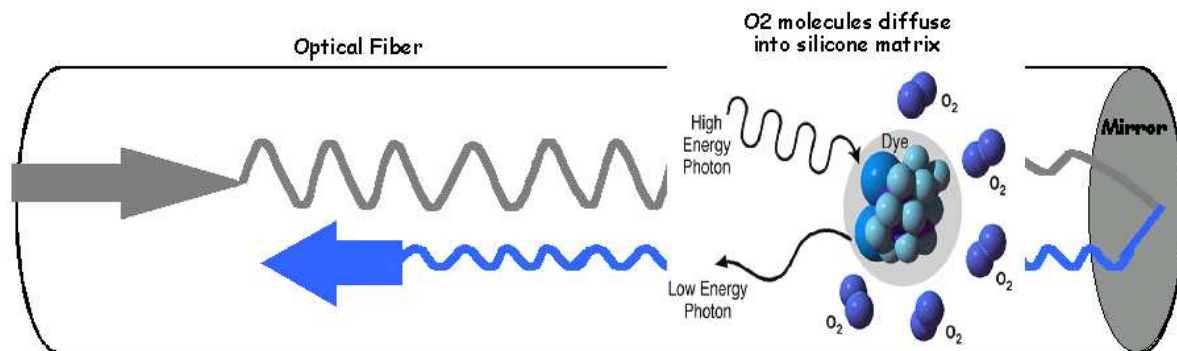


Abb. 2: Schematische Darstellung einer Optode (hier: O₂)

Die Multiparametersonde muss vor der Implantation in einem Spezialgerät kalibriert werden. Der Sensor befindet sich hierfür in einer Tonometriekammer, welche von drei Kalibrationsgasen bekannter Konzentration in festgelegter Reihenfolge für jeweils 10 min durchströmt wird. Ein Mikroprozessor steuert die gesamte Kalibration und zeigt die Ergebnisse am Ende der Prozedur auf einem Display an.

Der Paratrend 7 (P7) wurde für den intravasalen Einsatz konzipiert und weist aus diesem Grund eine Heparinbeschichtung an der Oberfläche auf. Der Katheter kann, nachdem er einmal kalibriert und implantiert worden ist, in-vivo nicht rekaliert werden. Aus Gründen der Sterilität verbietet sich die Explantation und Reimplantation nach Rekalibrierung. Der P7 zeigte jedoch intravasal ein gutes Meßverhalten und nur geringe Sensordrift (41), so dass sich der Katheter, wie auch bei intracerebraler Anwendung (19, 31, 46, 80, 81), als zuverlässig erwiesen hat.

3.5. Neurochemisches Monitoring mittels Mikrodialyse

Die Einführung der Mikrodialyse (MD) in klinische Studien geschah Ende der 1980er Jahre. Während das Verfahren zunächst intraoperativ angewandt wurde, ist heute der Einsatz im intensivmedizinischen Bereich als zusätzliche Indikation etabliert. 1992 berichteten Lennart und Persson über die Anwendung der cerebralen MD in der Intensivüberwachung (58).

Grundvoraussetzung für die Anwendung der Mikrodialyse ist die Identifizierung von biochemischen Markern für den cerebralen Stoffwechsel aufgrund der bekannten Rolle dieser Substanzen in den biochemischen und pathobiochemischen Prozessen. Dies führte in den 1970er und 1980er Jahren zur Aufklärung einiger Mechanismen der sekundären neuronalen Schädigung wie z.B. einer Laktatazidose oder einer exzessiven Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter.

Das Prinzip der Mikrodialyse beruht, wie bei der konventionellen Dialyse, auf einem Konzentrationsgradienten über einer semipermeablen Membran. Der MD-Katheter besteht aus zwei zirkulär angeordneten Kunststoffröhrchen mit einer semipermeablen Membran an der Sondenspitze. Die Dialysierflüssigkeit strömt über das innere Röhrchen zur Spitze und tritt dort in Kontakt mit der semipermeablen Membran. Von dort fließt das Dialysat über den äußeren Kanal zurück zur Basis, wo es dann gesammelt und später analysiert werden kann.

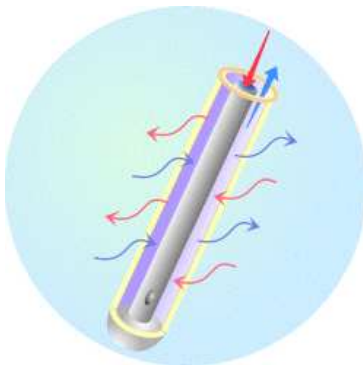


Abb. 3: Schematische Darstellung der Spitze eines Mikrodialysekatheters

Der Katheter hat zwei Anschlüsse, einen Zufluss für die Dialysierflüssigkeit und einen Abfluss für das Dialysat. Der Zufluss wird mit einer speziellen Pumpe (CMA 107) konnektiert, über welche dann ein kontinuierlicher Fluss der Dialysierflüssigkeit über die semipermeable Membran gewährleistet wird. Am Ausflussschenkel befindet sich eine Halterung für spezielle Mikroreagenzgläser, welche in definierten Zeitabständen manuell ausgetauscht werden und in der Analyseeinheit (CMA 600) verarbeitet werden.

Der Mikrodialysekatheter wird über eine Bohrlochtrepantation eingeführt. Die Fixation erfolgt entweder über eine Tunnelung unter der Kopfschwarte oder über eine Drei-Wege-Schraube, die in den Schädelknochen eingedreht wird. Die Verwendung der Schraube ermöglicht zusätzlich zum MD-Katheter eine Implantation einer Hirndruckmesssonde bzw. einer Ventrikeldrainage und einer Multiparametersonde durch dasselbe Bohrloch und gewährleistet einen guten Schutz vor einer Dislokation des Monitorings.

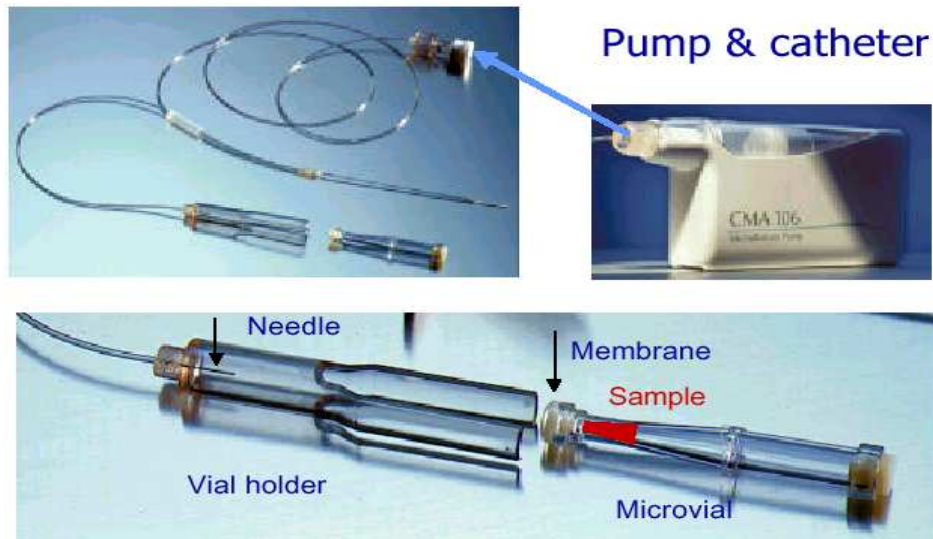


Abb. 4: Der Mikrodialyse-Katheter mit Pumpe



**Abb. 5: links: Die 3-Wege-Schraube (GMS)
rechts: Schematische Darstellung einer implantierten Schraube**

In früheren Studien wurden biochemische Marker in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) oder im Blut bestimmt, in Tierexperimenten auch an homogenisierten Gehirnen. Durch die Mikrodialyse wird dagegen die chemische Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit (ECF) analysiert. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres vergleichbar. Dies gilt insbesondere für die Basiskonzentrationen der einzelnen Stoffe. Die gemessenen Werte sind ausnahmslos aus Patienten mit neuronaler Schädigung verschiedener Art gewonnen, in denen auch in ungeschädigtem Gewebe nicht mit Sicherheit von physiologischen Konzentrationen der einzelnen Substanzen ausgegangen werden kann. Dies erschwert die Interpretation der gewonnenen Daten.

Die sog. "Recovery-Rate" (RR) ist die Konzentration im Dialysat dividiert durch die Konzentration im ECF, ausgedrückt in Prozent [Formel 12]:

$$[12] \quad RR = \frac{c_D}{c_{ECF}} \cdot 100 \quad [\%]$$

c_D = Konzentration im Dialysat

c_{ECF} = Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit

Je näher diese an 100% liegt, desto mehr nähert sich die Stoffkonzentration im Dialysat der wahren Konzentration im ECF an. Die Stoffkonzentration (und damit die Recovery-Rate) im Dialysat ist abhängig von:

- der Perfusionsrate des Katheters (in $\mu\text{l}/\text{min}$)
- der Länge der Membran
- den Permeabilitätseigenschaften der Membran
- den Diffusionseigenschaften im Gewebe

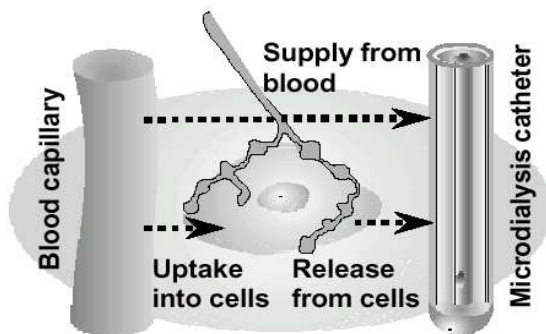


Abb. 6: Schematische Darstellung des Prinzips der Mikrodialyse

Beträgt die RR weniger als 100%, so hängt die Konzentration im Dialysat zusätzlich ab von

1. der Bereitstellung der Substanz über den Blutfluss oder aus den Zellen und
2. dem Abtransport der Substanz über den Blutfluss oder gesteigerte zelluläre Aufnahme.

So kann z.B. die Glukosekonzentration erniedrigt sein durch eine systemische Hypoglykämie, eine Hypoperfusion oder auch durch einen gesteigerten zellulären Stoffwechsel mit gesteigerter Glukoseaufnahme in die Zelle (59).

Es existiert eine Vielzahl an experimentellen und klinischen Studien über die Aussagekraft biochemischer Marker zur Einschätzung des Schweregrades und Prognose einer neuronalen Schädigung (5, 18, 21, 25, 34, 47, 54, 58, 59, 68, 76). Die Autoren sind sich nicht immer einig über die Relevanz der einzelnen Stoffe, die wichtigsten Marker sind jedoch Laktat, Pyruvat, die Laktat-Pyruvat-Ratio (L/P-Ratio), Glukose sowie Glutamat und Glycerol.

Leider sind keine zuverlässigen Normwerte verfügbar, und auch die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind aufgrund der nicht standardisierten Methoden nicht direkt miteinander vergleichbar. Dennoch hat sich diese Einschätzung des cerebralen Stoffwechsels anhand ausgewählter Metabolite als wertvolles Werkzeug im multimodalen Monitoring im intensivmedizinischen Bereich erwiesen (18, 25, 34, 47, 54, 58, 68, 76). Zusammen mit anderen Verfahren wie v.a. der cerebralen p_{iO_2} -Messung ist es somit möglich geworden, die Suffizienz oder Insuffizienz des CBF über die Stoffwechselaktivität zu bestimmen und die Entstehung sekundärer Schädigungen frühzeitig zu erkennen.