

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

## **Neuromonitoring bei Akutem Leberversagen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Thomas Schenk  
aus  
Tübingen

2006

Dekan:

1. Berichtstatter:

2. Berichtstatter:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

Privatdozent Dr. M.H. Morgalla

Privatdozent Dr. W. Steurer



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1. Akutes Leberversagen</b>	<b>1</b>
<b>2. Hepatische Enzephalopathie</b>	<b>2</b>
<b>3. Hirnödem</b>	<b>5</b>
<b>4. Pathophysiologie des Hirnödems bei ALF</b>	<b>5</b>
<b>5. Diagnostische Maßnahmen</b>	<b>8</b>
5.1 Intrakranieller Druck ICP	8
5.1.1 Unterschiedliche Muster bei kontinuierlicher ICP-Bestimmung	9
5.1.2 Entwicklung der intrakraniellen Druckmessung	12
5.1.3 Messung des intrakraniellen Drucks	13
5.1.4 Indikation zur Anlage einer Hirndrucksonde	13
5.1.5 Behandlungsalgorithmus bei ICP-Erhöhung	15
5.2 Cerebraler Perfusionsdruck	16
5.3 Cerebraler Blutfluss	17
5.4 Messung des Sauerstoffpartialdrucks	18
<b>6. Tiermodelle für Akutes Leberversagen</b>	<b>19</b>
<b>7. Fragestellung</b>	<b>21</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
<b>1. Materialien</b>	<b>22</b>
1.1 ICP-Monitoring und Temperatur-Monitoring	22
1.2 $p_{\text{tiO}_2}$ -Monitoring	23
<b>2. Methoden</b>	<b>25</b>
2.1 Versuchstiere, Tierschutz und Studienplan	25
2.2 Neuromonitoring	25
2.2.1 Positionierung der Sonden	25
2.2.2 Aufbau für OP-Tisch	28
2.2.3 Aufzeichnung und Bearbeitung der Messwerte	29
2.2.4 Entnahme des Gehirns	30
2.2.4 Histologische Aufarbeitung	31
2.3 Anästhesie	31
2.4 Intensivmedizinisches Management	32
2.5 Erfassung der biochemischen und hämatologischen Parameter	33

# Inhaltsverzeichnis

---

2.6 Autopsie	33
2.7 Statistik	33
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
1. Positionierung der Sonden	34
2. Ausgangswerte	35
3. Verlauf des intrakraniellen Drucks	35
4. ICP-Wellenanalyse	40
5. Verlauf der Sauerstoffsättigung im Parenchym	41
6. Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks	45
7. Ammoniak	49
8. Rationale Korrelation zwischen intrakranielltem Druck und arteriellem Mitteldruck	50
9. Rationale Korrelation zwischen intrakranielltem Druck und zentralvenösem Druck	54
10. Spektrum der gemessenen $p_{ti}O_2$ – Werte bei $SaO_2 > 97\%$	57
11. Normalisierung der $p_{ti}O_2$ – Werte	58
12. Rationale Korrelation zwischen intrakranielltem Druck ICP und Ammoniak	60
13. Übersicht ICP, $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF	63
14. Histologische Aufarbeitung des Gehirnparenchyms	64
<b>4. Diskussion</b>	<b>67</b>
1. Material und Methoden	67
1.1 Tiermodell	67
1.2 Neuromonitoring	68
1.2.1 Camino ICP-Sonde	68
1.2.2 Licox CMP Sauerstoffsonde	69
2. Ergebnisse	71
2.1 Die Zunahme des intrakraniellen Drucks	71
2.2 ICP-Wellenanalyse	72
2.3 Histologische Analyse des Parenchyms	73
2.4 Verlauf der cerebralen Oxygenierung	74
2.5 Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks	76
2.6 Die Verlauf der Ammoniakkonzentration	77
2.6.1 Rationale Korrelation des Verlaufs des intrakraniellen Drucks und der $NH_3$ -Konzentration	78

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>81</b>
<b>6.1 Abkürzungen</b>	<b>81</b>
<b>6.2 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>6.3 Tabellenverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>6.4 Herstellerangaben</b>	<b>85</b>
<b>6.5 Übersicht ICP, <math>p_{\text{tiO}_2}</math>, CPP, MABP und HF</b>	<b>86</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>114</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>115</b>

# 1. Einleitung

## 1. Akutes Leberversagen

Das klinische Syndrom des Akuten Leberversagens (engl. Acute Liver Failure, ALF) ist durch das Auftreten einer schweren Verletzung der Leber in Verbindung mit beeinträchtigter Funktion und hepatischer Enzephalopathie (HE) bei einer Person mit zuvor gesunder Leber oder gut kompensierter Lebererkrankung definiert [68] [47]. Hiervon abgegrenzt ist das Leberausfallkoma, auch exogenes Leberkoma genannt, welches ein terminales Leberversagen bei vorbestehender Lebererkrankung darstellt. Die erste formale Definition des ALF nach TREY & DAVIDSON beschrieb einen Zeitraum von 8 Wochen zwischen der Erkrankung der zuvor gesunden Leber und dem Auftreten einer Enzephalopathie [116]. Aktuellere Klassifikationen unterteilen das ALF in verschiedene Stadien, die durch das Intervall zwischen Auftreten eines Ikterus und der Enzephalopathie unterteilt werden. Liegt nach der Klassifikation von O'GRADY weniger als eine Woche zwischen den Ereignissen spricht man von einem hyper-akuten Verlauf. Vergehen zwei bis vier Wochen, liegt ein akuter, nach acht oder mehr Wochen ein sub-akuter Verlauf vor [93]. Bei Vorliegen einer akuten Verlaufsform besteht im Vergleich zu sub-akuten Formen eine relativ bessere Prognose [101].

Das Krankheitsbild des ALF wird häufig durch ein rasch fortschreitendes Multi-Organversagen geprägt. Insbesondere die Entwicklung eines cerebralen Ödems, renaler und pulmonaler Insuffizienz, sowie hämodynamische Störungen, metabolischer Entgleisung, Koagulopathie und systemische inflammatorische Reaktionen prägen dieses schwere Krankheitsbild [10] [61] [56] [114] [8].

Über die Inzidenz des ALF gab es lange keine genauen Zahlen. Das ICD-9 kannte noch keine spezifische Codierung, somit fehlen größere Datenbanken zur Auswertung. Eine prospektive Studie in den Vereinigten Staaten zwischen 1998 und 2001 beschreibt die Acetaminophen (Paracetamol)-Überdosierung mit 39 Prozent als häufigste Ursache. Es folgen ALF aufgrund unklarer Genese mit 17 Prozent, sowie aufgrund spezifischer Medikamentennebenwirkungen mit 13 Prozent und im Rahmen einer neu aufgetretenen Hepatitis A oder B mit 12 Prozent [94].

## Einleitung

---

Im Zeitraum von 1973 bis 1991 waren bei 1014 Patienten des King's College Hospital im Vereinigten Königreich 57 Prozent der ALF-Fälle einer Acetaminophen-Überdosierung zuzuordnen und nur 9 Prozent einer Hepatitis B oder D Erkrankung. [92] Weitere Auslöser sind vaskuläre Ursachen, unter anderem Portalvenen-Thrombose und das Budd-Chiari-Syndrom. Metabolische Veränderungen wie Morbus Wilson oder das Reye-Syndrom zählen ebenfalls zu den auslösenden Faktoren wie maligne Infiltrationen, Hitzeschlag, Sepsis und Autoimmunhepatitiden.

Die Differenzierung zwischen akutem Leberversagen und dem Vorliegen einer präexistenten Lebererkrankung ist von großer Wichtigkeit. Die Pathophysiologie eines akut-auf-chronischen Leberversagens divergiert erheblich von akuten oder subakuten Krankheitsbildern und erfordert so auch verändertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. Bei einer vorbestehenden zirrhotischen Veränderung etwa kann durch ein Schockereignis ein akut-auf-chronisches Leberversagen mit sehr schlechter Prognose ausgelöst werden [46]. Weiter rechtfertigt ein akut-auf-chronischer Verlauf auch nicht die Listung für eine Notfalltransplantation.

Die bisher einzig erfolgreiche Therapie ist die orthotope Lebertransplantation, die mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von über 80 Prozent assoziiert ist [62]. Diese steht im Kontrast zu einer weit geringeren Überlebensrate bei rein supportiver medikamentöser Therapie.

Vor allem der Grad der hepatischen Enzephalopathie, sowie das Alter des Patienten und der Auslöser des Akuten Leberversagens ermöglichen eine Aussage über die Prognose der Erkrankung.

## 2. Hepatische Enzephalopathie

Hippokrates von Kos (ca. 460 bis 370 v. Chr.) wies bereits auf einen Zusammenhang zwischen „geistig-seelischen Beschwerden“ und einer Erkrankungen der Leber hin. Er beschrieb einen „gelblichen“ Patienten folgendermaßen: „Er kann nicht gehalten werden, sagt unverständliche Dinge, ist boshaft und lässt sich nicht beruhigen.“

Die Hepatische Enzephalopathie beschreibt ein potentiell reversibles neuropsychiatrisches Syndrom, welches mit akutem oder chronischem hepatozellulärem Versagen, verstärktem porto-systemischen Shunt oder einer Kombination aus beidem, assoziiert ist. Manifestiert sich eine HE bei akutem Leberversagen, so spricht man von fulminantem hepatischem Versagen [116]. Der Eintritt in ein kritisches Stadium wird so signalisiert. Epidemiologische Studien aus

## Einleitung

---

der Zeit vor der Möglichkeit zur Organtransplantation, erstmals 1967 von Dr. Thomas Starzl (Denver, USA) durchgeführt, berichten von 70 Prozent Spontanremission im Stadium I und II nach West Haven. Diese Remissionsquote reduzierte sich bei Vorliegen von Stadium III auf 40 bis 50 Prozent, beziehungsweise auf kleiner 20 Prozent im Stadium IV [115].

Bei Patienten im Alter zwischen 10 und 40 Jahren ist eine spontane Remission wahrscheinlicher. Ist als Auslöser eine Hepatitis A, Hepatitis B oder eine Acetaminophen-Vergiftung bekannt, so wird die Wahrscheinlichkeit für eine Spontanremission im Gegensatz zu einer Erkrankung aufgrund spezifischer Medikamentennebenwirkungen oder Morbus Wilson ebenfalls erhöht [130].

Es gibt mehrere klinische Einteilungen der HE, wobei die Klassifikation nach West/Haven am gängigsten ist. Hier wird vornehmlich nach neuropsychologischen Defiziten semiquantitativ eingeteilt. Das Grading anhand dieser Skala wurde ursprünglich für klinische Studien bei Zirrhose-Patienten entwickelt, ist darüber hinaus aber auch für Patienten mit Akutem Leberversagen eingesetzt worden. Einige ALF-spezifische Kriterien wie schwere Agitation werden jedoch nicht ausreichend berücksichtigt, obwohl diese oftmals als initiale neurologische Syndrome auftreten. Eine Überschneidung der einzelnen Merkmale ist ebenfalls unausweichlich, was eine differenzierte Einteilung erschwert.

Solange keine offensichtlichen neurologischen Ausfälle erkennbar sind, psychometrische Tests aber bereits pathologisch ausfallen, spricht man von einer latenten Form der HE.

Zeigen sich dann jedoch neurologische Ausfälle, so spricht man von einer manifesten HE. Im Stadium I nach Westen/Haven können Schlafstörungen, eu- oder dysphorische Zustände, Apathie und Konzentrationsstörungen auffällig sein. Weiter findet man Ruhelosigkeit, Akathisie, Angst, Erregbarkeit, Ziellosigkeit, Fingertremor und Beeinträchtigung des Schreibvermögens bei den Patienten. Bei einer Verschlechterung im Sinne eines Übergangs in Stadium II werden Persönlichkeitsveränderungen offensichtlich. Zeitliche Desorientiertheit und Gedächtnisstörungen sowie Gähnen, Müdigkeit, Nesteln, Grimassieren, Ataxie und ein Flapping-Tremor treten auf. Im Stadium III nach West – Haven besteht bei dem Patienten eine zeitliche und örtliche Desorientiertheit, auffallend ist auch eine unartikulierte Sprache,

## Einleitung

---

Rigidität, Hyperreflexie, deutliche Verwirrtheit und somnolente bis soporöse Zustände. Letztlich beschreibt das Stadium IV Bewusstlosigkeit und Koma des Patienten, in Stadium IVa mit erhaltenen Reaktionen auf Schmerzreize, im Stadium IVb ohne Reaktionen auf Schmerzreize [104].

In neuen Untersuchungen hat sich für Patienten in fortgeschrittenem Stadium eine Beurteilung anhand der in Tab. 1 dargestellten Glasgow-Coma-Scale (GCS) bewährt [123]. Diese ursprünglich für die Einteilung von Neurotraumata entwickelte Skala ist der West Haven-Skala hier überlegen. Die in der GCS erreichte Punktzahl wird dazu verwendet, beeinträchtigtes Bewusstsein oder Koma eines Patienten zu beurteilen. Bei 13 bis 15 Punkte besteht eine leichte Beeinträchtigung, bei 9 bis 12 Punkten eine mittelschwere, hingegen bei 3 bis 8 Punkten eine schwere Beeinträchtigung. Patienten mit einer Punktzahl kleiner 8 befinden sich im Koma [109].

Tab. 1: Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) ist für die Beurteilung von Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie in fortgeschrittenem Stadium einsetzbar.

Augenöffnen	Spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	kommt Aufforderungen nach	6
	gezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	5
	ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	nicht richtig orientiert	4
	inadäquate Antwort	3
	unverständliche Laute	2
	keine Reaktion	1

Die Pathogenese der HE ist bis heute nicht vollständig geklärt. Dies resultiert aus der Tatsache, dass weder bislang etablierte Tiermodelle noch in-vitro-Modelle es vermögen, die HE in ihrer Komplexität zu erklären.

Einige Aspekte gelten jedoch bereits als hinlänglich gesichert. So wird die multifaktorielle Genese als Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Aktivität beschrieben, bedingt durch ein metabolisches Syndrom. Hier spielen mangelnde Detoxifikation endogener Neurotoxine, Störungen

## Einleitung

---

der Blut-Hirn-Schranke, Veränderungen von Neurotransmittern und Rezeptoren sowie astrogläre Störungen eine wichtige Rolle [16] [12] [42] [31].

### 3. Hirnödem

Bei vermehrter Einlagerung von Wasser in das Gehirn spricht man von Hirnödem. Aufgrund unterschiedlicher Entstehungsmechanismen werden grundsätzlich drei Formen unterschieden.

Bei der zytotoxischen Form kommt es in Folge einer Störung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase zu einem intrazellulären Hirnödem. Vor allem bei Hypoxie, in der Frühphase des Apoplex als sogenanntes „early ischemic sign“ oder im Rahmen einer hepatischen oder renalen Enzephalopathie, findet man diese Form.

Liegt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Austritt von Wasser und Proteinen in den extrazellulären Raum vor, so spricht man von einem vasogenen Hirnödem. Es tritt vor allem bei Hirntumoren, nach Schädel-Hirn-Traumata, Enzephalitiden, parenchymatösen Hirnblutungen oder nach Bestrahlungstherapie auf.

Transependymaler Austritt von Liquor cerebrospinalis in das perivaskuläre Marklager wird als interstitielles Hirnödem bezeichnet. Dies entsteht meist im Rahmen eines Hydrocephalus occlusus.

In den meisten Fällen wird man allerdings eine Kombination aus zytotoxischem und vasogenem Hirnödem finden.

### 4. Pathophysiologie des Hirnödems bei ALF

Die rasche Entwicklung eines cerebralen Ödems mit einhergehender Steigerung des intrakraniellen Drucks (engl. intracranial pressure, ICP) stellt eine spezifische Komplikation des fulminanten Leberversagens dar [91]. Bei Patienten mit einer Enzephalopathie Grad IV tritt ein Ödem mit erhöhtem Hirndruck in 80 Prozent der Fälle auf [90]. Lange Zeit sprach man von einem Prozess nur außerhalb des klassischen Bildes einer chronischen HE. Mittlerweile wurde jedoch ein Paradigmenwechsel vollzogen, eine ödematöse Veränderung wurde auch bei chronischen Erkrankungen nachgewiesen [48] [27] [22]. Der Begriff eines geringgradigen Hirnödems wurde etabliert [43]. Zur Erklärung der pathophysiologischen Vorgänge wurden in diesem Jahrzehnt hauptsächlich zwei Theorien hinzugezogen.

## Einleitung

---

Die „Glutamin-Hypothese“ basiert auf der Beobachtung, dass vermehrt anfallender Ammoniak neben der Muskulatur auch vom Gehirn aufgenommen wird [20]. In Astrozyten wird Glutamin metabolisiert und gelangt von diesen zu präsynaptischen Neuronen. Hier entsteht sowohl Alpha-Ketoglutarat als auch Glutamat, welches in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird und wiederum von Astrozyten aufgenommen wird [30]. Kortikale Astrozyten besitzen sowohl ionotrope als auch metabotrope Glutamatrezeptoren. Vor allem durch Aktivierung der ionotropen NMDA-Rezeptoren kommt es zu zahlreichen Veränderungen des intrazellulären Milieus. Die Aktivität der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase wird gesteigert, es erfolgt eine gesteigerte Proteolyse des Mikrotubuli-assoziierten Proteins MAP-2 und die Syntheseleistung von Eicosanoiden und NO nimmt zu. Die intrazelluläre Calcium-Konzentration steigt an, was zu einer Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran führt [88]. Der resultierende gesteigerte osmotische Effekt würde das histologisch gesicherte Anschwellen der Astrozyten erklären [11]. Experimentelle Studien haben eine grundlegende Beeinflussung dieses Kreislaufs bei ALF aufgezeigt [30]. Die Glutaminkonzentration kann um das vier- bis sechsfache erhöht vorliegen. Der Nachweis dieser Vermutungen aus Sektionsmaterial erwies sich als schwierig [51], weshalb auch Tiermodelle von großer Bedeutung waren [113] [38]. Darüber hinaus konnten in-vitro-Experimente eine astrozytäre Reaktion auf einige bei Leberversagen zirkulierende Toxine zeigen [88]. Auch bei anderen Erkrankungen, die mit Hyperammonämie einhergehen, wurde die Entstehung eines cerebralen Ödems beschrieben [15]. So ist bei Kindern mit Enzymdefekten im Harnstoffzyklus sowie mit schwerer Hyperammonämie der Tod durch Hirnödem und intrakraniellen Druck bewiesen [73]. Außerdem haben experimentelle Versuche zur Inhibition der Glutaminsynthese in Ratten deutliche Verbesserungen bezüglich der astrozytären Schwellung und Ödembildung gezeigt [89]. Für eine multifaktorielle Genese spricht hier allerdings die Tatsache, dass sowohl die HE- Stadien nicht mit der  $\text{NH}_3$ -Konzentration korrelieren als auch etwa 20 % der Patienten mit FHF keine erhöhte Plasma- $\text{NH}_3$  Werte aufweisen.

Eine Möglichkeit zur Erklärung der unterschiedlichen Ausprägung der Ödembildung bei chronischem oder akutem Leberversagen bieten hier die zellulären Adaptionsmechanismen [69]. Es wurde gezeigt, dass vor allem Natrium [108] [69] [60] bei akuten Prozessen eine bedeutende Rolle spielt. Bei langsamen

## Einleitung

---

Adaptionsvorgängen wurden Veränderungen der intrazellulären Konzentration des Osmolyten Myoinositol beschrieben [69].

Die zweite Hypothese beschreibt die Ausbildung eines Ödems als Konsequenz cerebraler Vasodilatation [59]. In verschiedenen Arbeiten wurden bereits 1986 eine Dilatation der Arteriolen, sowie ein erhöhter cerebraler Blutfluss (CBF) bei Patienten mit Ödembildung beschrieben [29]. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch weit kompliziertere Zusammenhänge. So beschrieb WENDON einen ausgesprochen großen Spielraum der CBF-Werte, wobei die meisten Messungen einen reduzierten Blutfluss aufwiesen [129]. Eine amerikanische Studie zeigte für 24 % der Patienten einen erhöhten Blutfluss, welcher mit Ödembildung und gesteigerter Mortalität assoziiert war [1].

Aus beiden Hypothesen entstand in letzter Zeit eine kombinierte Theorie. Erstmals beschrieb CORDOBA eine Erhöhung der cerebralen Glutamin-Konzentration und einer Erhöhung des cerebralen Blutflusses nach Gabe einer Ammonium-Infusion bei Ratten mit portocavaler Anastomose [23].

In jüngster Zeit wurde das Vorliegen einer Hyperglykämie als weiterer Faktor für eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks besprochen. In einem Vorbericht wurden Werte über 200 mg/dl mit höheren ICP-Werten assoziiert [54]. Es ist darüber hinaus bekannt, dass eine Hyperglykämie im Rahmen weiterer neurologischer Erkrankungen wie Schädel-Hirn-Trauma [57] und Ischämie [85] zur Verschlechterung des Zustands führt. Wenn auch wahrscheinlich durch einen anderen Mechanismus ausgelöst [112], so findet man in experimentellen Modellen [111] und beim Menschen [112] cerebral auch erhöhte Laktatkonzentrationen bei ALF. Eine Aktivierung des Gamma-Aminobuttersäuren-(GABA)-Stoffwechsels wurde bereits vor 20 Jahren vermutet. Es wurde von der Existenz von endogenen Benzodiazepin-Liganden im Gehirn von ALF-Patienten berichtet [6]. Aktuelle Untersuchungen berichten von einer Potenzierung der GABA-induzierten Neurotransmitter durch Ammoniak [5]. Die Aminosäure Tryptophan gilt als weiterer Synergist bei der Entstehung eines Hirnödems im Rahmen der HE. Sie ist im Plasma von ALF-Patienten erhöht [100]. Tryptophan wird über die Blut-Hirn-Schranke gegen Glutamin ausgetauscht und ist eine Serotonin-Vorstufe. Die Rolle serotonerger Dysregulation bei Hepatischer Enzephalopathie nach ALF ist aber unsicher. Die Ergebnisse einer Arbeit von BASILE [7] sprechen gegen eine zu hohe Bewertung als Auslösemechanismus.

Eine gesteigerte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ist kein Merkmal des ALF. Das zeigten Untersuchungen in experimentellen Modellen [113] [38] und humanen Kapillaren [51].

## 5. Diagnostische Maßnahmen

### 5.1 Intrakranieller Druck ICP

Das Gesamtvolumen des intrakraniellen Raumes ist anatomisch bedingt konstant. Es beinhaltet die Kompartimente Hirngewebe, Extrazellulärflüssigkeit, Liquor und Blut. Beim gesunden Erwachsenen finden sich interindividuell unterschiedliche ICP-Werte. In horizontaler Lage schwankt der Normalwert zwischen 7 – 15 mmHg [2]. Nach vertikaler Aufrichtung können negative Drücke um -10 mmHg entstehen. Als Untergrenze wird ein Wert von -15 mmHg beschrieben [18]. Die Definition eines erhöhten ICP ist vom Auslösemechanismus abhängig. Bei Vorliegen eines Hydrocephalus spricht man bereits ab 15 mmHg von erhöhtem intrakraniell Druck. Als Folge eines schweren Schädel-Hirntraumas werden Werte über 20 mmHg als pathologisch bezeichnet. Eine aggressive Behandlung wird bei Drücken über 25 mmHg begonnen. Durch Husten, Pressen oder Bücken können kurzzeitig Druckspitzen bis 60 mmHg entstehen, welche aber gut toleriert werden. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur Berechnung eines mittleren Durchschnittswertes über mindestens 30 Minuten sowie der Vermeidung von Bewegungen und einer horizontalen Positionierung des Patienten bei der Messung. Der 1848 von BURROWS formulierten MONROE-KELLIE-Doktrin folgend, kommt es bei Volumenzunahme in einem der Kompartimente zu einer kompensatorischen Umverteilung. So wird ein akut progredienter Anstieg durch eine Änderung im Blut – und Liquorkompartiment ausgeglichen. Ein langsam progredienter Volumenanstieg ermöglicht eine Kompensation durch alle vier Kompartimente. Die Fähigkeit des Gehirns, diese Volumenzunahme zu kompensieren wird als Compliance bezeichnet. Ist dieser Regulationsmechanismus ausgeschöpft, führt schon eine geringe weitere Volumenzunahme, wie in Abb.1 schematisch dargestellt, zu einem massiven Anstieg der Druckverhältnisse.

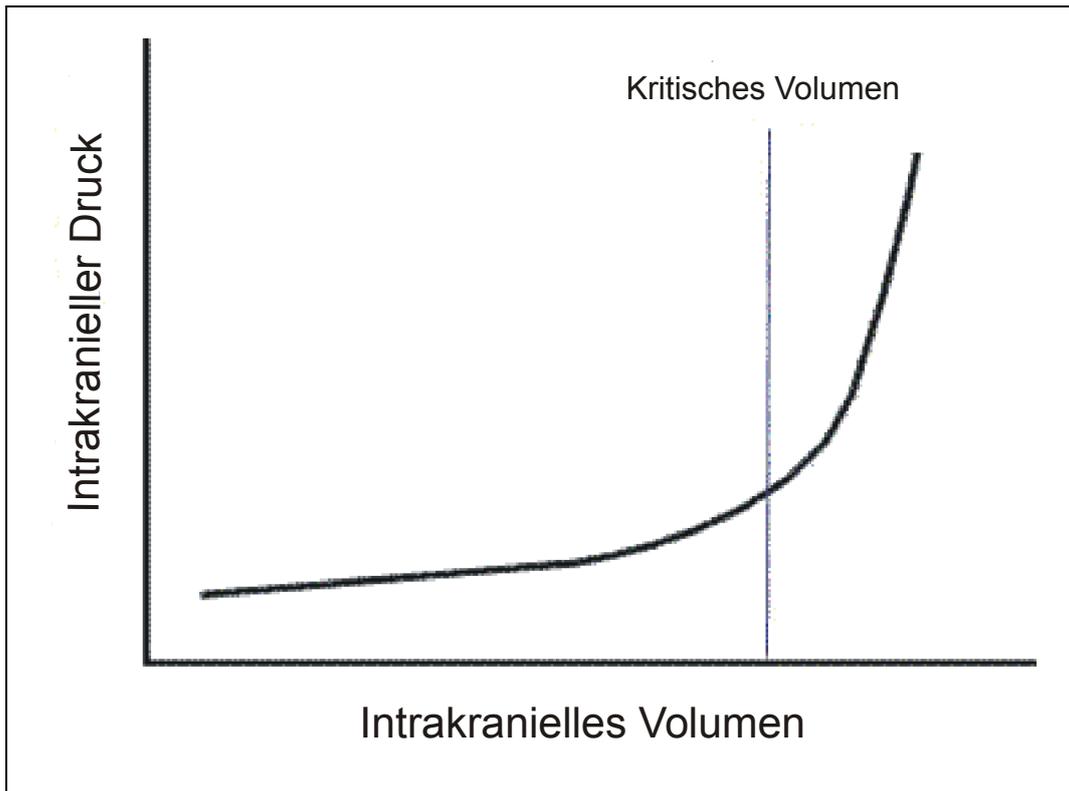


Abb. 1: Die intrakranielle Volumen-Druck-Kurve in schematischer Darstellung.

### 5.1.1 Unterschiedliche Muster bei kontinuierlicher ICP-Bestimmung

Bei der kontinuierlichen Messung des intrakraniellen Drucks können einige typische Verlaufsformen auftreten. So findet man wie in Abb. 2 dargestellt einen niedrig-stabilen Verlauf im Rahmen unkomplizierter Kopfverletzungen oder aber in der Initialphase eines Schädelhirntraumas (SHT) vor der Entwicklung einer Schwellung.

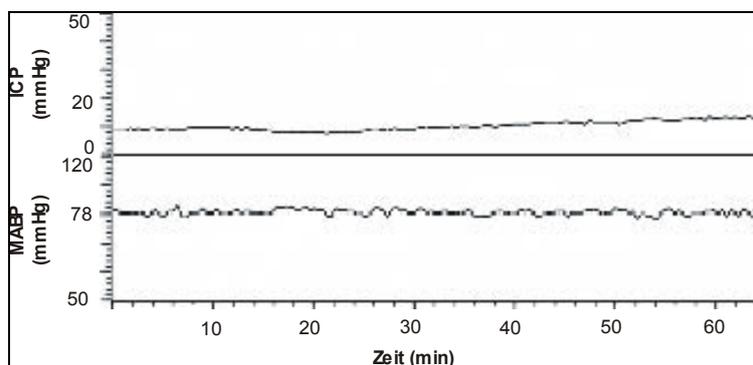


Abb.2: Niedrig-stabiler Verlauf der intrakraniellen Druckentwicklung.

Bei Kopfverletzungen findet man jedoch weit häufiger einen in Abb. 3 gezeigten hoch-stabilen Verlauf, also über 20 mmHg.

## Einleitung

---

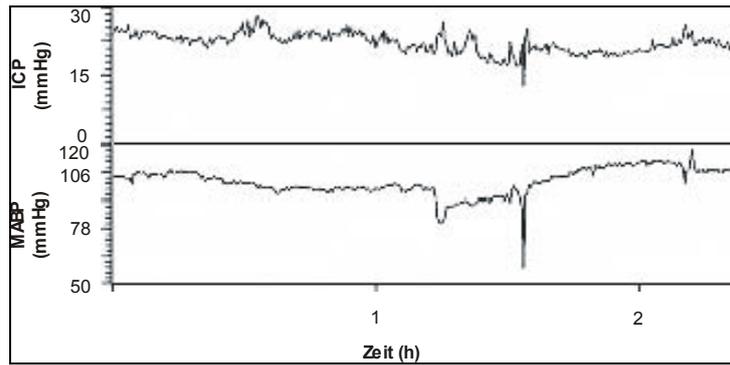


Abb. 3: Hoch-stabiler Verlauf der intrakraniellen Druckentwicklung.

Darüber hinaus finden sich, wie in Abb. 4 aufgezeigt, Veränderungen des ICP in Folge von arteriellen Druckänderungen oder hyperämischen Ereignissen.

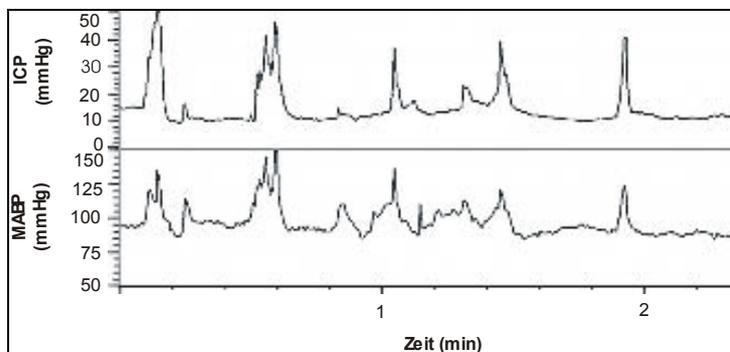


Abb. 4: Erhöhung des intrakraniellen Drucks als Reaktion auf Änderungen des Blutdrucks.

Eine weitere typische Form stellt die refraktäre Form des intrakraniellen Drucks dar, die ohne radikale Maßnahmen wie chirurgische Dekompression oft zum Tod führt.

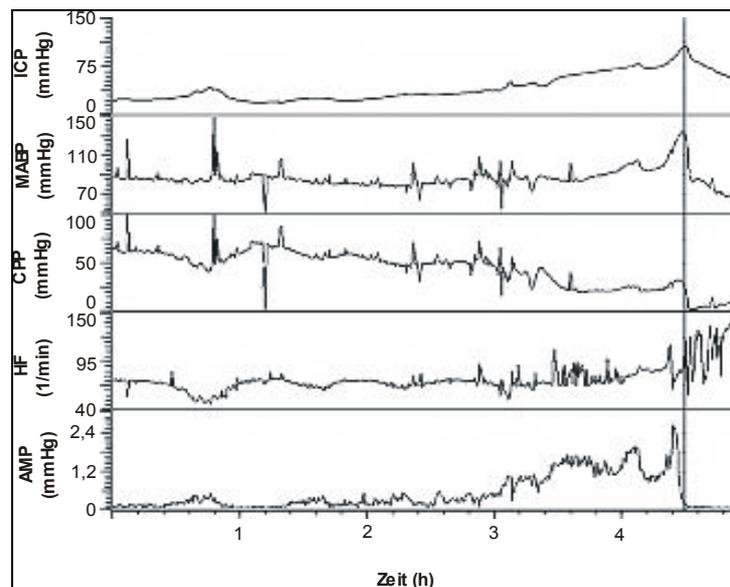


Abb. 5: Refraktäre Entwicklung der intrakraniellen Druckverhältnisse.

## Einleitung

---

Bei einer Bestimmung des ICP über die Zeit werden zusätzliche Informationen durch die Analyse unterschiedlicher Wellen gewonnen. Einerseits finden sich physiologischerweise Pulswellen, die mit der Herzfrequenz korrelieren, und Atemwellen, die ebenfalls regelhaft auftreten, und mit Atmung oder Beatmung korrelieren. Die Pulswellen besitzen eine Amplitude von 1 bis 4 mmHg. Die Atemwellen hingegen haben eine Amplitude zwischen 2 und 10 mmHg, wobei bei maschineller Beatmung auch höhere Drücke auftreten können. Beide Wellenformen lassen sich aufgrund mangelnder Compliance des Gewebes bei höherem ICP nicht mehr nachweisen. Andererseits finden sich auch eine Reihe pathologischer Wellenformen, von denen vor allem die so genannten A- und B-Wellen von Bedeutung sind. Hier liegt im Gegensatz zu den physiologischen Komponenten eine Verschiebung der Grundlinie vor. LUNDBERG kategorisierte diese Druckwellen bereits 1960 aufgrund ihrer Form und Frequenz [64]. Von A-Wellen spricht man beim Auftreten plateauartiger Formationen, die durch einen raschen Anstieg und einer Amplitude zwischen 40 und 100 mmHg gekennzeichnet sind. Die Dauer dieser Ereignisse liegt zwischen 5 und 20 Minuten. Sie zeigen einen zunehmenden Verlust der intrakraniellen Compliance und einer Dekompensation der autoregulatorischen Mechanismen [132] [44] [102]. Durch den massiven Druckanstieg besteht akute Lebensgefahr für den Patienten. Ein gehäuftes Auftreten ist als prognostisch ungünstig einzustufen.

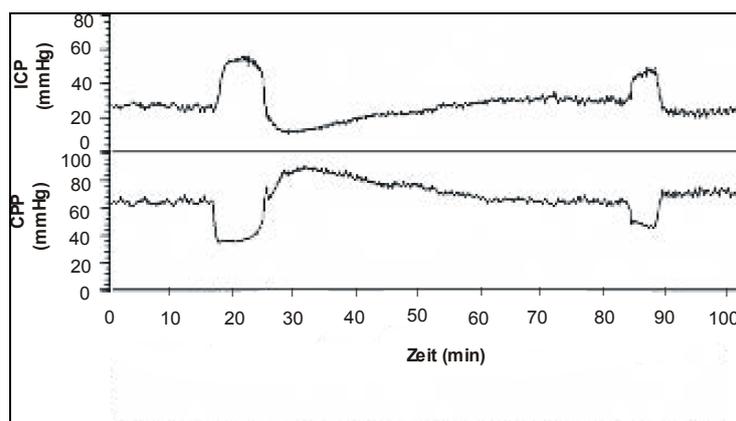


Abb. 6; Pathologische A-Wellen mit massivem Anstieg der intrakraniellen Druckverhältnisse.

Bei B-Wellen unterscheidet man einen Rampentyp und einen Sinustyp. Beiden gemein ist eine Frequenz von 0,5 bis 3 pro Minute und eine Amplitude von 10 bis 50 mmHg. Diesen vaskulären Oszillationen kommt weniger eine prognostische als

## Einleitung

---

vielmehr diagnostische Funktion zu, obwohl bei Gesunden B-Wellen bis zu einer Häufigkeit von 10 Prozent vorkommen können. Eine Zunahme der Häufigkeit deutet auf eine Gefäßwandrelaxation und somit drohendem Versagen der myogenen Autoregulation hin [87].

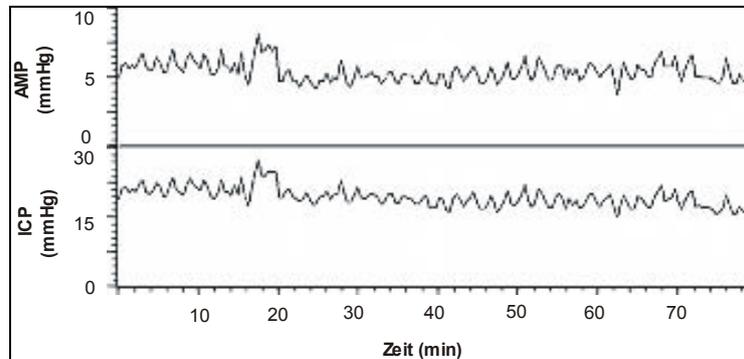


Abb. 7: B-Wellen als Zeichen einer Gefäßwandrelaxation.

Die blutdruckabhängigen C-Wellen (Traube-Hering-Mayer-Wellen) mit einer Frequenz von 4-8 pro Minute und einer Amplitude von 20 mmHg sind ein prognostisch absolut ungünstiger Hinweis auf eine terminale Vasoparalyse bei erhöhtem ICP. Bei Kindern mit Liquorzirkulationsstörungen findet man tonische D-Wellen, die eine Dauer von wenigen Minuten bis 30 Minuten haben und eine Amplitude von 30 mmHg aufweisen. Als atypische Wellen bezeichnet man E-Wellen, die infolge von Manipulationen wie Absaugen, Husten oder Kopfbewegungen entstehen können.

### 5.1.2 Entwicklung der intrakraniellen Druckmessung

Erstmalig wurden bereits 1841 ventrikuläre ICP - Messungen am Tiermodell durch MAGENDIE durchgeführt. LEYDEN ergänzte 1866 mit epiduralen Messungen und QUINKE 1891 mit Steigrohrmessungen [3] des lumbalen Liquordrucks die frühe Entwicklung der unterschiedlichen Messtechniken. Erste Möglichkeiten einer direkten ICP-Messung beim Mensch wurden 1960 systematisch beschrieben [37]. Hier gilt LUNDBERG [64] mit seinen Aufzeichnungen des Drucks in den Ventrikeln als Wegbereiter. Die Grundlage für diese Methode waren Arbeiten von GUILLAUME und JANNY aus dem Jahr 1951 [39]. HOPPENSTEIN beschreibt 1965 mit subarachnoidalen Messungen eine weitere Möglichkeit zur Erfassung des ICP. 1967 ergänzt OLSON die verschiedenen Techniken durch epidurale Messungen. Erstmals

## Einleitung

---

1978 gelang es dann GAAB praktikable Minitransducer bereitzustellen [3] [4]. In den Jahren danach ermöglichten die zunehmende Miniaturisierung der Sensoren und eine Präzisierung der Implantationstechnik die stetige Verbesserung der ICP-Messung. Durch die Platzierung des Druckwandlers in die Katheterspitze entstand die Möglichkeit der intraparenchymalen Aufzeichnung des ICP [40].

### 5.1.3 Messung des intrakraniellen Drucks

Die Vielzahl an unterschiedlichen Messmethoden erfordert eine Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Systeme mit Blick auf die gewünschten Ergebnisse und Therapiestrategien. Für ein optimales System wären folgende Anforderungen erfüllt: Einerseits Genauigkeit für absolute Messergebnisse (Toleranz), Konstanz der Werte über die gemessene Zeit (Drift). Andererseits auch eine geringe Abhängigkeit von vorangegangenen oder fortlaufenden Messungen (Hysteresis). Weiter ist die Genauigkeit bei wiederholten Messungen (Validität) und Genauigkeit bei absoluten Messwerten bezüglich der Größe der Werte (Linearität) von Bedeutung.

### 5.1.4 Indikation zur Anlage einer Hirndrucksonde

Bei der intrakraniellen Druckmessung handelt es sich um eine invasive Methode. Darum ist die Indikation streng zu stellen [70].

In der Neurotraumatologie ist bei bewusstlosen Patienten mit Zeichen der beginnenden oder bestehenden Hirnschwellung im CCT die Druckmessung indiziert. Im nativen CCT kann sich dies durch die Aufhebung der Rinden-Markgrenze, einem verstrichenen Hirnwindungsrelief, schlitzförmigen Ventrikeln, sowie der Komprimierung der basalen Zisterne und einer globale Schwellung zeigen.

Weitere Indikationen wurden in den unterschiedlichen involvierten Fachbereichen definiert. Es werden nach Möglichkeit auch alle Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (GCS<9) sowie alle Patienten mit moderatem SHT (GCS 9-12) bei erhöhtem Risiko der ICP-Messung zugeführt. Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem für Patienten mit pathologischem CCT-Befund sowie sedierten oder anästhesierten Patienten. Aus dem Bereich der Neurologie zählt man den ischämischen, hypoxischen oder raumfordernden Insult der nicht dominanten Hemisphäre sowie die toxische oder metabolische Enzephalopathie zu den Indikationen für eine kontinuierliche ICP-Bestimmung. Im Rahmen der Hydrozephalus-Diagnostik ist bei

## Einleitung

---

Verdacht auf Normal-Druck-Hydrozephalus [97] und bei einem Schlitzventrikelsyndrom eine ICP-Bestimmung indiziert. Aus chirurgischer Sicht besteht peri- und postoperativ eine Indikation bei Durchführung einer risikoreichen OP mit Gefahr der Nachblutung oder Schwellung [3]. Außerdem soll eine operative Therapie einer Hirndrucksteigerung direkt kontrolliert werden.

In der Pädiatrie gelten das Reye-Syndrom sowie der Zustand nach Ertrinkungsunfall und der Zustand nach Reanimation im Allgemeinen bei Kindern und Jugendlichen als Indikation.

5.1.5 Behandlungsalgorithmus bei ICP-Erhöhung

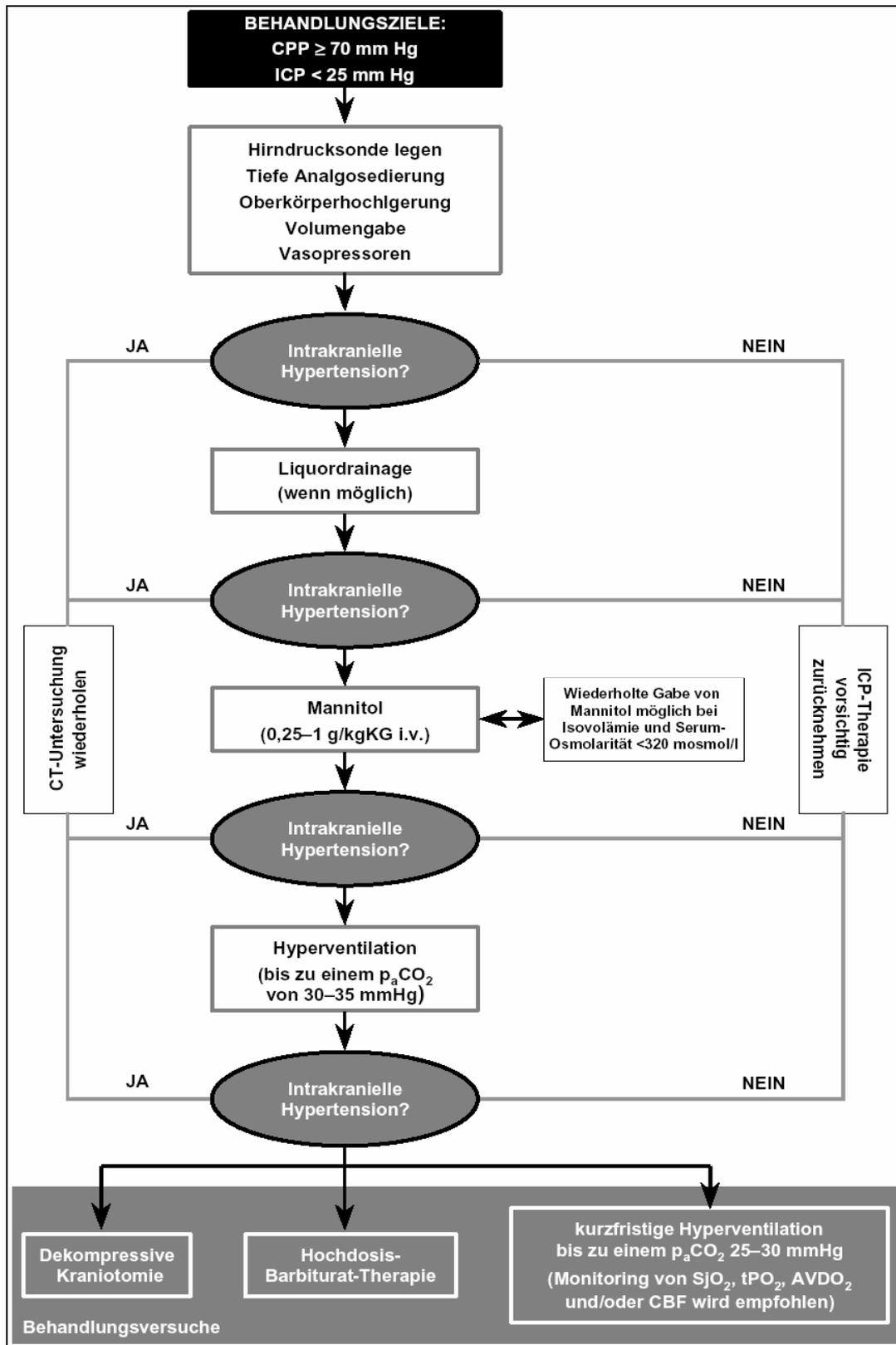


Abb. 8: Behandlungsalgorithmus bei ICP-Erhöhung (aus: „Schweres Schädelhirntrauma“ Expertengruppe: G. Franz (Innsbruck), W. Haupt (Köln), A. Kampfl (Innsbruck), H. Reichmann (Dresden), A. Unterberg (Berlin)).

### 5.2 Cerebraler Perfusionsdruck

Der cerebrale Perfusionsdruck (engl. cerebral perfusion pressure, CPP) errechnet sich aus der Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks (engl. mean arterial blood pressure, MABP) und dem intrakraniellen Druck ICP.

$$\text{CPP} = \text{MABP} - \text{ICP} \quad [33] [86] [106]$$

Der CPP repräsentiert den Druckgradienten entlang des cerebrovaskulären Versorgungsbereiches [75]. Ein ausreichender CPP ist Voraussetzung, um einen stabilen cerebralen Blutfluss (engl. cerebral blood flow, CBF) und somit einen suffizienten Metabolismus aufrecht zu erhalten. Bei Erwachsenen werden 60 – 70 mmHg als physiologisch betrachtet [17]. Ein Unterschreiten dieser Grenze kann zur Überlastung der autoregulatorischen Reserve führen. Über eine therapeutische Steigerung des CPP auf überphysiologische Werte wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine Anhebung des CPP würde im Falle nicht-reaktiver cerebraler Gefäße zu einer Hyperämie führen. In Folge dessen ist die Verstärkung eines vasogenen Hirnödems und somit eine weitere Erhöhung des intrakraniellen Drucks zu beobachten. Darüber hinaus wird die Festlegung eines CPP-Grenzwertes durch individuelle Unterschiede erschwert, die zeitlich und in Abhängigkeit des einzelnen Patienten variieren. Somit muss die Definition einer Grenze zwischen adäquater und nicht-adäquater Therapie individuell und regelmäßig erfolgen.

### 5.3 Cerebraler Blutfluss

Der cerebrale Blutfluss (CBF) beschreibt die Menge an Blut, die durch das cerebrale Gefäßsystem fließt. Diese kann in einem Bereich von 50 – 170 mmHg des mittleren arteriellen Drucks (MABP) konstant gehalten werden. Dieses außerordentlich große Spektrum wird durch myogene, neurogene und metabolische Prozesse gewährleistet.

Rechnerisch kann man den CBF wie folgt ermitteln:

$$\text{CBF} = \text{cerebraler Perfusionsdruck CPP} / \text{Hirngefäßwiderstand}$$

Der myogene Anteil der Autoregulation wird in zwei Komponenten gegliedert. Die vorbestehende Wandspannung wird als statische Antwort bezeichnet, die zeitliche Änderung der Gefäßwandspannung wird als dynamische Antwort bezeichnet. BAYLISS beschrieb schon 1902 eine Spannungszunahme der glatten arteriellen Gefäßmuskulatur bei Druckanstieg im Gefäßlumen [9].

Neurogen überwiegt eine sympathische Vasokonstriktion cerebraler und extraparenchymaler größerer Blutgefäße [81]. Ein vasodilatatorischer Effekt parasymphatischer Fasern spielt eine untergeordnete Rolle [63].

Metabolisch wird die Gefäßregulation durch eine große Anzahl von Komponenten beeinflusst. Der Gefäßwiderstand wird unter anderem indirekt durch Protonen, Kalium-Ionen, Calcium-Ionen, Adenosin und eine allgemein erhöhte extrazelluläre Osmolarität beeinflusst [125]. Das endothelial freigesetzte Stickstoffmonoxid (NO) bewirkt über einen Kaskadenmechanismus die Verringerung der Empfindlichkeit kontraktiler Proteine gegenüber Calcium. Eine Entspannung der glatten Muskelzellen und somit eine Vasodilatation ist die Folge [50] [125]. Zwei der zahlreichen weiteren Vasodilatoren ist das "Calcitonin gene related peptide" (CGRP) und die Substanz P.

### 5.4 Messung des Sauerstoffpartialdrucks

Über viele Jahre lag der Schwerpunkt bei der Überwachung von Patienten mit intrakraniellen Erkrankungen auf der Bestimmung des intrakraniellen Drucks und des cerebralen Perfusionsdrucks. Im Laufe der vergangenen Jahre hat sich eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der pathophysiologischen Vorgänge bei den unterschiedlichsten Erkrankungen ergeben. So wird die Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks zunehmend zur Beurteilung der Oxygenierung des Gehirnparenchyms hinzugezogen.

Den allgemeinen Gesetzen der Diffusion folgend, lösen sich in einer Flüssigkeit diejenigen Gase, die mit der Oberfläche der Flüssigkeit in Kontakt stehen. Ist für eine bestimmte Zeit Druck, Zusammensetzung und Temperatur der Gasatmosphäre über der Flüssigkeit konstant, so stellt sich allmählich ein stabiler Gleichgewichtszustand ein. In diesem Zustand ist der Gasdruck des in der Flüssigkeit gelösten Gases gleich groß wie der Druck des Gases in der Gasphase. Der Sauerstoffpartialdruck in einem Gasgemisch, wie Luft, stellt sich in einer angrenzenden Flüssigkeitsphase dementsprechend als Gewebs- $O_2$ -Partialdruck ein. Mit zunehmendem Druck erhöht sich somit auch die Konzentration an Sauerstoff im Gewebe.

Diese Proportionalität ist im biologisch relevanten Bereich annähernd linear, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass der Sauerstoff ausschließlich physikalisch gelöst ist. Dies ist zum Beispiel in interstitieller Flüssigkeit und Liquor cerebrospinalis der Fall. Für Flüssigkeiten, die Komponenten enthalten, die mit Sauerstoff eine reversible Bindung eingehen können, gilt diese Linearität nicht. Hier gilt im Falle von Hämoglobin oder Myoglobin als Bindungskomponente eine unlineare Proportionalität, die durch die so genannte Sauerstoffbindungskurve beschrieben wird.

Der von uns gemessene Partialdruck in der interstitiellen Gewebe-Flüssigkeit  $p_{ti}O_2$  entspricht der Verfügbarkeit von Sauerstoff auf zellulärer Ebene. Einerseits stellt die Zellmembran funktionell keine Diffusionsbarriere dar, andererseits ist die intrazelluläre Diffusionsstrecke zu den Mitochondrien minimal kurz. Somit ist man in der Lage mit dem  $p_{ti}O_2$ -Wert die Balance zwischen  $O_2$ -Angebot und  $O_2$ -Bedarf direkt am Zielpunkt des Energiestoffwechsels aufzuzeigen. Auf kleinstem Raum finden sich extrem unterschiedliche  $pO_2$  - Werte, zwischen 0 mmHg und dem jeweiligen arteriellen  $pO_2$  Wert. Klinisch verwertbar ist hier nur ein Mittelwert, der aus den

## Einleitung

---

lokalen  $pO_2$ -Werten über eine Fläche von einigen Quadratmillimetern gebildet wird und als repräsentativ für eine Organregion gilt.

Es entsteht ein Eindruck über die Durchblutung und Mikrozirkulation des Zielgewebes, sowie darüber hinaus auch die Möglichkeit, die kapilläre  $O_2$ -Abgabe von Hämoglobin, die  $O_2$ -Diffusion durch die Kapillarwand, Parenchym und Interzellularsubstanz sowie die funktionelle Kapillarisation zu beurteilen. Somit bleibt die Messung auch im Sinne von Ischämie, Einblutung, Ödem, Azidose, Maldistribution der Mikrozirkulation, unter Schock, blutzellarmer Perfusion oder Hypo- bzw. Hyperthermie in pathologisch verändertem Material diagnostisch aussagekräftig. Genau hier liegt der Schwachpunkt anderer Meßmethoden, welche die extravaskuläre und endkapilläre Endstrecke nur mangelhaft oder gar nicht erfassen können.

Die Messgröße des  $pO_2$  ist die Druckeinheit [mmHg] oder [kPa].

Einige Autoren haben für den  $p_{ti}O_2$ -Wert einen Schwellenwert von 5 bis 6 mmHg definiert und eine Korrelation zwischen Werten unterhalb dieser Grenze und einer erhöhten Mortalität bei Schädelhirntrauma aufgezeigt. Als Zeichen für eine bestehende cerebrale Ischämie werden Messwerte unter 10 bis 15 mmHg betrachtet [53] [117] [122].

## 6. Tiermodelle für Akutes Leberversagen

Fortschritte im Bereich der Entwicklung von bioartifiziellen Leberersatzverfahren werden unter anderem auch durch das Fehlen eines optimalen Tiermodells eingeschränkt. In den letzten 30 Jahren wurden verschiedene Modelle mit unterschiedlichem Erfolg getestet. Meist gelingt es lediglich, einen Teilaspekt des komplexen Syndroms darzustellen. Kleinere Tiermodelle wurden gerne für solche Teilaspekte verwendet, aber es stellte sich schon bald heraus, dass für geplante Therapieansätze lediglich große, robuste Tiere verwendet werden können.

1991 wurden von Terblanche & Hickman sechs Anforderungen an ein Tiermodell formuliert [110]:

Die Anforderung der Umkehrbarkeit verlangt, dass ein Akutes Leberversagen durch gezielte Therapieansätze umgekehrt werden kann, und das Tier überlebt. Alle Studien bieten bisher lediglich Verbesserungen einzelner Parameter, nicht aber das geforderte Überleben des Versuchstiers. Darüber hinaus wird Reproduzierbarkeit

## Einleitung

---

verlangt, um eine Standardisierung zu erreichen. Reproduzierbare Endpunkte müssen definiert werden. Bisher wurde meist der Todeszeitpunkt als ein solcher Endpunkt definiert. Erforderlich für ein erfolgreiches Tiermodell ist außerdem der Tod durch Leberversagen. Das heißt der Tod sollte vergleichbar zum Mensch eine direkte Folge des Leberversagens sein. Ein therapeutisches Fenster, also genügend Zeit zwischen Leberversagen und Tod, soll ermöglichen, den Effekt therapeutischer Ansätze beurteilen zu können. Weiter wird ein Großtiermodell verlangt, da für die meisten bioartifiziellen Versuchsansätze ein solches von Nöten ist, um Blut- und Gewebeanalysen regelmäßig während des Versuchs zu ermöglichen. Eine Übertragung von Ergebnissen auf den Mensch erscheint hier außerdem weniger problematisch. Letztlich soll eine Gefahrenminimierung erreichen, dass alle Prozesse und alle verwendeten toxische Substanzen nur ein minimales Risiko für den Operateur und das beteiligte Personal beinhalten.

In den letzten Jahren entwickelten sich hieraus hauptsächlich drei Ansätze für ein geeignetes Modell für Akutes Leberversagen. Die erste Strategie beinhaltet eine chirurgische Intervention, im Sinne einer kompletten Resektion oder einer Devaskularisierung der Leber. Das Ischämie-Modell nach Ligatur der A. hepatica und portokavalem Shunt [36] wird durch das Auftreten eines toxischen Lebersyndroms kompliziert [25]. Das Eintreten von Zellschäden und Nekrose ist individuell sehr unterschiedlich. Somit ergeben sich vor allem Schwierigkeiten bei der Reproduzierbarkeit des Modells. Eine totale Resektion bietet hier die Möglichkeit einer besseren Reproduzierbarkeit, wenngleich das chirurgische Prozedere weitaus umfangreicher ist. Als zweite Möglichkeit wird die pharmakologische Intervention mit Applikation hepatotoxischer Substanzen wie Paracetamol [32] [74] D-Galaktosamine [13] [82] und Carbontetrachlorid [121] betrachtet. Hauptproblem dieser Strategie ist wiederum die Reproduzierbarkeit und das unterschiedliche Ausmaß des Leberversagens, die durch viele Faktoren wie Dosierung, Art der Applikation und Enzyminduktion oder –inhibition entstehen. An dritter Stelle wurden andere Interventionen, beispielsweise die Applikation eines infektiösen Agens beschrieben. Meist fand dieses Modell bei kleinen Versuchstieren Anwendung [76] [77] [80]. Für größere Modelle wurde dieses Prozedere auf Grund hoher Kosten, schwieriger Verfügbarkeit des Agens und einer zu großen Zeitspanne zwischen Applikation und Einsetzen des Leberversagens nicht eingesetzt. Man fürchtete darüber hinaus auch

## Einleitung

---

eine zu große Gefährdung des beteiligten Personals. So hat sich dieser Ansatz als wenig erfolgreich herausgestellt und besitzt einen geringeren Stellenwert.

Die Ausprägung des Syndroms des ALF ist beim Menschen interindividuell verschieden. Nicht nur rassenspezifische Prädispositionen sondern auch genetische Polymorphismen innerhalb von Gemeinschaften beeinflussen die Ausprägung der Krankheit beim Einzelnen. Überträgt man diese Faktoren auf ein mögliches Tiermodell so wird klar, dass intra- und interindividuelle Variationen ein bedeutendes Problem für die Reproduzierbarkeit eines Modells bewirken.

Auch aus diesem Grund bringt jedes Tiermodell Probleme mit sich und kein einziges erfüllt alle Kriterien von TERBLANCHE et al. [110].

## 7. Fragestellung

Die einzig kurative Therapie des Akuten Leberversagens ist nach wie vor die orthotope Lebertransplantation. Durch Mangel an Spenderorganen und dem fulminanten Verlauf dieser Erkrankung versterben auch im 21. Jahrhundert noch ausserordentlich viele Patienten mit ALF. Um ein Überleben bis zur rettenden Organtransplantation zu ermöglichen, werden seit einigen Jahren bioartifizielle Leberersatzverfahren getestet. Zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Prozesse, aber auch um therapeutische Fortschritte der Ersatzverfahren erfassbar zu machen, ist eine Fokussierung auf die pathologischen Prozesse im Gehirn des Patienten unerlässlich. Das Ziel dieser Arbeit ist die umfassende Beschreibung intrakranieller Prozesse bei akutem Versagen der Leber und in der darauf folgenden anhepatischen Phase. Der Focus liegt auf der zeitnahen Erfassung von Hirndruck und Sauerstoffversorgung im Parenchym. Aus dieser Untersuchung werden Hinweise für ein verbessertes Therapieschema und der Notwendigkeit der Miteinbeziehung von aggressiver Hirndrucktherapie bei Folgeprojekten erwartet.

## 2. Material und Methoden

### 1. Materialien

#### 1.1 ICP-Monitoring und Temperatur-Monitoring

Für die Erfassung des intrakraniellen Drucks und der intrakraniellen Temperatur wurde der Camino® MPM-1 Monitor der Firma Integra Neurosciences, Plainsboro, USA eingesetzt (Abb.9). Als Transducer kam das 110-4BT Intracranial Pressure/Temperature Monitoring Kit zum Einsatz. Auf einen Miniaturspiegel in der Spitze dieses Messwandlers wird über den fiberoptischen Leiter Licht projiziert. Wird der Spiegel durch eine Druckänderung ausgelenkt, ändert sich der Anteil des reflektierten Lichts, und ein so modifiziertes Signal wird über einen zweiten Lichtleiter zum Opto-Transducer zurück übertragen. Das System kann intraparenchymal, intraventrikulär und subdural appliziert werden. Ein einmaliger Gebrauch ist vorgesehen [128] [28].

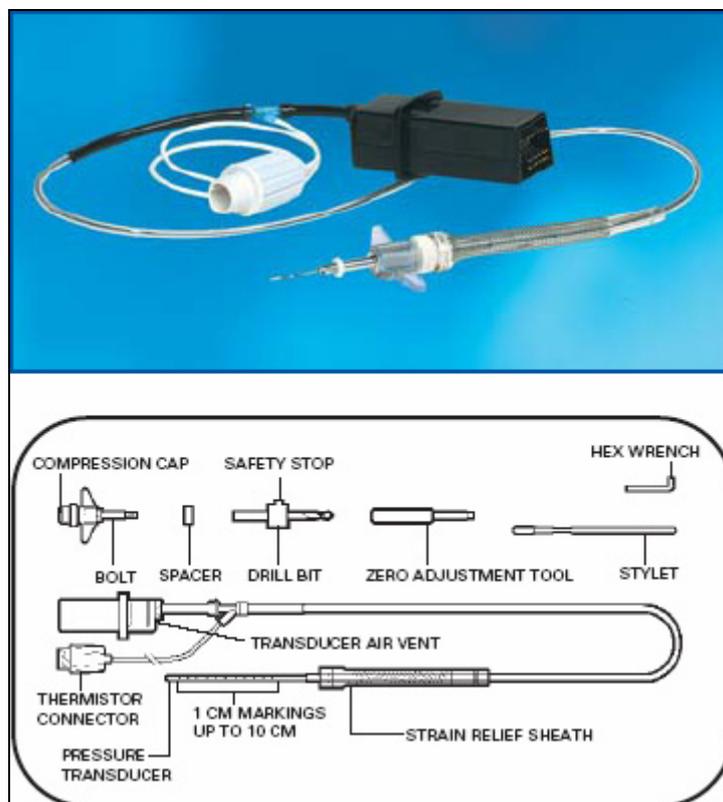


Abb. 9: Optische und schematische Darstellung des eingesetzten ICP- Transducers der Firma Integra Neurosciences, Plainsboro, USA.

### 1.2 $p_{ti}O_2$ -Monitoring

Für die Bestimmung des cerebralen Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe wurde der Licox® CMP Oxygen and Temperature Monitor der Firma Integra Neurosciences eingesetzt. Zwei verschiedene Sondenbausätze kamen zum Einsatz (CC1.SB und IM1.S). Unterschiede gab es aber nur bezüglich der technischen Handhabung, die eigentliche Messeinheit war jeweils von identischem Aufbau (CC1.SB). Die Erfassung der Sauerstoffsättigung erfolgt nach dem Prinzip der polarographischen Oxymetrie. Der Sauerstoff aus dem Gewebe diffundiert durch eine Polyethylenwand in den inneren Elektrolytraum. Dort erfolgt an einer negativ polarisierten Goldelektrode, der polarographischen Kathode, eine Umsetzung zu  $OH^-$  Ionen. Der Redoxstrom aus der  $O_2$ -Umsetzung ist das Mess-Signal des Sensors. Die Anode liegt um 3 cm versetzt im hinteren Teil des Elektrolytraums.

Dieser Sondentyp wird nach seinem Erfinder, Dr. Leland Clark als Clark-type-Elektrode bezeichnet [19]. Ein Problem der herkömmlichen Clark-type Mikrozellen entstand durch die rasche Änderung der Ionen-Konzentrationen in dem sehr kleinen Elektrolytraum. Bereits nach einigen Stunden war eine Drift der Messergebnisse im zweistelligen Prozentbereich vorhanden. Da nun aber die implantierte Sonde für eine Nachkalibrierung nicht mehrfach aus dem Gewebe entnommen werden kann, wurde die Sondentechnik modifiziert. Bei dem von uns verwendeten Modell sind die chemischen Prozesse reversibel, auf elektronischem Wege kann weitgehend der Ausgangszustand wiederhergestellt werden. Somit bleiben Empfindlichkeit und Nullpunkt in engen Grenzen stabil. Der Hersteller empfiehlt eine Betriebszeit von bis zu fünf Tagen.

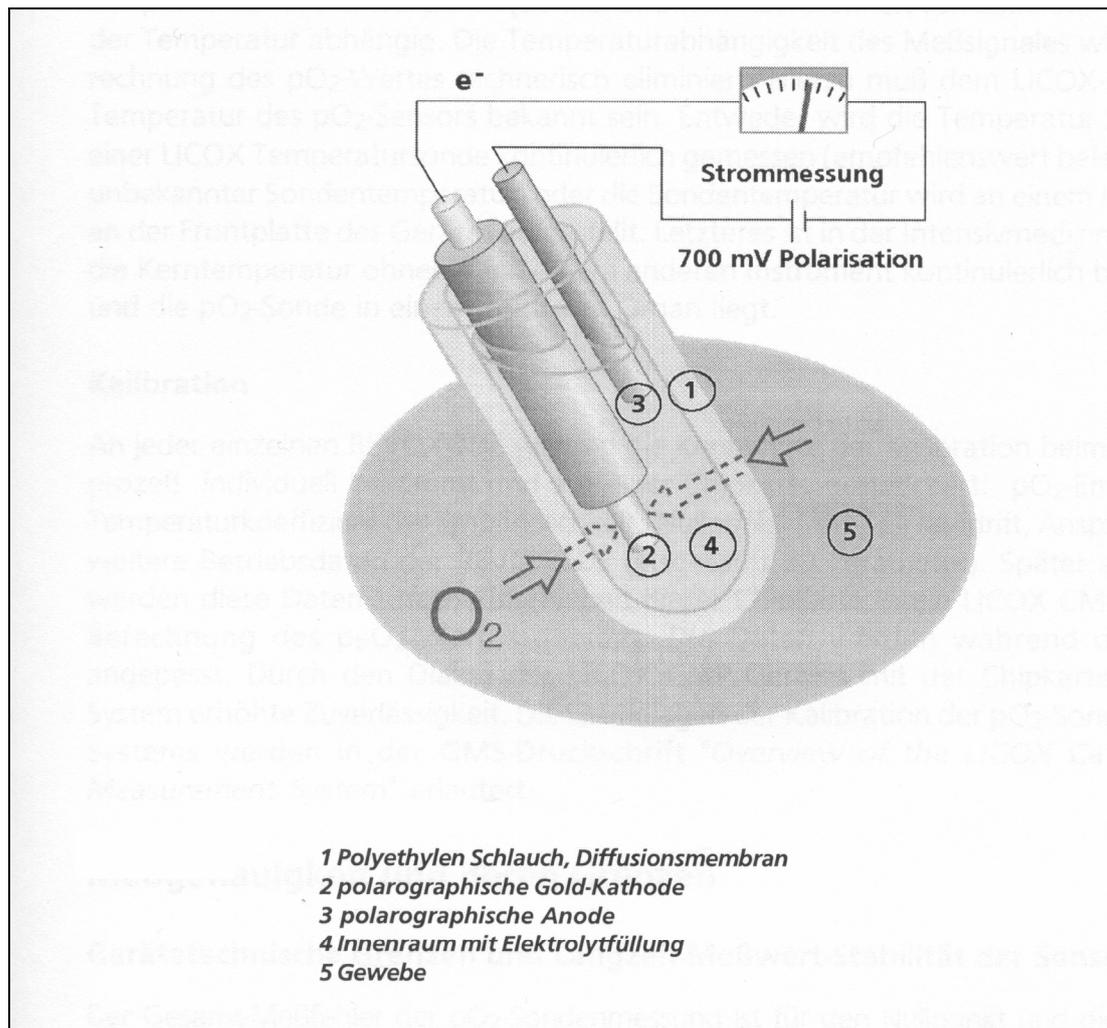


Abb. 10: Eine schematische Darstellung der Licox® Clarke-Type-Sonde (aus: Bedienungsmanual)

Der Einzugsbereich der Messung kann als virtuelle Zylindermantelfläche, konzentrisch um die Längsachse und mit einem Abstand  $< 1$  mm zur Oberfläche des Mikrokatheters betrachtet werden. Die Gewebeoxygenierung wird über diese Fläche gemittelt. Je nach Applikationsart und Bewegung innerhalb des Organgefüges beträgt diese Fläche 10 bis 30 mm<sup>2</sup>. Der Mittelwert wird so, je nach Gewebetyp, aus 2.000 bis 10.000 einzelnen perikapillären O<sub>2</sub>-Diffusionsfeldern ermittelt.

## 2. Methoden

### 2.1 Versuchstiere, Tierschutz und Studienplan

Die Studie wurde gemäß den gesetzlichen Vorschriften über den Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen der Tierschutzkommission am Regierungspräsidium Tübingen gemeldet (§4 Abs.3 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998, BGBl. S. 1105) und unter AZ C11/02 genehmigt. Die Pflege und Behandlung der Tiere erfolgte in Übereinstimmung mit den Europäischen Tierschutzrichtlinien. Zwei Veterinärmediziner waren konsiliarisch tätig.

Siebzehn weibliche Schweine (Deutsche Landrasse) mit einem mittleren Gewicht von  $34,9 \pm 3,6$  kg wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Die totale Hepatektomie erfolgte mittels einer neuen Operationstechnik durch en-bloc portocavale Resektion. Eine Nahrungskarenz von 24 Stunden wurde zuvor veranlasst. Die Tiere wurden unter standardisierten Laborbedingungen gehalten. Bis zum Eintritt des Todes wurden folgende Parameter zusätzlich zu cerebralen Parametern zur Beurteilung des operativen Traumas und der anhepatischen Phase kontinuierlich aufgezeichnet: Elektrokardiogramm, arterieller Mitteldruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Kerntemperatur, Urinproduktion, Hämoglobin, Hämatokrit, Blutgase, Elektrolyte, Laktat und Glukose. Blutverlust oder Mangel an leberspezifischen Gerinnungsfaktoren wurden durch Gabe von Erythrozytenkonzentrat und fresh frozen plasma (FFP)-Einheiten substituiert. Der Tod des Tieres wurde durch ein Absinken des arteriellen Mitteldrucks unter 40 mmHg bei Katecholamintherapie definiert.

### 2.2 Neuromonitoring

#### 2.2.1 Positionierung der Sonden

Zuerst erfolgt eine komplette Enthaarung im Bereich der Kalotte. Anschließend wurde mit einem Markierungsstift die gewünschte Position der Trepanationen festgelegt. Dabei diente eine Verbindungslinie zwischen den Orbitae und die Medianlinie als Orientierung. Die Position der Inzision wurde beidseits 1,5 cm apikal der Orbitaverbindung und 1 cm lateral der Medianlinie festgelegt.

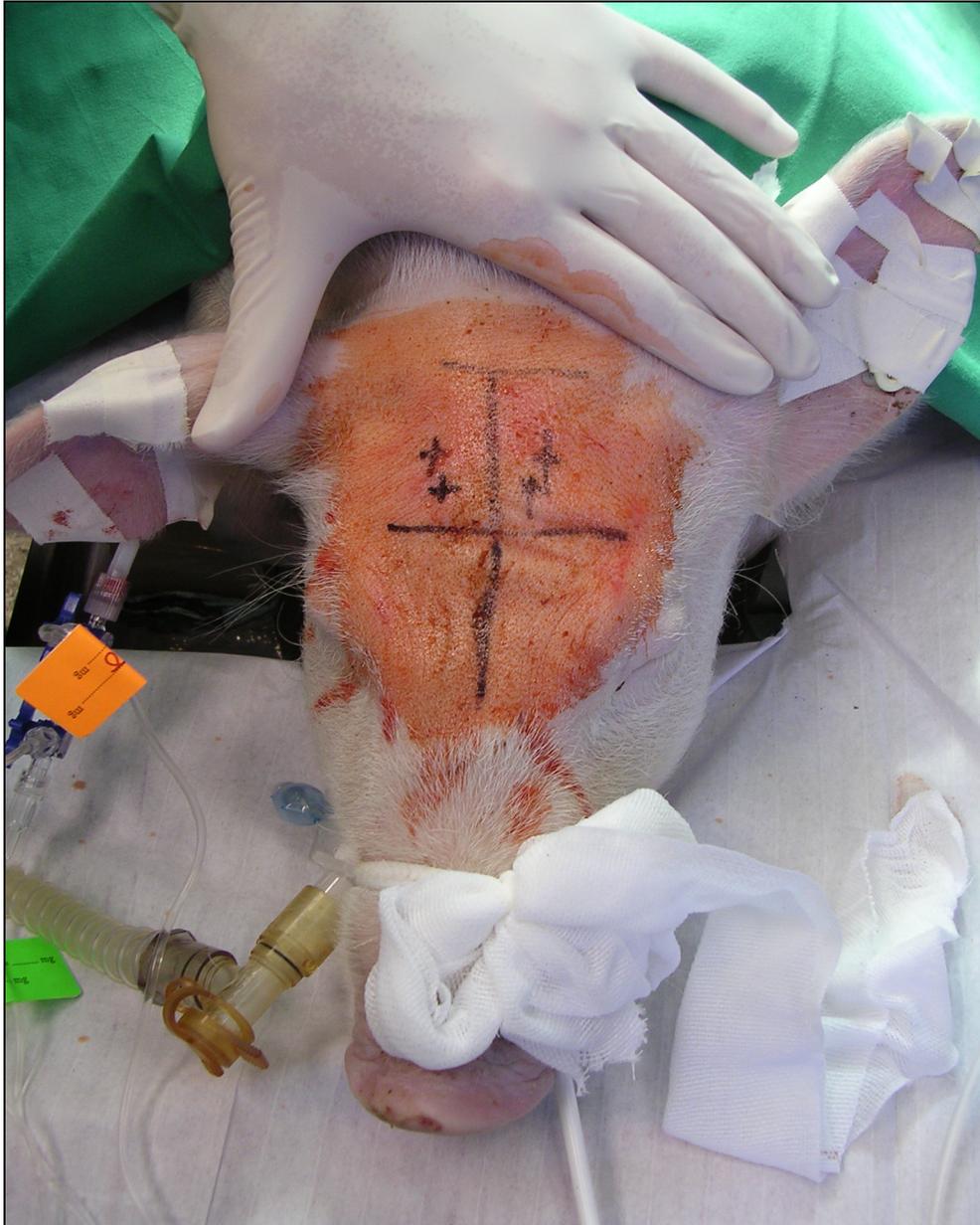


Abb. 11: Optische Orientierungshilfen zur Festlegung der Zugangswege.

Das Tier wurde in Bauchlage in den OP verbracht. Dort folgte die großzügige Sterilisation im Bereich der Kalotte mit Braunol® 2000 Lösung (B.Braun Melsungen, Melsungen). Der Kopf des Tieres wurde danach von einer Person an Schnauze und Hals fixiert. Es erfolgte die Inzision der Kopfhaut und Freipräparation bis zur Kalotte an einem der markierten Punkte. Unmittelbar im Anschluss wurde der Schädelknochen mit einem Handbohrer trepaniert und die Schädelschraube des Sonden-Kits eingedreht. Mit Hilfe eines Mandrins wurde die Dura durchstoßen. In folge dessen konnte eine diskrete Liquorrhoe beobachtet werden. Die ICP-Sonde wurde jeweils zuerst eingebracht. Ein Nullabgleich erfolgte vorher mit Raumdruck.



Abb. 12: Die Durchführung der Trepanation mit einem Handbohrer.

Der zweite Zugang wurde nun in gleicher Weise durchgeführt. Die Kunststoffhülle der Licox®  $p_{ti}O_2$ -Sonde wurde nach erfolgreicher Platzierung im Parenchym zurückgezogen. Beide Sonden wurden durch Schraubklemmen an den Bolzen in ihre gewünschten Positionen fixiert.

Das Schwein konnte nun in Rückenlage gedreht werden. Beide Sonden wurden vorsichtig in der Aussparung des OP-Tisches positioniert und mit Tape-Streifen fixiert.

### 2.2.2 Aufbau für OP-Tisch

Um das Versuchstier auf den Rücken lagern zu können, war ein spezieller Aufbau für den OP-Tisch (Eickemeyer, Tuttlingen) notwendig. Eine Aussparung von 10 cm in diesem Aufbau ermöglichte die Positionierung der Sonden ohne Kompression der Bolzen oder der ableitenden Verbindungen. Die Fußteile wurden in ihrer Länge so konzipiert, dass das fiberoptische Verbindungssystem der ICP-Sonde ohne Beeinträchtigung blieb. Für die Platte konnte eine gewöhnliche Küchenarbeitsplatte aus dem Baumarkt verwendet werden. Zur Befestigung am OP-Tisch dienten zwei Spanngurte.

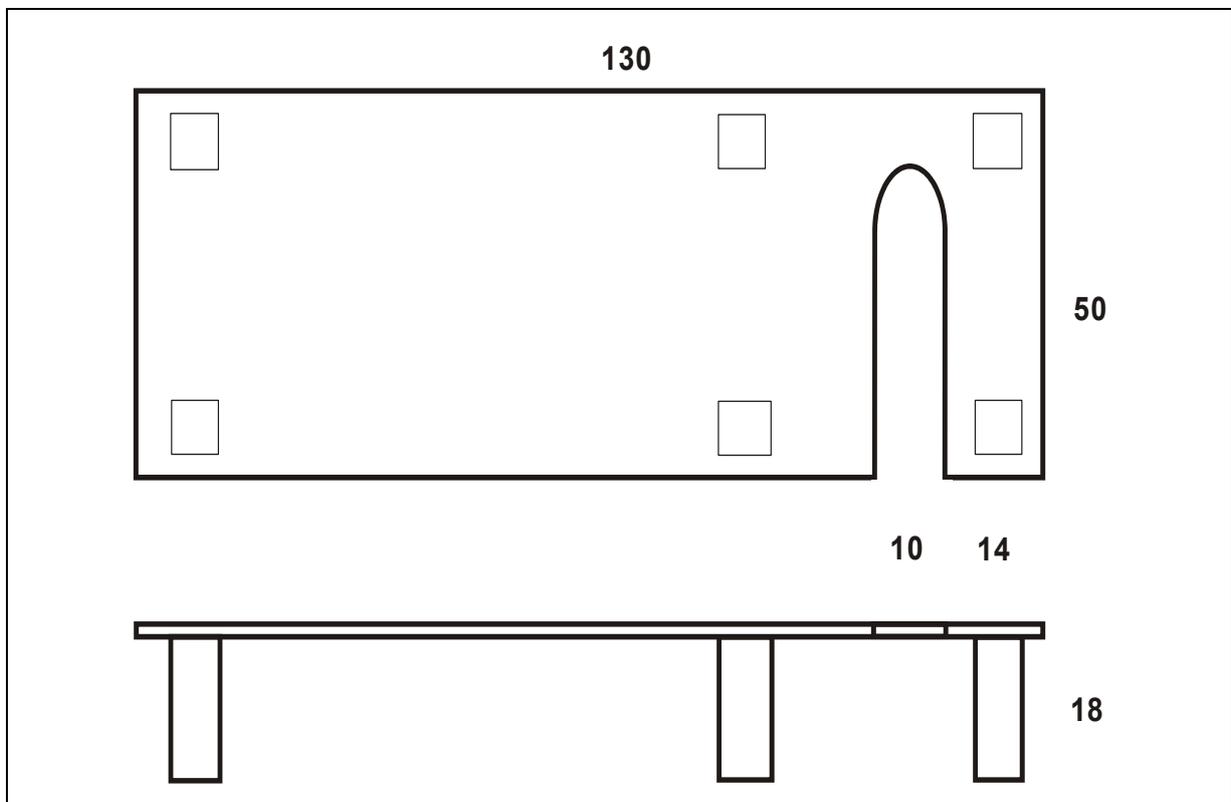


Abb. 13: Eine Skizze der Eigenanfertigung des OP-Tisches. Die angegebenen Maße haben die Einheit Zentimeter.



Abb. 14: Die Lagerung des Schweins und Anordnung der Sonden über den gesamten Zeitraum des Versuchs.

### 2.2.3 Aufzeichnung und Bearbeitung der Messwerte

Sowohl der Camino® MPM-1-Monitor als auch der Licox® CMP-Monitor wurden über Steckmodule mit dem Anästhesiemonitor (Hewlett-Packard GmbH, Böblingen) verbunden. Sämtliche Daten hieraus wurden mit dem multifunctional anaesthesia record system MARS (Version: A.03.00, ©1991, Hewlett-Packard GmbH) aufgezeichnet.

Für die Aufbereitung des Datenmaterials wurden Standardprogramme verwendet. Die graphische Auswertung der ICP-Wellenanalyse wurde durch die Entwicklung einer Software-Lösung ermöglicht (M.SCHENK). So konnten bis zu 14 Millionen Einzelwerte für ein Tier aus ihrer hexadezimalen Aufschlüsselung aufbereitet werden.

### 2.2.4 Entnahme des Gehirns

Nach Eintritt des Todes wurde das Schwein für die Entnahme des Gehirns wieder auf den Bauch gedreht. Ein beidseitig von der Schnauze ausgehender Hautschnitt wurde oberhalb der Orbita entlang des Ohrenansatzes zum Nacken geführt. Im Anschluss erfolgte eine Freipräparation des Schädelknochens bis auf Höhe der Schädelbasis. Mit Hilfe einer oszillierenden Autopsiesäge (Nr. SG 400-01, Firma Schreiber Instrumente, Fridingen/Donau) konnte nun knapp oberhalb der Schädelbasis eine zirkuläre Öffnung des Schädels erfolgen. Der Wirbelkanal wurde bis auf Höhe des zweiten Halswirbels eröffnet. Das Gehirn konnte dann entlang der Dura mater frei präpariert und auf Höhe des zweiten Halswirbels vom Rückenmark abgetrennt werden. Nach Inspektion der Verhältnisse im Bereich der Sondenimplantationen erfolgte eine Fixierung des nativen Gehirns in 4%-Formalinlösung. Am ersten und vierten Tag nach Entnahme erfolgte eine Erneuerung der Formalinlösung. Die Inzision wurde danach wieder mit Hautnaht verschlossen.

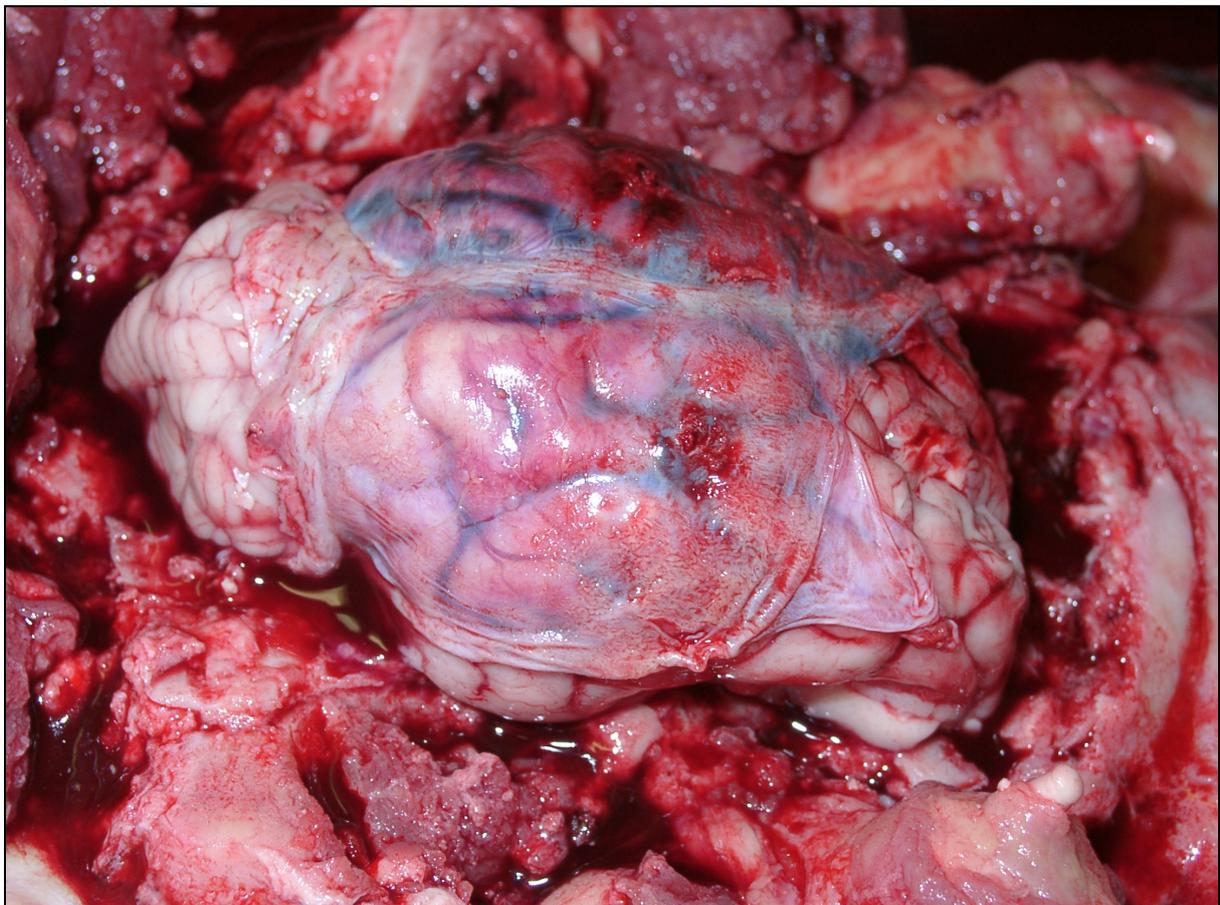


Abb. 15: Das Gehirn vor Entnahme, die Kalotte und sämtliche Weichteile wurden bis auf Höhe der Schädelbasis abpräpariert.

### 2.2.5 Histologische Aufarbeitung

Für diesen Teil der Arbeit wurden mir freundlicherweise die Arbeitsräume und Gerätschaften des Instituts für Hirnforschung der Universität Tübingen (Direktor des Instituts: Prof. R. Meyermann) überlassen. Nach Entfernen der Formalinlösung wurden die Gehirne für 30 Minuten mit Wasser gespült. Im Anschluss daran wurde das Gewicht festgehalten. Jedes Gehirn wurde durch Frontalschnitte in ein Zentimeter dicke Scheiben geschnitten und makroskopisch begutachtet. Danach erfolgte mit Hilfe einer Rasierklinge die Entnahme von etwa 5 Millimeter dicken und 1 Quadratzentimeter großen Stücken aus den Bereichen frontaler Kortex, occipitaler Kortex, Marklager hochfrontal, Hippocampus, Basalganglien und Pons mit Kleinhirn. Diese Proben wurden nach einem institutsüblichen Standardschema bei 58 °C in Paraffin eingebettet. Schnitte von 4 µm Dicke wurden an einem Schlittenmikrotom (Mikrom HM 355S, Heidelberg) gefertigt. Zum Erreichen einer optimalen Schnittdicke wurden die Paraffinblöcke für 10 Minuten bei -10 °C vorgekühlt. Nach Aufbringen auf Silan-beschichtete Objektträger (Langenbrinck, Teningen) wurden Präparate mit HE (Hämatoxilin-Eosin), LFB (Luxol Fast Blue), EvG (Elastica-van-Gieson) und PAS (Periodic Acid Schiff Reaktion) Färbung angefertigt. Für die Beurteilung der einzelnen Schnitte wurde eine Verblindung vorgenommen. Die Überlebenszeit, der Sauerstoffpartialdruck und die Druckverhältnisse der Versuchstiere waren bei der Auswertung nicht mit den jeweiligen Präparaten in Verbindung zu bringen.

### 2.3 Anästhesie

Eine Prämedikation erfolgt intramuskulär mit Atropin-Sulfat 0.1% (0.05 mg/kg Körpergewicht (KG); B.Braun Melsungen AG), Ketaminhydrochlorid (7 mg/kg KG; Ketamin® 10%, Parke-Davis GmbH, Berlin), Azaperon (10 mg/kg KG; Stresnil®, Bayer Vital, Leverkusen) und Diazepam (1 mg/kg KG; Valium®, Hoffmann-La Roche AG, Wyhlen). Ein 18 G-venöser Zugang und ein cavafix© -zentralvenöser Katheter (B.Braun Melsungen AG) in den Ohrvenen ermöglichten eine sichere Aufrechterhaltung der Narkose während der Präparation der Halsgefäße. Nach Intubation mit einem Standardtubus in Größe 8 erfolgte die druckkontrollierte Beatmung. (Galileo Gold, Hamilton Medical AG, Schweiz) Ein Tidalvolumen von 400-550 ml bei einer Atemfrequenz von 13-15 Atemzügen pro Minute und 30-50 %

## Material und Methoden

---

Sauerstoffgabe wurden angestrebt. Eine intravenöse Applikation von Rocuronium-Bromid (0,6 mg/kg KG; Esmeron®, Organon-Teknika Medizinische Produkte GmbH, Eppelheim) diente zur Muskelrelaxierung. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch kontinuierliche Infusion von Ketaminhydrochlorid (15 mg/kg KG pro Stunde), Fentanyl (0,02 mg/kg KG pro Stunde; Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und Midazolam (0,9 mg/kg KG pro Stunde; Dormicum®, Hoffmann-La Roche AG) von Beginn der Operation bis zum Zeitpunkt des Todes. Die Flüssigkeitssubstitution wurde in Abhängigkeit des zentralvenösen Drucks gewählt. Die Gabe von Natriumchlorid 0,9% (B.Braun Melsungen AG) und Hydroxyethylstärke 6% (Haes-steril®, Fresenius, Bad Homburg) ermöglichte eine konstante Höhe des ZVD zwischen 8 und 12 mmHg. Furosemid (Lasix®, Ratiopharm, Ulm) wurde zur Erhaltung eines hohen Flüssigkeitsumsatzes verabreicht.

### 2.4 Intensivmedizinisches Management

Postoperativ verblieben die Tiere in tiefer Narkose mit druckkontrollierter Beatmung. Eine Korrektur im Bedarfsfall wurde durch eine stündliche Erfassung von Serumelektrolyten, Säure-Basen-Haushalt, Blutgasen, Blutglukose und Hämoglobin ermöglicht (ABL 720, Radiometer, Copenhagen). Zur Vermeidung früher kardialer oder renaler Komplikationen wurde ein MABP zwischen 60 und 70 mmHg angestrebt. Die Gabe von Noradrenalin (maximal 30 µg/min; Arterenol®, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden) diente der hämodynamischen Stabilisierung. Der Verlust intravasaler Flüssigkeit wurde durch Gabe von FFP, Hydroxyethylstärke 6% und Natriumchlorid 0,9% substituiert. Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration unter 6 g/dl wurde durch Gabe von Erythrozytenkonzentrat therapiert. Die Beatmung wurde weiterhin druckkontrolliert geregelt mit einem Tidalvolumen von 400-550 ml als Ziel. 15 bis 25 Atemzüge pro Minute, eine Variierung des positiv-endexpiratorischen Drucks (PEEP) zwischen 4 und 20 mmHg sowie eine bedarfsangepasste Sauerstoffkonzentration wurden für eine optimale Oxygenierung hinzugezogen. Zur Erhaltung der Diurese wurden Furosemid-Boli (10 oder 20 mg) verabreicht. Prophylaktisch erhielten alle Tiere täglich 2 mg Ceftriaxon (Rocephin®, Hoffmann-La Roche AG).

### **2.5 Erfassung der biochemischen und hämatologischen Parameter**

Ammoniak, Endotoxine, Gerinnungsfaktoren, Serumalbumin, Serumelektrolyte und Leberenzyme wurden aus der Arteria carotis gewonnen. Die Parameter wurden präoperativ, unmittelbar nach Ende des Eingriffs und alle 8 Stunden während der anhepatischen Phase nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie im Zentrallabor der Universität Tübingen bestimmt.

### **2.6 Autopsie**

Postmortem wurden Untersuchungen zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Gefäßtransplantate durchgeführt. Eine Kontrolle auf eventuelle Nachblutungen aus den Anastomosennähten oder das Vorliegen von Aszites nach dem Tod des Tieres wurde ebenfalls durchgeführt. Weiter wurden einzelne Nieren und Gehirne zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

### **2.7 Statistik**

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) angegeben. Bei der Übernahme von Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen wurde eine davon abweichende Angabe in Form von Mittelwert  $\pm$  Standardfehler gesondert markiert (\*).

Zum Vergleich der Ergebnisse wurden folgende statistische Tests (JMP Software 4.0) herangezogen: Der Lagevergleich für zwei verbundene Stichproben wurde mit dem Vorzeichen-Rangsummentest nach WILCOXON (Wilcoxon, 1945) durchgeführt. Als signifikante Abweichung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,0001$  definiert. Für die Bewertung der Korrelation kontinuierlicher Merkmale wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN (Spearman, 1907) verwendet. Ein über den Student's t-test angegebener p-Wert misst die gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Signifikanz. Hier galt  $\alpha < 0,05$  als statistisch signifikant.

### 3. Ergebnisse

#### 1. Positionierung der Sonden

Bei der radiologischen Kontrolle durch eine Röntgenaufnahme des Kopfes bestätigte sich die korrekte Positionierung der Sonden. Der laterale Strahlengang wurde im Winkel etwas variiert, so stellen sich die Sonden parallel dar. Die Spitze des ICP-Transducers ist einwandfrei erkennbar und liegt in Abb. 16 weiter dorsal als die Licox-Sonde. Die Position der Sondenspitze ist durch Verschattungen nicht eindeutig auszumachen.

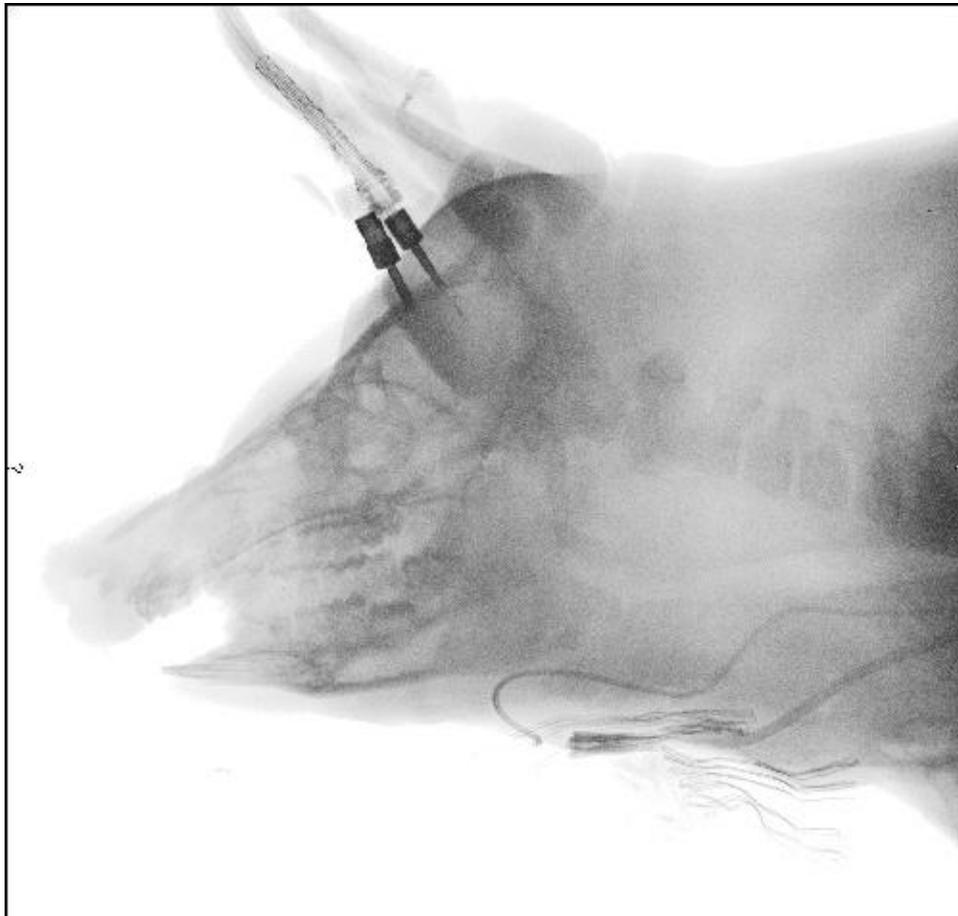


Abb. 16: Eine laterale Röntgenaufnahme eines Schweins zur Überprüfung der Sondenpositionierung.

Als weitere Möglichkeit zur Überprüfung der Sondenposition diente die makroskopische Beurteilung. Diese erfolgte nach Entnahme und Fixierung der Gehirne ( $n = 5$ ). Eine Anfertigung von Frontalschnitten auf Höhe der implantierten Sonden ermöglichte die Verifizierung der gewünschten Eindringtiefe.

### 2. Ausgangswerte

Bei  $n = 5$  Tieren wurde zu Beginn eine Aufzeichnung des ICP in der für die Tiere physiologischen Bauchlage durchgeführt. Hier lag der Mittelwert bei  $4,2 \pm 2,3$  mmHg. Nach Umlagerung in Rückenlage betrug der Mittelwert des intrakraniellen Drucks aller zwölf Tiere vor Beginn des operativen Eingriffs  $16,6 \pm 2,2$  mmHg. Bei den fünf Tieren in Bauchlage war initial ein Perfusionsdruck von  $60,4 \pm 4,9$  mmHg zu finden. Der cerebrale Perfusionsdruck wurde anschließend in Rückenlage für zwölf Tiere mit einem Mittelwert von  $53,9 \pm 8,1$  mmHg bestimmt. Für die Sauerstoffsättigung im Parenchym ergab sich ein Ausgangswert von  $5,9 \pm 5,2$  mmHg vor chirurgischer Intervention. Die Ammoniakkonzentration wurde mit  $88,5 \pm 24,2$   $\mu\text{mol/l}$  in arteriellem Blut bestimmt.

### 3. Verlauf des intrakraniellen Drucks

Nach initial bestimmten Werten von  $16,6 \pm 2,2$  mmHg änderten sich die Druckverhältnisse im Gehirn bis zur Hepatektomie nur geringfügig ( $17,1 \pm 3,0$  mmHg). Anschließend jedoch stiegen die ICP-Werte, so dass bei Exitus durchschnittlich Werte von  $41,9 \pm 10,1$  mmHg vorlagen. Bei diesen 17 Tieren fand sich jedoch eine große Bandbreite zwischen fast physiologischen 19 mmHg und Werten bis 64 mmHg. Für die Entwicklung der intrakraniellen Druckverhältnisse zeigten sich unterschiedliche Verlaufsformen. Aufgrund dieser Heterogenität der aufgezeichneten Daten sind im Folgenden meist einzelne Tiere als exemplarische Stellvertreter dargestellt. Darüber hinaus sind, in den Zusammenfassungen aller Messdaten, vorhandene Trends aus der Gesamtheit herausgearbeitet.

Stellvertretend für eine Zahl von sieben Tieren (21,22,24,25,31,34,36) zeigt Abb. 17 eine Entwicklung des Hirndrucks mit relativ konstanten Werte über bis zu 70 Stunden im Bereich von  $30 \pm 5$  mmHg und einem darauf folgenden kurzen, massiven Anstieg auf Bereiche über 50 mmHg innerhalb weniger Stunden vor dem Tod.

## Ergebnisse

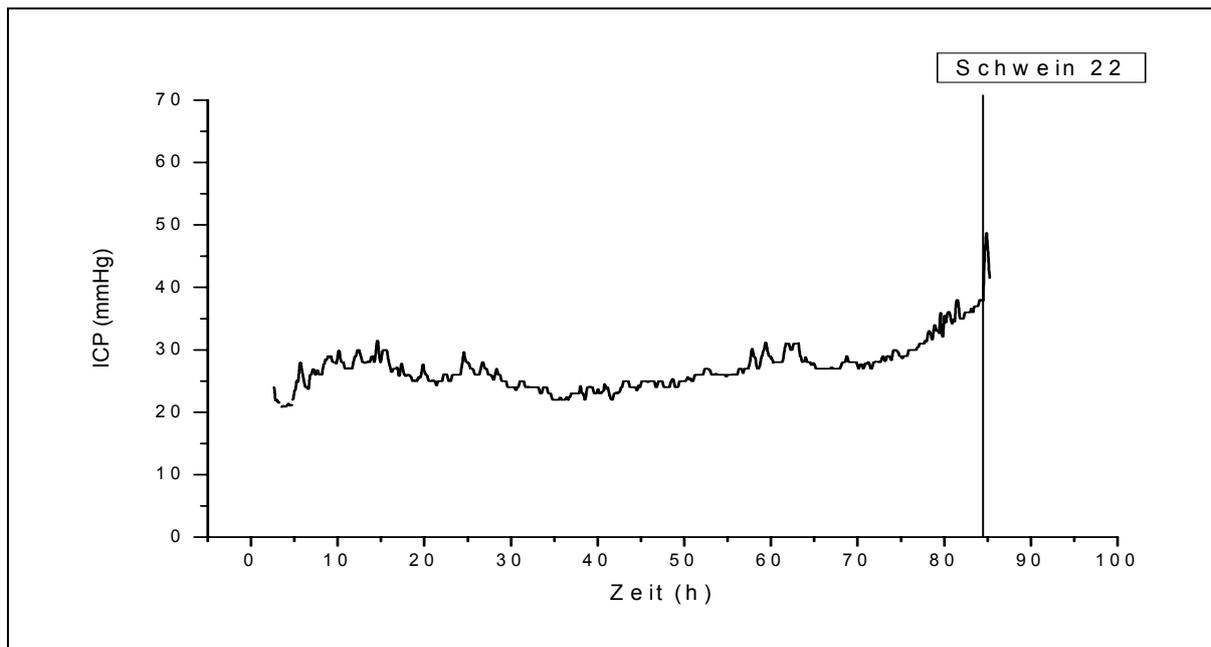


Abb.17: Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 22.

Für zwei Tiere (20, 39), in Abb. 18 dargestellt, war ein anfangs niedrig konstanter Verlauf auffällig. Dieser lag im Bereich fast physiologischer Werte mit einem darauf folgenden Druckanstieg um 25 mmHg innerhalb von 10 Stunden. Im Anschluss fand sich dann ein hoch konstanter Druck im Bereich 40 mmHg über mehrere Stunden.

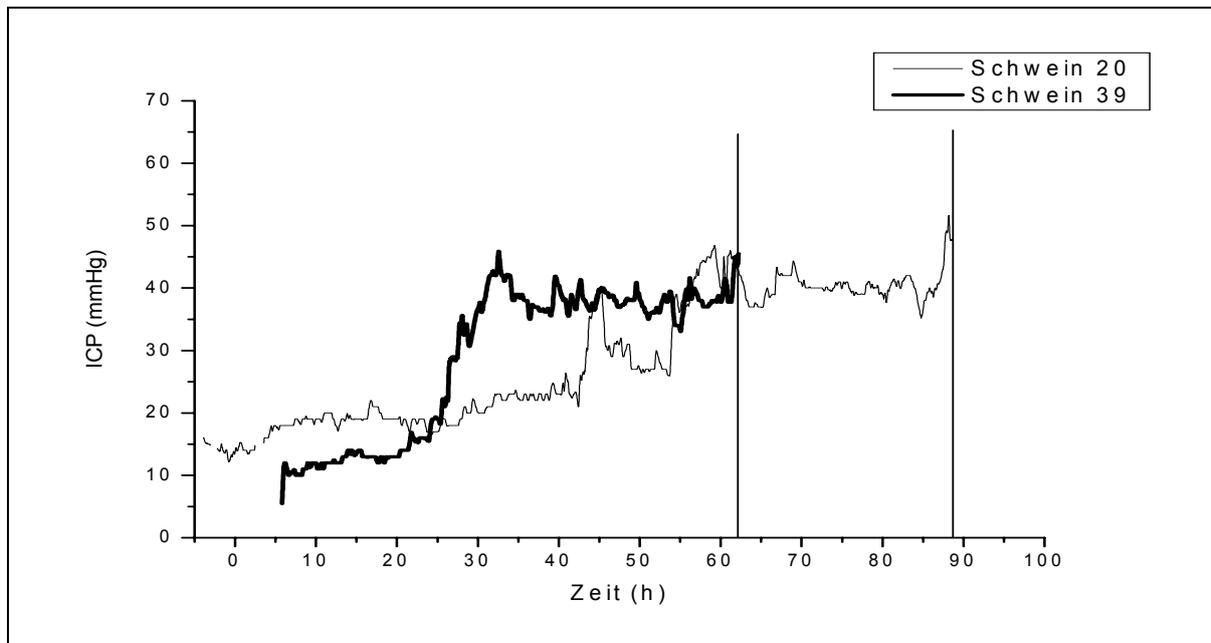


Abb. 18: Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 20 und Schwein 39.

## Ergebnisse

Als eine weitere Variante zeigte sich bei den zwei Tieren aus Abb. 19 (26, 32) ein massiver, bereits kurz nach Hepatektomie einsetzender Anstieg. Hier fanden sich keine Phasen konstanter Werte, bis zum Zeitpunkt des Todes wurden Werte bis 65 mmHg erreicht.

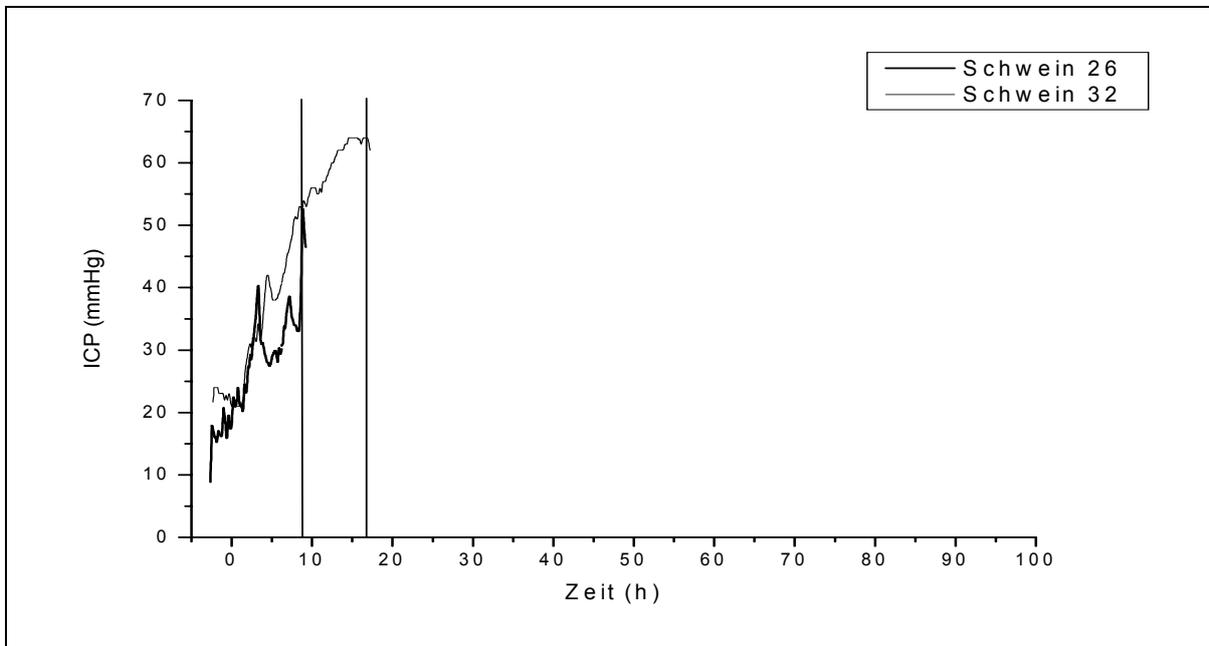


Abb. 19: Der Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 26 und Schwein 32.

Eine weniger akute Form dieses Verlaufes fand man bei vier Tieren (18, 19, 28, 33) die ebenfalls eine konstante Erhöhung des ICP zeigten, allerdings über eine deutlich längere Zeitspanne. Auch hier wurden Werte über 60 mmHg erreicht.

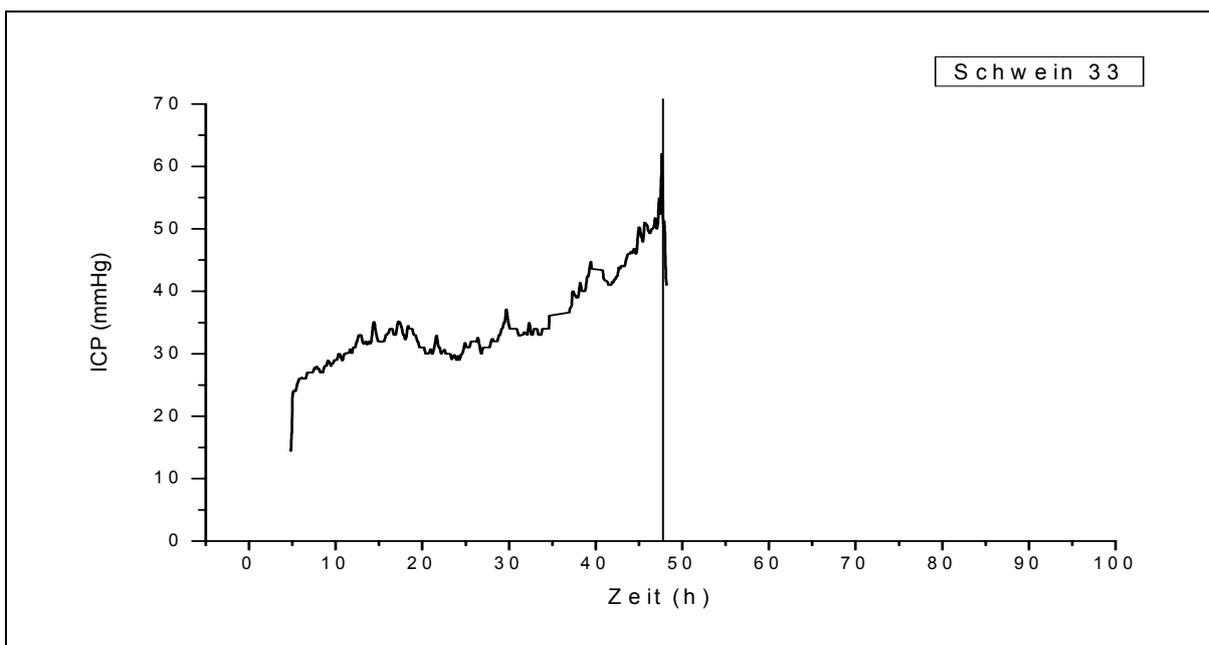


Abb. 20: Der Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 33.

## Ergebnisse

Die in Abb. 21 dargestellte Zusammenfassung aller im Rahmen dieses Experiments aufgezeichneten ICP-Werte verdeutlicht die Veränderungen in der anhepatischen Phase. Während des chirurgischen Eingriffs bleibt eine signifikante Erhöhung aus. Bis zum Zeitpunkt des Todes findet sich hingegen eine signifikante Steigerung (\* $p < 0,05$ , student's t-test).

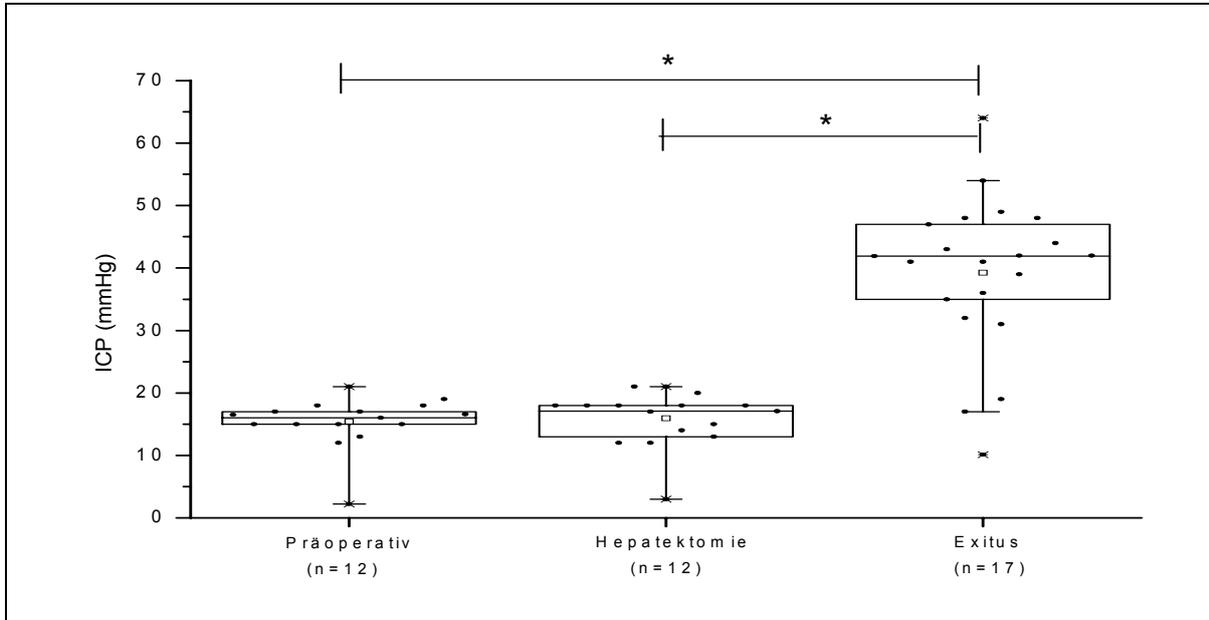


Abb. 21: Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten ICP-Werte (\* $p < 0,05$  student's t-test,  $p < 0,0001$  Wilcoxon)

Für die Entwicklung der Druckverhältnisse in der anhepatischen Phase ist eine konstante Steigerung festzustellen. Allerdings ist diese aufgrund der heterogenen Verlaufsformen bei den einzelnen Tieren nur diskret als Trend festzustellen. ( $p = 0,58$  Spearman)

## Ergebnisse

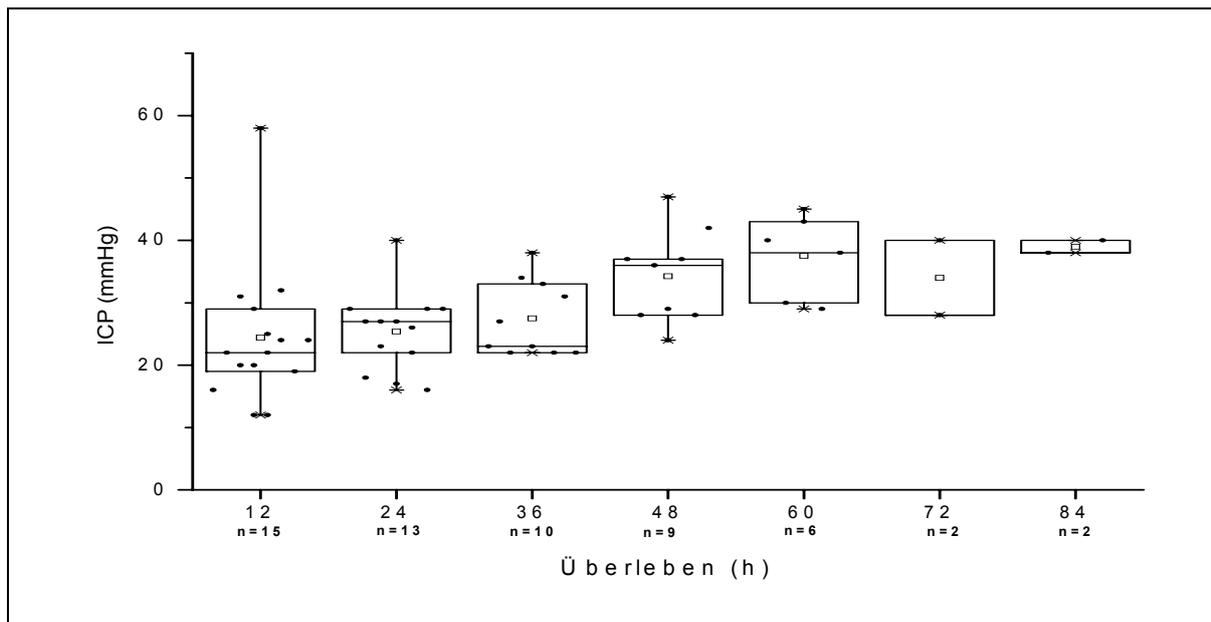


Abb. 22: Zusammenfassung aller ICP-Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes. ( $p = 0,58$  Spearman)

In Tab. 2 sind die Zahlenwerte zu den Abb. 21 und 22 festgehalten.

Tab. 2: Auflistung aller gemessenen ICP-Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten.

Schwein	Anfang	Hepatektomie	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	84 h	Exitus
18	17	18	22							41
19	15	17	25	27	33	37	43			49
20	16	14	20	17	23	29	40	40	40	48
21	18	15	24	27	22	36				36
22			29	26	22	24	29	28	38	48
23	15	21	32	40	34	42	45			43
24	15	12	20	23						42
25	13	13	19	22	23	28				35
26	21	21	58							64
28	18	18	22	27	31					39
31			24	29						31
32	17	18								54
33			31	29		47				47
34	19	20		29						41
36	15	18	16	18	22	28	30			32
37			12		27					19
39			12	16	38	37	38			44
<b>Mittelwert</b>	16,6	17,1	24,4	25,4	27,5	34,2	37,5	34,0	39,0	41,9
<b>SD</b>	2,2	3,0	11,1	6,4	6,0	7,5	6,7	8,5	1,4	10,1
<b>Median</b>	16,5	18,0	22,0	27,0	25,0	36,0	39,0	34,0	39,0	42,0
<b>n</b>	12	12	15	13	10	9	6	2	2	17

### 4. ICP-Wellenanalyse

Der ICP wurde bei 17 Tieren im Abstand von einer Minute erfasst und aufgezeichnet. Diese Messungen dienten der Trend-Analyse, hierfür ist die Auflösung von 60 Werten pro Stunde gut ausreichend. Zusätzlich wurden bei zehn Tieren Daten in einer Auflösung von 10 Werten pro Sekunde aufgezeichnet. Über den Zeitraum von einer Stunde wurden so 36.000 Werte registriert. Diese Datendichte erlaubte die Beschreibung von Wellenphänomenen. Bei allen diesen zehn Tieren wurde eine optische Auswertung der Daten durchgeführt. Allen Messungen gemein waren zwei unterschiedliche, periodische Druckänderungen. Die Amplituden dieser Druckänderungen sind am Beispiel von Schwein 39 in Abb. 23 und Abb. 24 aufgezeigt. Bei der kleineren Amplitude bestand eine Auslenkung „peak to peak“ von 2-3 mmHg. Die Frequenz ist hier 1,6 Hertz. Die größere Amplitude misst „peak to peak“ 5 bis 7 mmHg. Diese Druckänderung erfolgte mit einer Frequenz von 0,25 Hertz.

Alle Messwerte wurden anschließend auf pathologische Wellenformen, speziell A- und B-Wellen, kontrolliert. In allen vorhandenen Daten konnten aber keine solchen gefunden werden. Vor allem die Amplituden, aber auch die Frequenz der aufgezeichneten Wellen waren nicht mit bekannten pathologischen Wellenformen in Verbindung zu bringen.

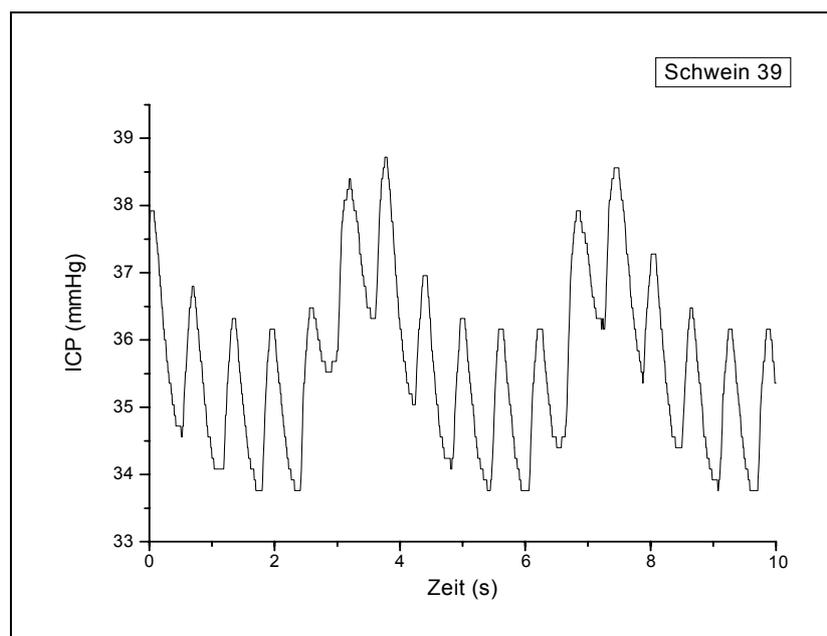


Abb. 23: Ein 10 Sekunden - Ausschnitt aus der Wellenaufzeichnung von Schwein 39.

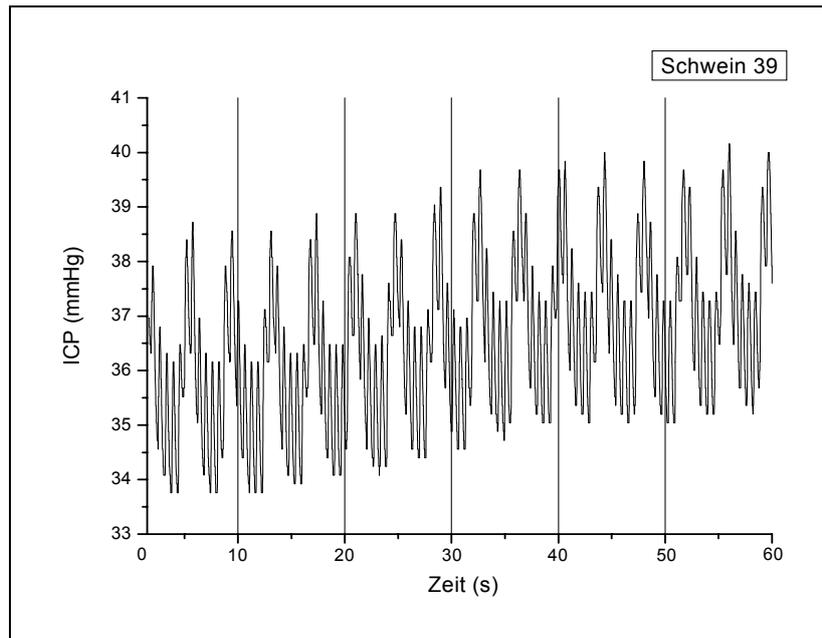


Abb. 24: Ein 60 Sekunden - Ausschnitt aus der Wellenaufzeichnung von Schwein 39. Die Zeiträume von zehn Sekunden, der erste Zeitraum ist in Abb. 23 dargestellt, sind zusätzlich markiert.

### 5. Verlauf der Sauerstoffsättigung im Parenchym

Die Bestimmung des parenchymalen Sauerstoffpartialdrucks wurde bei 13 Tieren durchgeführt. Auffallend für alle Messungen waren große Schwankungen innerhalb eines Zeitraums von wenigen Stunden. Zusammenfassend zeigten sich nur minimale Veränderung zwischen Anfangswerten ( $5,9 \pm 5,2$  mmHg) und den Werten kurz vor Exitus ( $3,8 \pm 6,0$  mmHg). Zehn bis zwölf Stunden nach Hepatektomie fand sich ein Maximum für die erfassten  $p_{ti}O_2$ -Werte ( $31,5 \pm 18,2$  mmHg).

## Ergebnisse

Bei sieben Tieren fiel wie in Abb. 25 ersichtlich der  $O_2$ -Gehalt auf Werte bis  $20 \pm 5$  mmHg vor dem Tod.

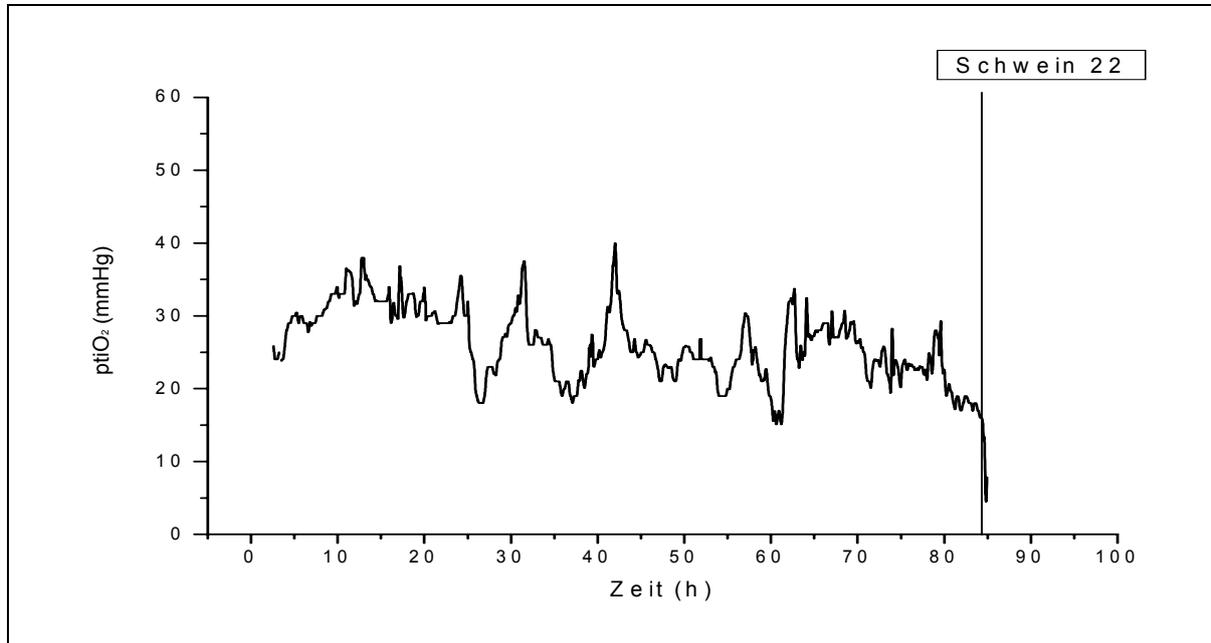


Abb. 25: Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 22, stellvertretend für eine Gruppe von 7 Tieren mit vergleichbarer Entwicklung.

Für eine andere Gruppe von drei Tieren fand sich ein weniger deutlicher Abfall auf Werte um 35 mmHg vor Exitus. Stellvertretend ist in Abb. 26 ein solcher Verlauf bei Schwein 39 festgehalten.

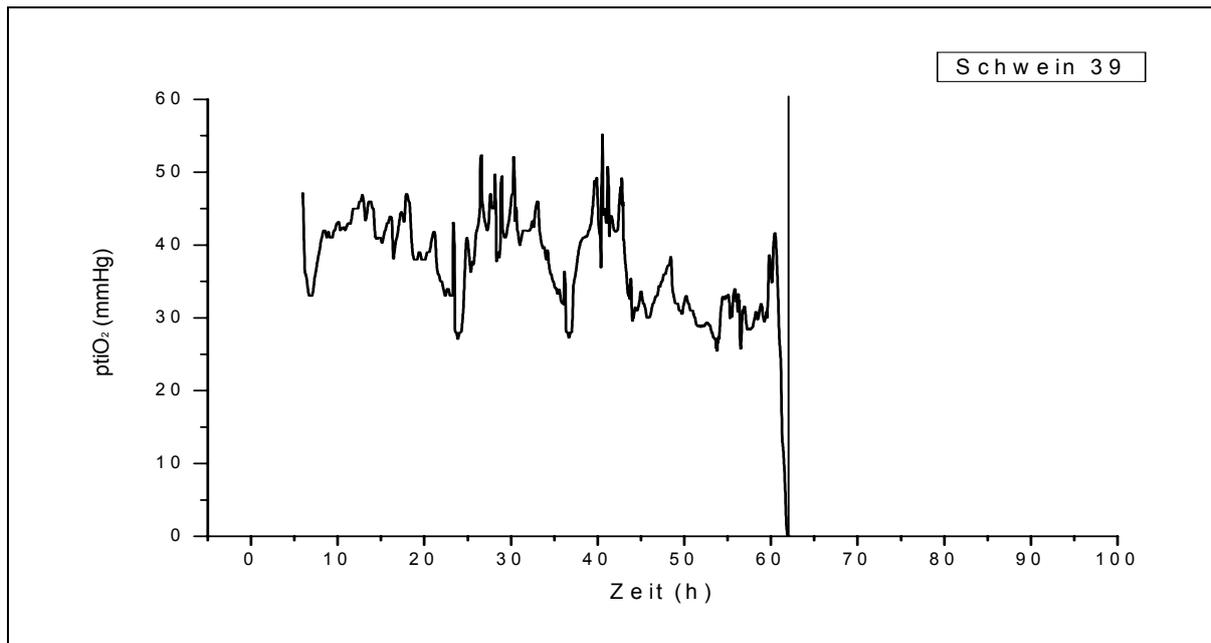


Abb. 26: Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 39.

## Ergebnisse

Eine dritte Variation beschreibt für drei Tiere einen Anstieg der Messwerte nach OP-Beginn von Werten nahe 0 mmHg auf Spitzenwerte um 50 mmHg mit anschließender Umkehr und einem Abfall auf Werte um 10 mmHg.

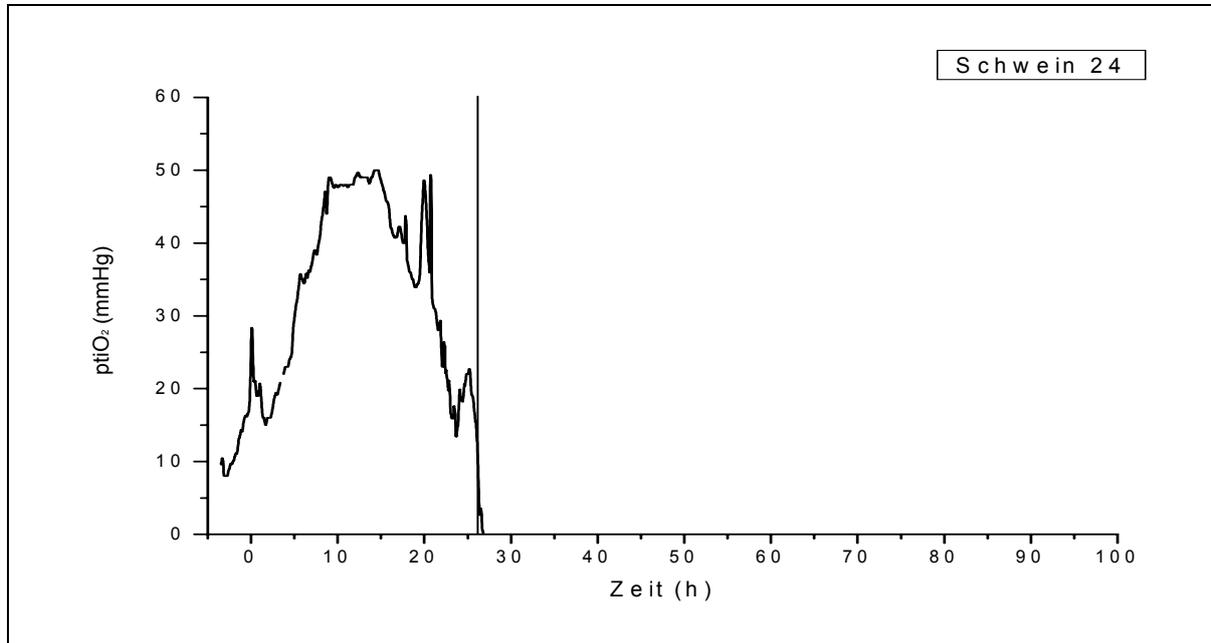


Abb. 27: Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 24.

Für die in Abb. 28 zusammengefassten Werte aller Tiere war eine geringe Veränderung festzustellen ( $p = 0,03$ , Wilcoxon).

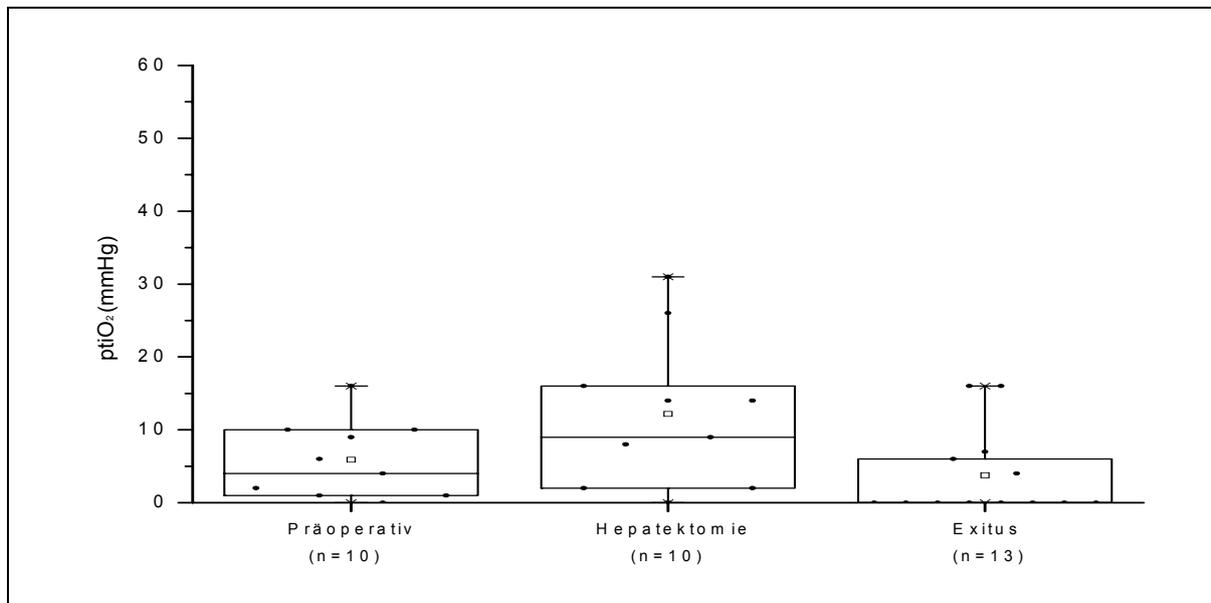


Abb. 28: Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten p<sub>t</sub>iO<sub>2</sub>-Werte ( $p = 0,03$  Wilcoxon).

Die Entwicklung der Sauerstoffsättigung im Parenchym in der anhepatischen Phase wiederum zeigte einen erkennbaren Abwärtstrend ( $p = -0,42$  Spearman). Die starke

## Ergebnisse

Fluktuation der Sättigung innerhalb kurzer Zeiträume reduziert die Aussagekraft dieser, zu festgelegten Zeitpunkten aufgezeichneten Werte.

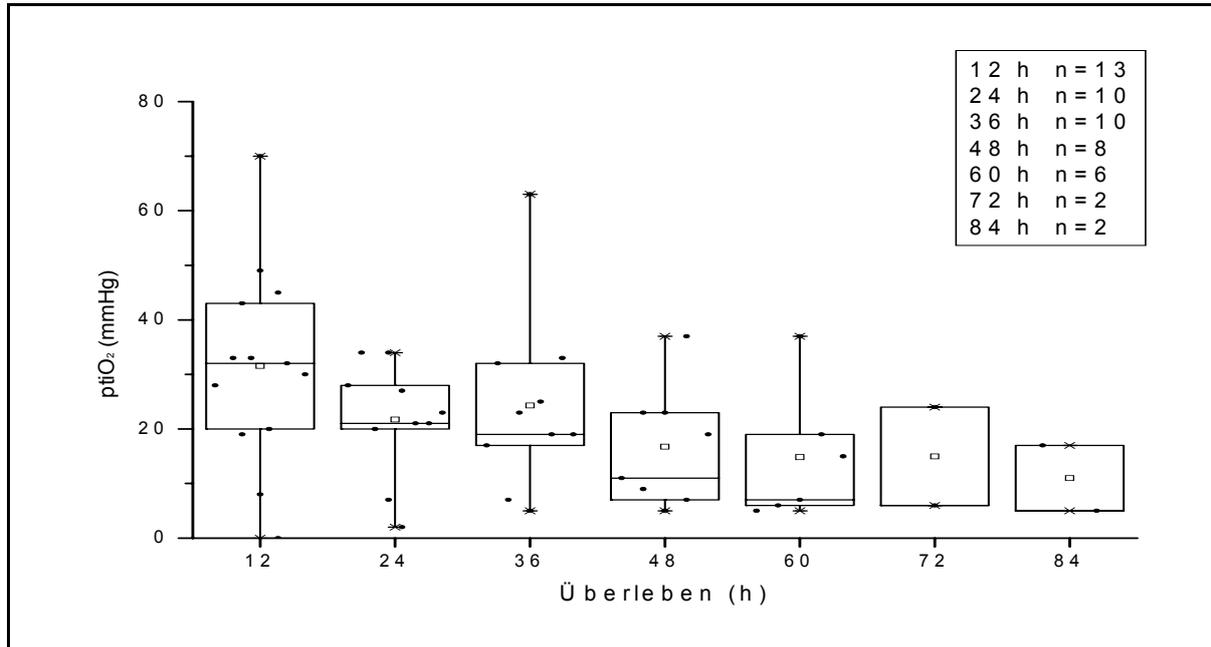


Abb. 29: Zusammenfassung aller  $p_{ti}O_2$ -Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes. ( $\rho = -0,42$  Spearman)

In Tab. 3 sind die Zahlenwerte des partialen Sauerstoffdrucks zu Abb. 28 und 29 festgehalten.

Tab. 3: Auflistung aller gemessenen  $p_{ti}O_2$  -Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten.

Schwein	Anfang	Hepatektomie	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	84 h	Exitus
18	0	0	20							16
19	4	2	8	2	5	5	7			0
20	9	9	19	7	7	9	6	6	5	0
21	10	14	33	27	25	7				7
22			32	34	19	23	19	24	17	6
23	1	8	33	21	23	23	5			0
24	10	26	49	20						0
25	6	16	43	21	17	11				16
26	1	2	0							0
28	16	31	30	34	33					0
36	2	14	28	23	19	19	15			4
37			70		63					0
39			45	28	32	37	37			0
Mittelwert	5,9	12,2	31,5	21,7	24,3	16,8	14,8	15,0	11,0	3,8
SD	5,2	10,3	18,2	10,4	16,4	10,8	12,2	12,7	8,5	6,0
Median	5,0	11,5	32,0	22,0	21,0	15,0	11,0	15,0	11,0	0,0
n	10	10	13	10	10	8	6	2	2	13

### 6. Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks

Der cerebrale Perfusionsdruck wurde rechnerisch als Differenz aus arteriellem Mitteldruck MABP und intrakraniellm Druck ICP bestimmt. Für 17 Tiere wurde diese Berechnung durchgeführt. Allen Messungen war hier eine nach Hepatektomie beginnende Abnahme gemein, jedoch waren Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung zu finden. Rasche Veränderungen des Perfusionsdrucks konnten meist als Folge von Blutdruckveränderungen, etwa nach Katecholamingabe oder hypovolämischem Schock, gefunden werden. Die Erhöhung des intrakraniellen Drucks beeinflusste die Entwicklung des CPP zumeist mehr langfristig. Allerdings gingen die eher seltenen massiven Steigerungen des intrakraniellen Drucks deutlich mit CPP-Veränderungen einher. Bei Betrachtung der Mittelwerte zeigte sich intraoperativ eine leichte Verbesserung des Perfusionsdrucks ( $60,9 \pm 6,9$  mmHg) im Vergleich zum Versuchsbeginn ( $53,9 \pm 8,1$  mmHg). Anschließend begann ein konstant rückläufiger Trend, wobei bereits 12 Stunden nach Hepatektomie die Perfusion im Vergleich zum Zeitpunkt der Hepatektomie deutlich gesunken war ( $49,5 \pm 18,3$  mmHg).

Repräsentativ für sieben Tiere wird in Abb. 30 ein relativ langsamer Verlauf aufgezeigt. Der CPP fiel bis auf 20-30 mmHg, bevor er nach Kreislaufstillstand zusammenbricht.

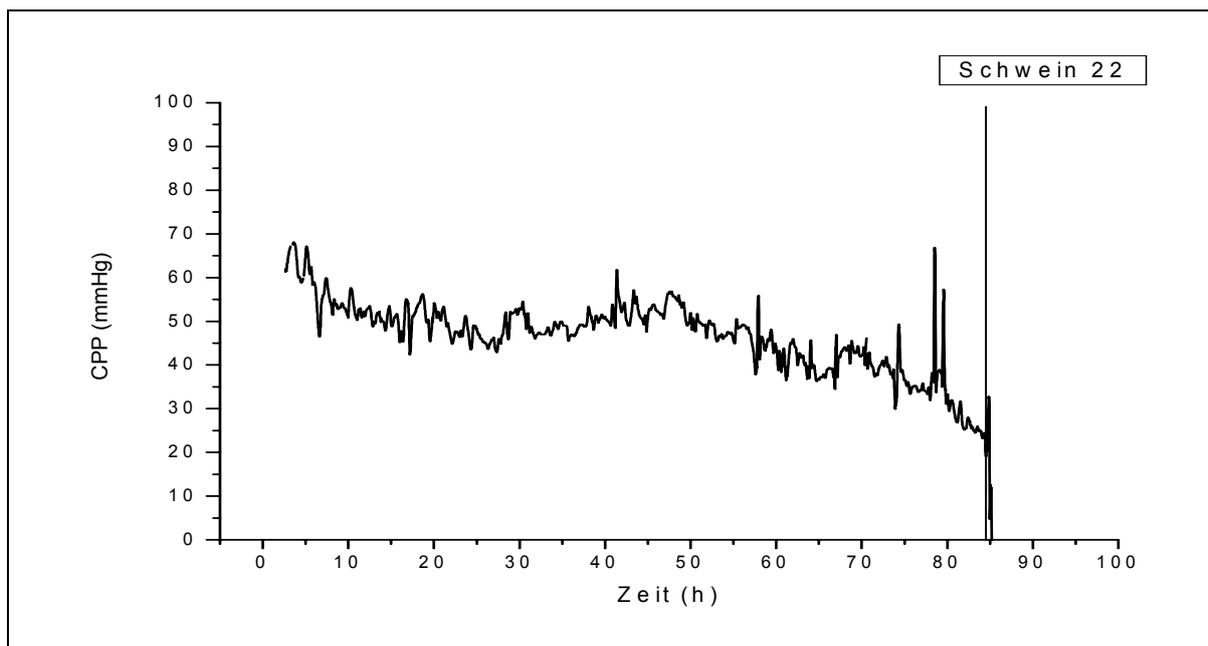


Abb. 30: Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 22.

## Ergebnisse

Dem hingegen fand sich in Abb. 31 bei drei Tieren ein konstanter Abfall des CPP, jedoch nur bis etwa 48 mmHg bevor dann wiederum nach Kreislaufstillstand die Perfusion des Gehirns endete.

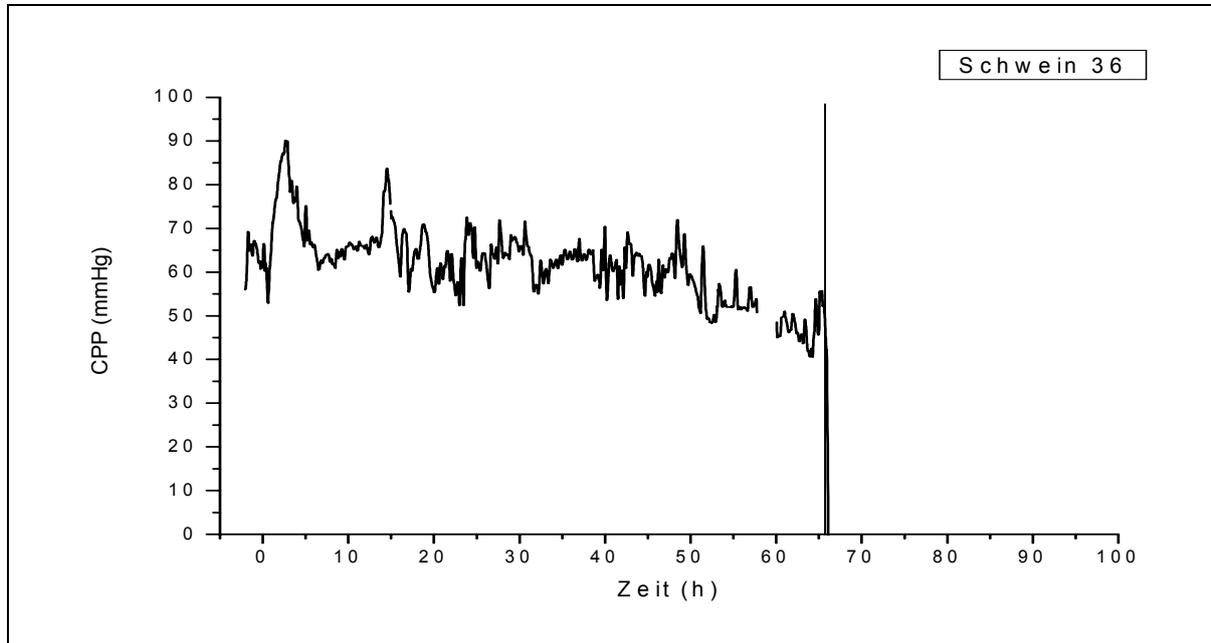


Abb. 31: Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 36.

Durch einen weitaus rascheren Verlauf gekennzeichnet, fand man bei vier Tieren einen raschen Abfall des Perfusionsdrucks. Hier wurden vor Kreislaufstillstand, wie in der ersten Gruppe ebenfalls, sehr niedrige Werte um 25 mmHg erreicht.

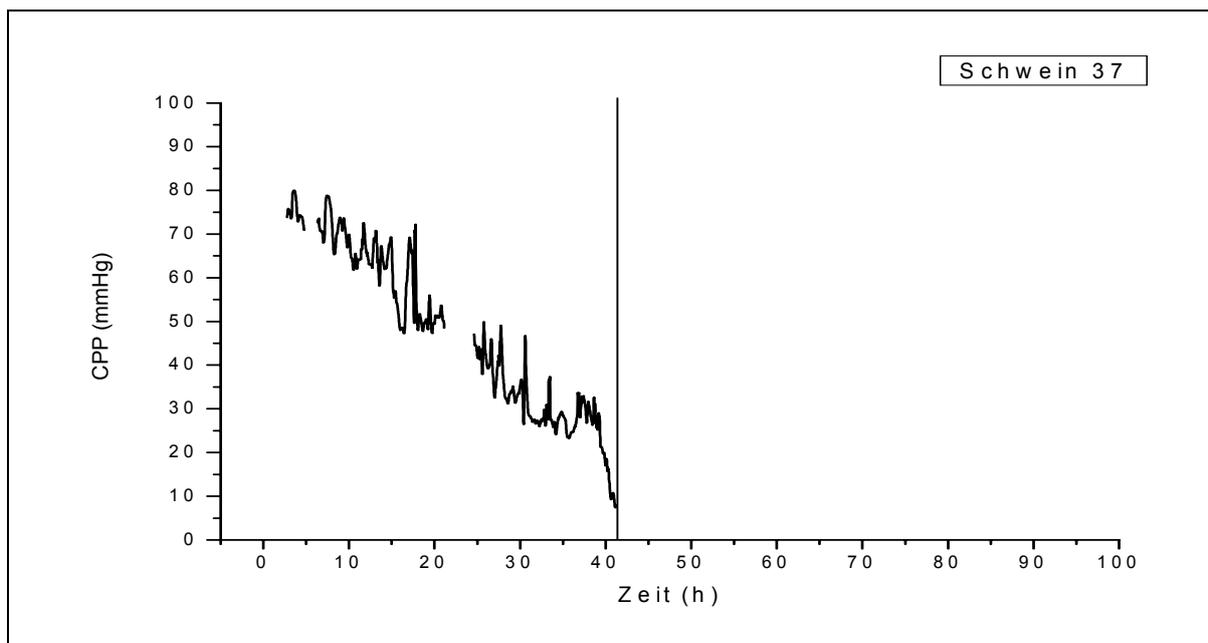


Abb. 32: Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 37.

## Ergebnisse

Die Zusammenfassung in Abb. 33 verdeutlicht den signifikanten Verlust an Perfusionsdruck vor Exitus im Vergleich zu prä- und intraoperativen Werten (\* $p < 0,05$  student's t-test,  $p < 0,0001$  Wilcoxon).

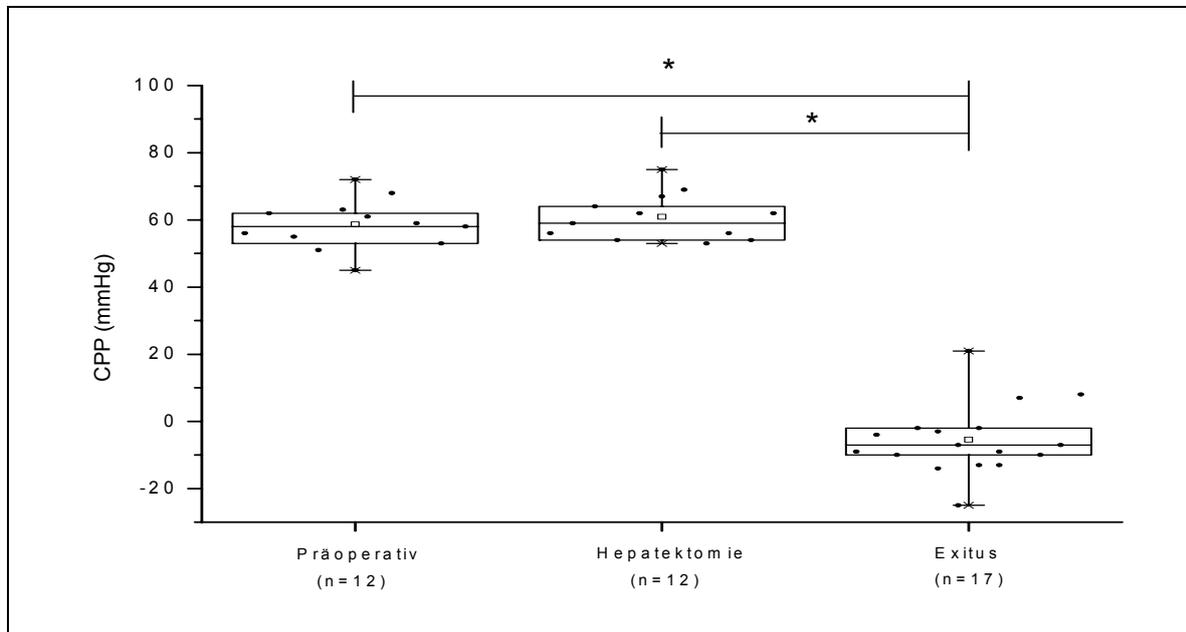


Abb.33: Eine Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten CPP-Werte. (\* $p < 0,05$  student's t-test,  $p < 0,0001$  Wilcoxon)

In der graphischen Darstellung des Perfusionsdrucks in der anhepatischen Phase wird klar, dass ein kontinuierlicher Rückgang stattfand. Die wiederum stark unterschiedlichen Verlaufsformen bedingen jedoch eine nur geringe statistische Signifikanz ( $p = -0,34$  Spearman).

## Ergebnisse

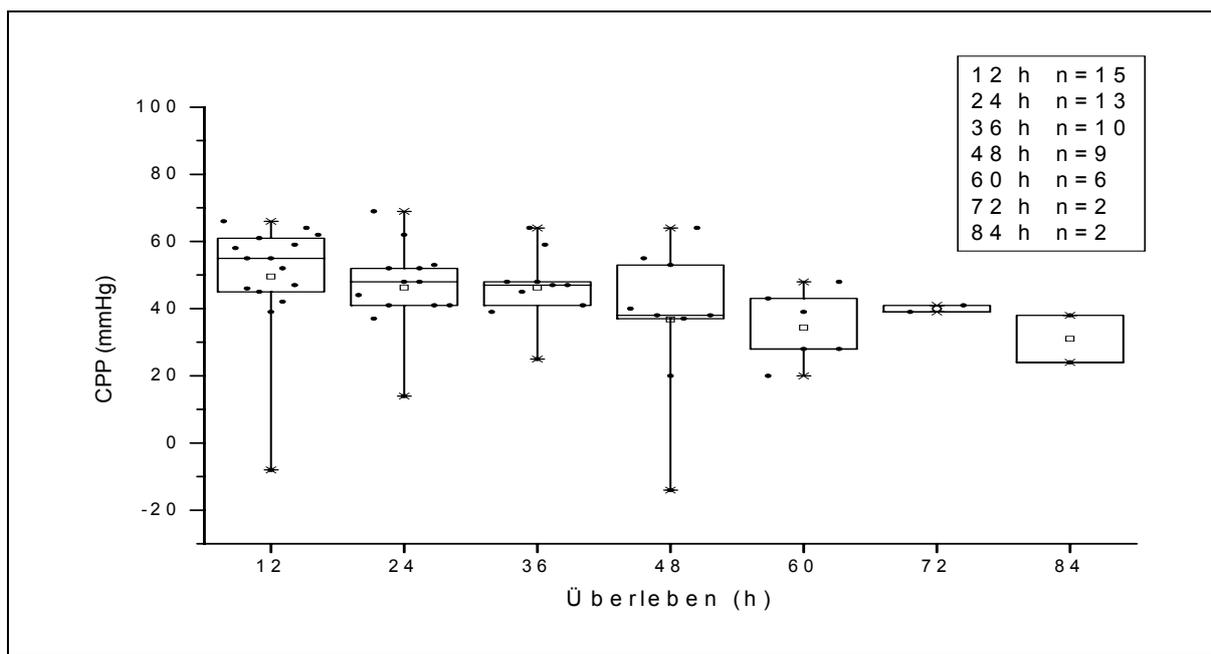


Abb. 34: Zusammenfassung aller CPP-Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes ( $p = -0,34$  Spearman).

In Tab. 4 sind die Zahlenwerte des cerebralen Perfusionsdrucks zu Abb. 33 und 34 festgehalten.

Tab. 4: Auflistung aller gemessenen CPP -Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten

Schwein	Anfang	Hepatektomie	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	84 h	Exitus
18	61	67	39							-2
19	63	62	55	48	48	37	28			-13
20	72	69	61	62	59	53	39	41	38	-7
21	52	54	45	41	45	20				-9
22			52	48	47	55	43	39	24	-3
23	51	53	42	37	48	38	20			7
24	49	64	55	41						-2
25	45	75	59	52	47	38				21
26	53	56	-8							-25
28	45	59	58	44	39					-10
31			46	14						-13
32	54	54								-10
33			47	52		-14				-14
34	46	56		41						-7
36	56	62	64	69	64	64	48			-4
37			66		25					8
39			62	53	41	40	28			-9
Mittelwert	53,9	60,9	49,5	46,3	46,3	36,8	34,3	40,0	31,0	-5,4
SD	8,1	6,9	18,3	13,6	11,1	24,5	11,4	1,4	9,9	10,6
Median	52,5	60,5	55,0	48,0	47,0	38,0	33,5	40,0	31,0	-7,0
n	12	12	15	13	10	9	6	2	2	17

### 7. Ammoniak

Bei allen Tieren mit Hirndrucksonden wurden auch Ammoniakbestimmungen durchgeführt. Bereits bei Hepatektomie lagen deutlich, wenngleich nicht signifikant höhere Werte von  $387 \pm 274,6 \mu\text{mol/l}$  im Vergleich zur Ausgangssituation ( $88,5 \pm 24,2 \mu\text{mol/l}$ ) vor. Ausnahmslos jedes Tier hatte zum Zeitpunkt des Todes erhöhte Ammoniakwerte ( $p < 0,05$  student's t-test,  $p < 0,0001$  Wilcoxon). Jedoch war die Entwicklung der  $\text{NH}_3$ -Konzentration unterschiedlich. Bei einer Gruppe von zehn (19, 20, 21, 22, 23, 25, 33, 34, 36, 39) Tieren konnte im Laufe der ersten 23 Stunden nach OP eine rückläufige Konzentration gezeigt werden. Dies steht im Gegensatz zu den sieben Tieren der zweiten Gruppe (18, 24, 26, 28, 31, 32, 37) die konstant steigende Werte zeigten.

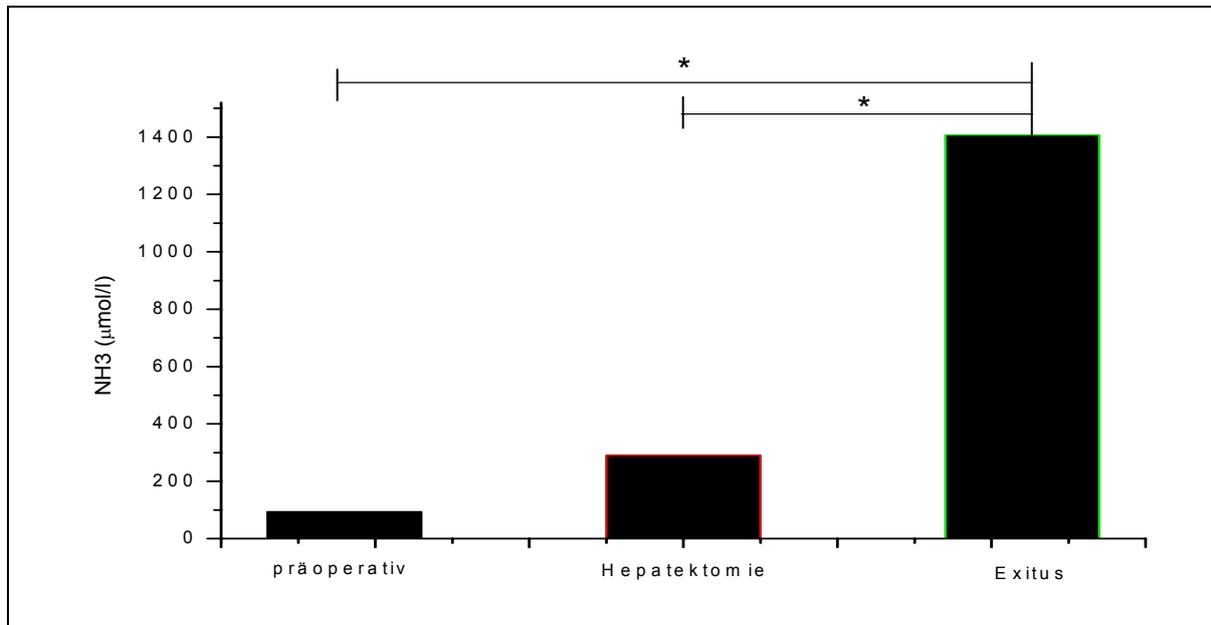


Abb. 35: Median der Ammoniak-Werte von 17 Schweinen (\* $p < 0,05$  student's t-test,  $p < 0,0001$  Wilcoxon).

## Ergebnisse

In Tab.5 sind die Zahlenwerte der Ammoniakkonzentration zu Abb. 35 festgehalten. Zusätzlich werden Werte der Konzentrationsentwicklung in der anhepatischen Phase dargestellt.

Tab. 5: Eine Zusammenfassung aller NH<sub>3</sub>-Werte in [μmol/l].

Schwein	Anfang	Hepatektomie	7 h	15 h	23 h	31 h	39 h	47 h	55 h	63 h	71 h	79 h	87 h	Exitus
18	43	290	438	1328										1079
19	68	249	312	333	226	202	239	423	418	1113				1760
20	87	268	290	272	171	170	141	146	121	139	117	164	160	676
21	99	237	298	401	410	345	772	1536						1449
22	104	173	125	160	205	155	144	185	189	213	449	597		1153
23	96	216	334	503	295	257	335	495	983	2438	4745			4745
24	118	522	609	693	725									1420
25	60	275	435	395	390	293	632	1057						2029
26	129	558	696	3794										3888
28	63	314	401	642	751	569	782							1408
31	92	468	793	1256	5107									6525
32	115	1361	1122											402
33	56	416	608	915	695	699	955	1460						1178
34	93	302	356	228	293									450
36	107	423	402	340	343	223	216	354	477	644				803
37	101	269	300	348	458	830	1508							2477
39	74	238	393	328	219	214	193	282	270					495
Mittelwert	88,5	387,0	465,4	746,0	734,9	359,7	537,9	659,8	409,7	909,4	1770,3	380,5		1878,6
SD	24,2	274,6	237,5	884,6	1273,5	231,9	436,4	544,8	311,4	939,0	2581,5	306,2		1681,7
Median	93,0	290,0	401,0	398,0	366,5	257,0	335,0	423,0	344,0	644,0	449,0	380,5		1408,0
n	17	17	17	16	14	11	11	9	6	5	3	2	1	17

## 8. Rationale Korrelation zwischen intrakraniellm Druck ICP und arteriellem Mitteldruck

Physiologischerweise wird der intrakranielle Druck aufgrund der Autoregulationsmechanismen nur in Bereichen unter 50 mmHg und über 170 mmHg durch eine Veränderung des MABP beeinflusst. Die im Folgenden graphisch aufgearbeiteten ICP- und MABP-Werte dienen einer Evaluation möglicher Veränderungen dieser Verhältnisse bei Akutem Leberversagen.

## Ergebnisse

Am Beispiel von Schwein 22 fand sich in den 85 Stunden zwischen Hepatektomie und Tod eine große Spanne bei beiden Druckparametern. So war einem bestimmten ICP-Wert immer eine große Anzahl an MABP-Werten zuzuordnen. Eine Aussage über MABP-bedingte pathophysiologische Veränderungen des ICP kann so deshalb nicht getroffen werden ( $p = -0,32$  Spearman).

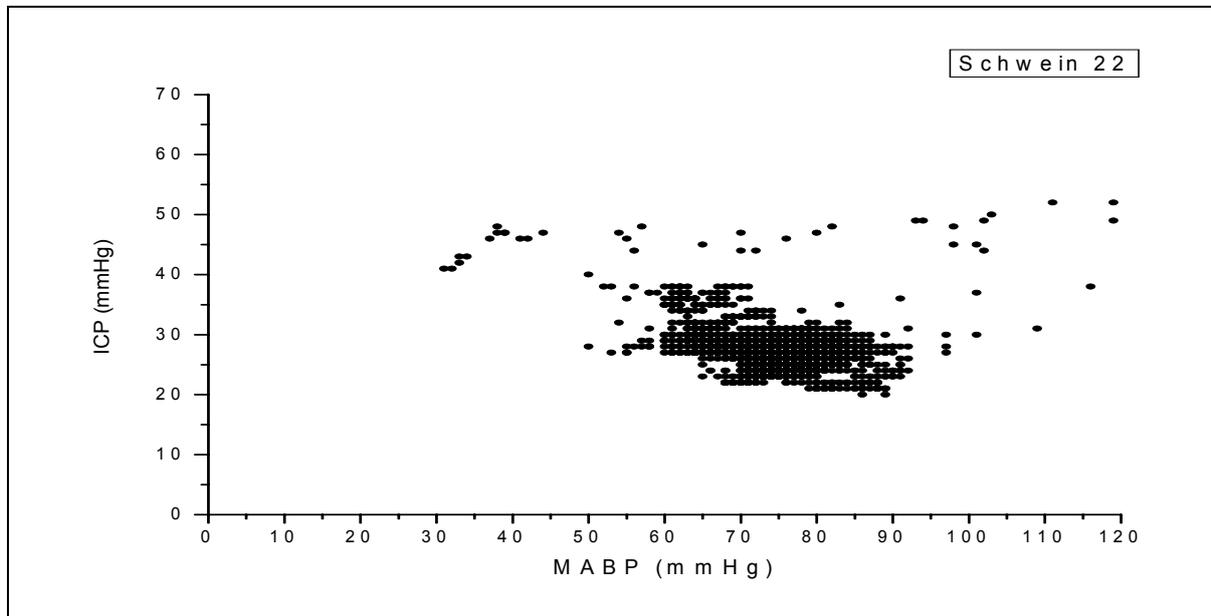


Abb. 36: Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 22 ( $p = -0,32$  Spearman).

Bei Schwein 26 wurde deutlich, dass bei hohen ICP-Werten niedrige arterielle Mitteldrücke vorherrschten. So war dies in unterschiedlicher Ausprägung bei jedem Tier vor Exitus in dieser Versuchsreihe zu finden. Umgekehrt fanden sich auch bei guten arteriellen Druckverhältnissen um 80 mmHg niedrige ICP-Werte. Dies entspricht dem Zeitraum des Beginns der Versuchsreihe.

## Ergebnisse

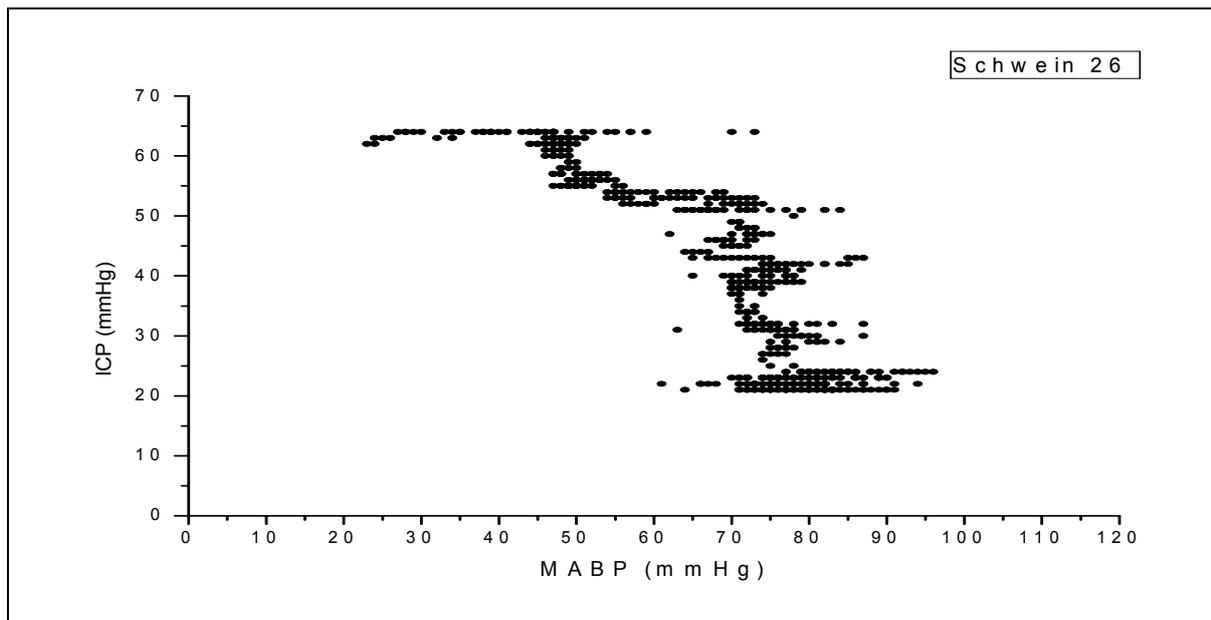


Abb. 37: Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 26 ( $\rho = -0,9$  Spearman)

Das in Abb. 38 aufgeführte Beispiel zeigt ein Tier mit überwiegend stabilen MABP-Druckverhältnissen. In diesem Bereich ist der ICP jedoch über eine Spanne von 30 mmHg variabel.

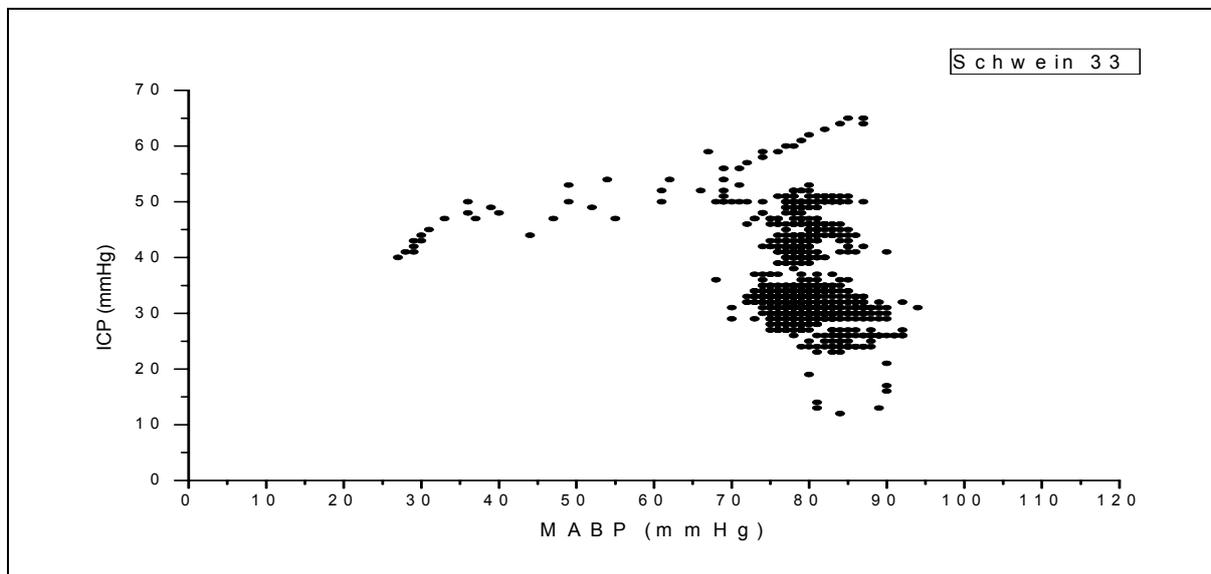


Abb. 38: Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 33 ( $\rho = -0,22$  Spearman)

## Ergebnisse

Auch der Vergleich bei dem in Abb. 39 dargestellten Tier bietet für einen Bereich mit MABP um 80 mmHg eine ausgedehnte Verteilung der ICP-Werte, von physiologischen Werten kleiner als 10 mmHg bis 45 mmHg.

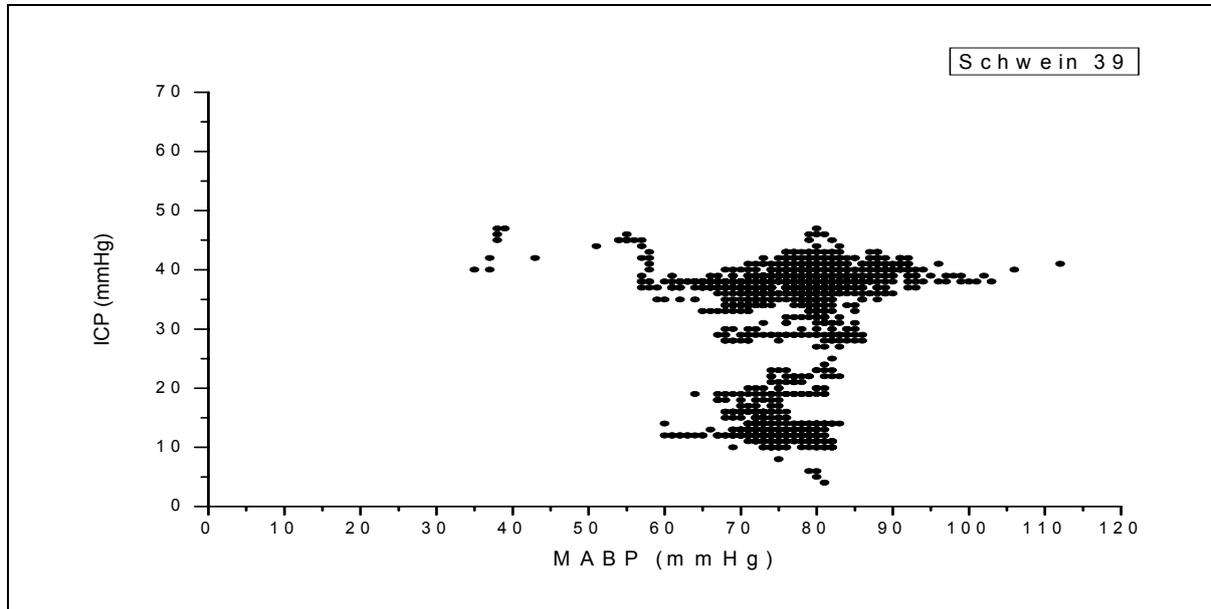


Abb. 39: Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 39 ( $p = 0,3$  Spearman).

### 9. Rationale Korrelation zwischen intrakraniellm Druck ICP und zentralvenösem Druck

Eine Beeinflussung der intrakraniellen Druckverhältnisse durch eine Abflussbehinderung in Folge eines erhöhten zentralvenösen Drucks ist als Grundgedanke für die folgende rationale Korrelation zu verstehen.

Die Beziehung der beiden Parameter ist im Folgenden am Beispiel von Schwein 22 dargestellt. Solange ICP-Werte im Bereich zwischen 20 und 40 mmHg vorlagen, war ein breites Spektrum an ZVD-Werten vorzufinden. Für maximale ICP-Werte waren dann aber auch sehr hohe ZVD-Werte zuzuordnen ( $p = 0,42$  Spearman).

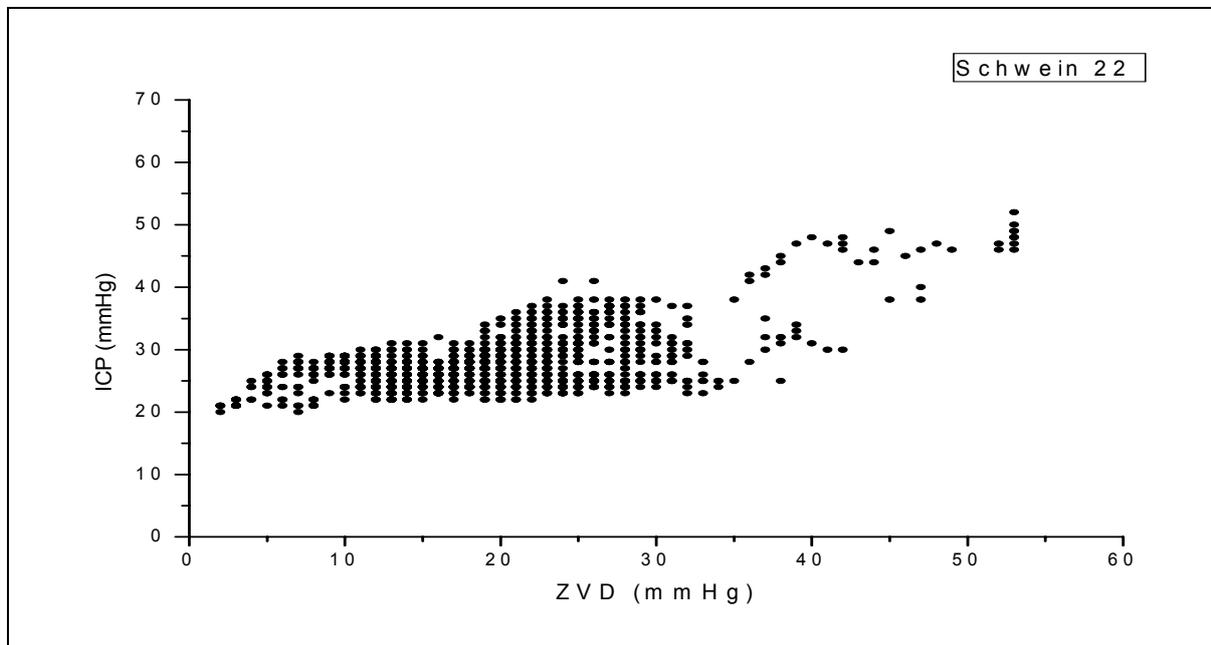


Abb. 40: Grafische Aufarbeitung aller ICP- und ZVD - Messwerte bei Schwein 22 ( $p = 0,42$  Spearman)

## Ergebnisse

Im Gegensatz zu Schwein 22 bestand bei anderen Tieren, am Beispiel von Schwein 26 aufgezeigt, keine Möglichkeit hohe ZVD-Werte mit hohen ICP-Werten in Verbindung zu bringen. Die intrakraniellen Drücke um 65 mmHg sind in einem Bereich erfasst worden bei dem der zentralvenöse Druck bei dem Tier zwischen 10 und 30 mmHg lag. Zusätzlich variierte der ICP zwischen 20 mmHg und 65 mmHg während der ZVD annähernd konstant bei 10 mmHg bis 15 mmHg blieb.

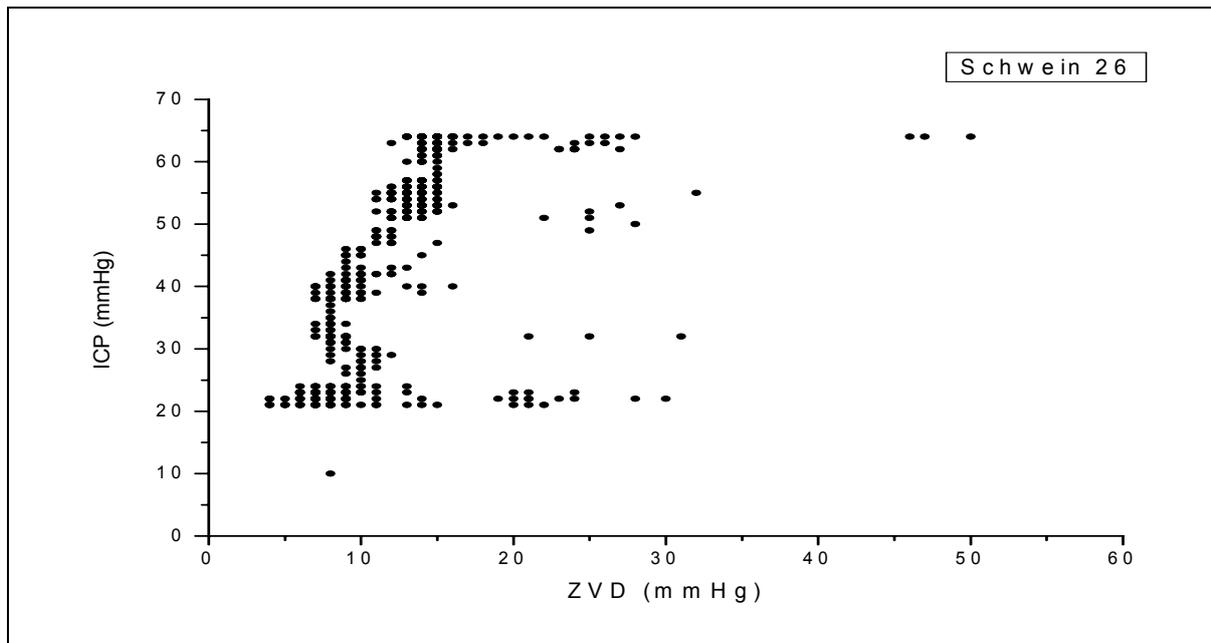


Abb. 41: Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 26 ( $p = 0,82$  Spearman)

Bei Schwein 33 zeigte sich eine Phase zu Beginn der Aufzeichnungen mit niedrigem ICP und niedrigem ZVD, diese gute Zuordnung war jedoch bei steigenden ZVD-Werten nicht mehr möglich, die ICP-Werte variierten wieder um bis zu 40 mmHg ( $p = 0,76$  Spearman).

## Ergebnisse

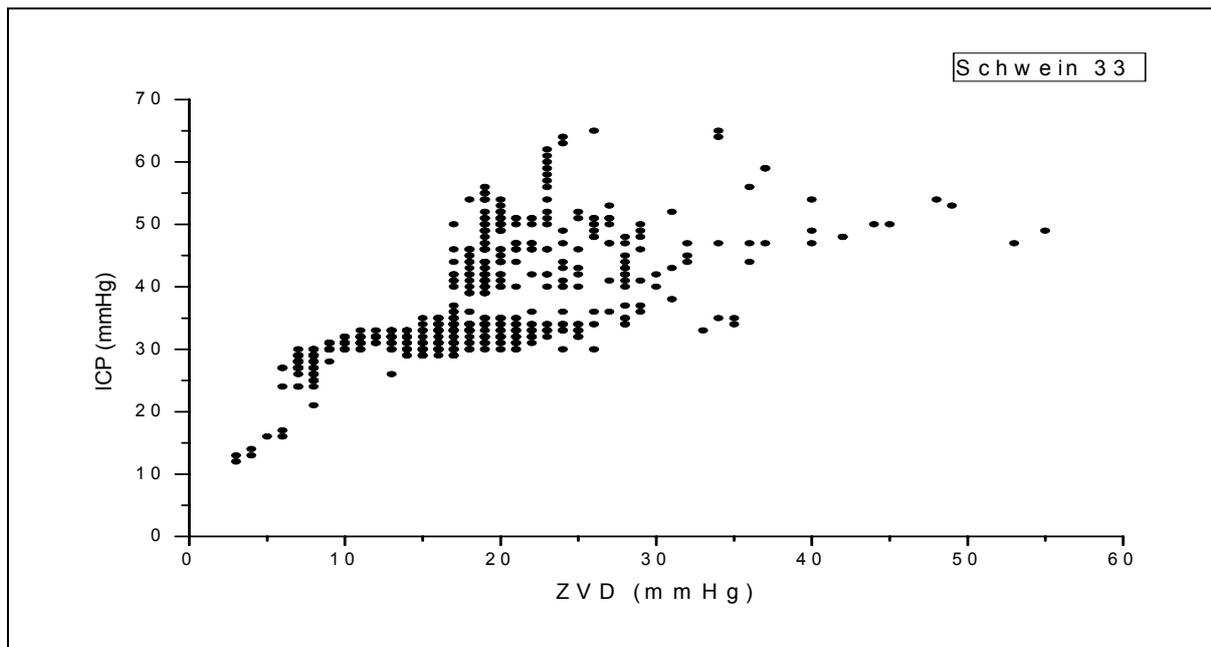


Abb. 42: Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 33 ( $p = 0,76$  Spearman).

Entsprechend der vorliegenden Daten von Schwein 33 verhielt sich die Verbindung der beiden Druckparameter auch bei diesem Tier. Einer initialen Zuordnung von niedrigem ICP und niedrigem ZVD steht eine Streuung der ZVD-Werte über eine Spanne von 50 mmHg bei konstantem ZVD entgegen.

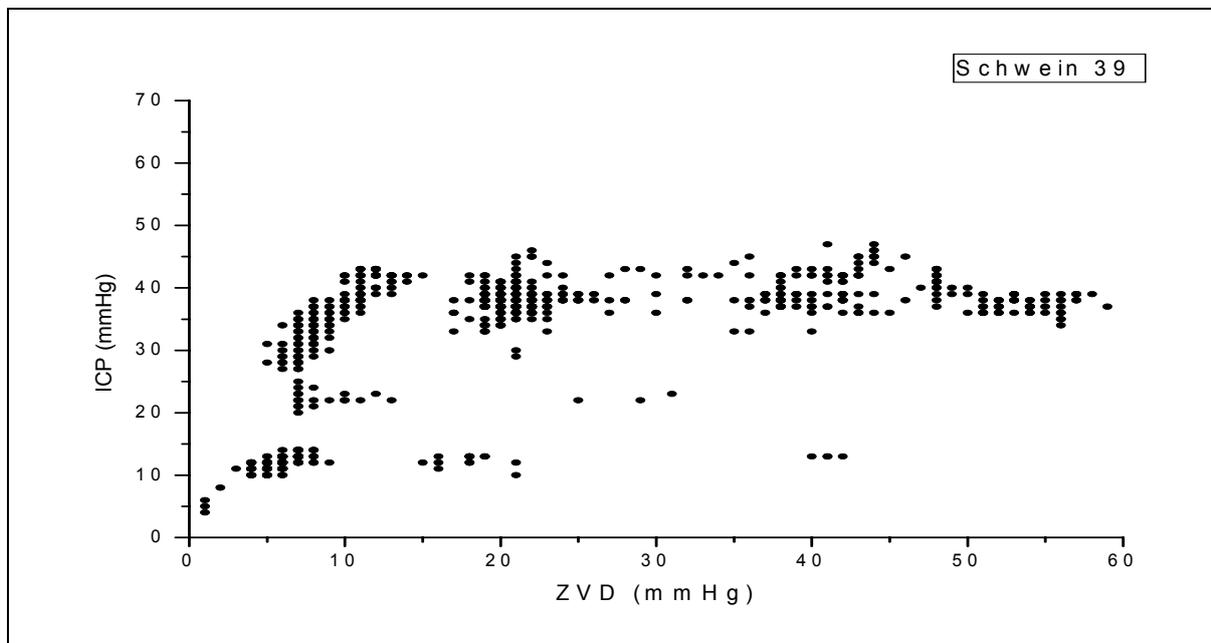


Abb. 43: Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 39 ( $p = 0,74$  Spearman)

### 10. Spektrum der $p_{ti}O_2$ – Werte bei $SaO_2 > 97\%$

Für die Frage nach systemisch-arterieller Oxygenierung bei zeitgleich vorliegender cerebraler Oxygenierung wurde die Variationsbreite der  $p_{ti}O_2$ -Werte bei physiologischen  $SaO_2$ -Werten aufgearbeitet. Nach Extraktion aller  $p_{ti}O_2$ -Werte bei einer arteriellen Sauerstoffsättigung größer als 97% zeigte sich folgende Streuung der gemessenen Sauerstoffversorgung im Parenchym bei den einzelnen Tieren. Eine gesonderte Markierung bei  $p_{ti}O_2 = 15$  mmHg unterteilt das Schaubild. In dem Bereich unterhalb dieser Grenze liegt eine cerebrale Hypoxie vor. Oberhalb dieser Grenze kann weitgehend von einer ausreichenden Sauerstoffversorgung ausgegangen werden.

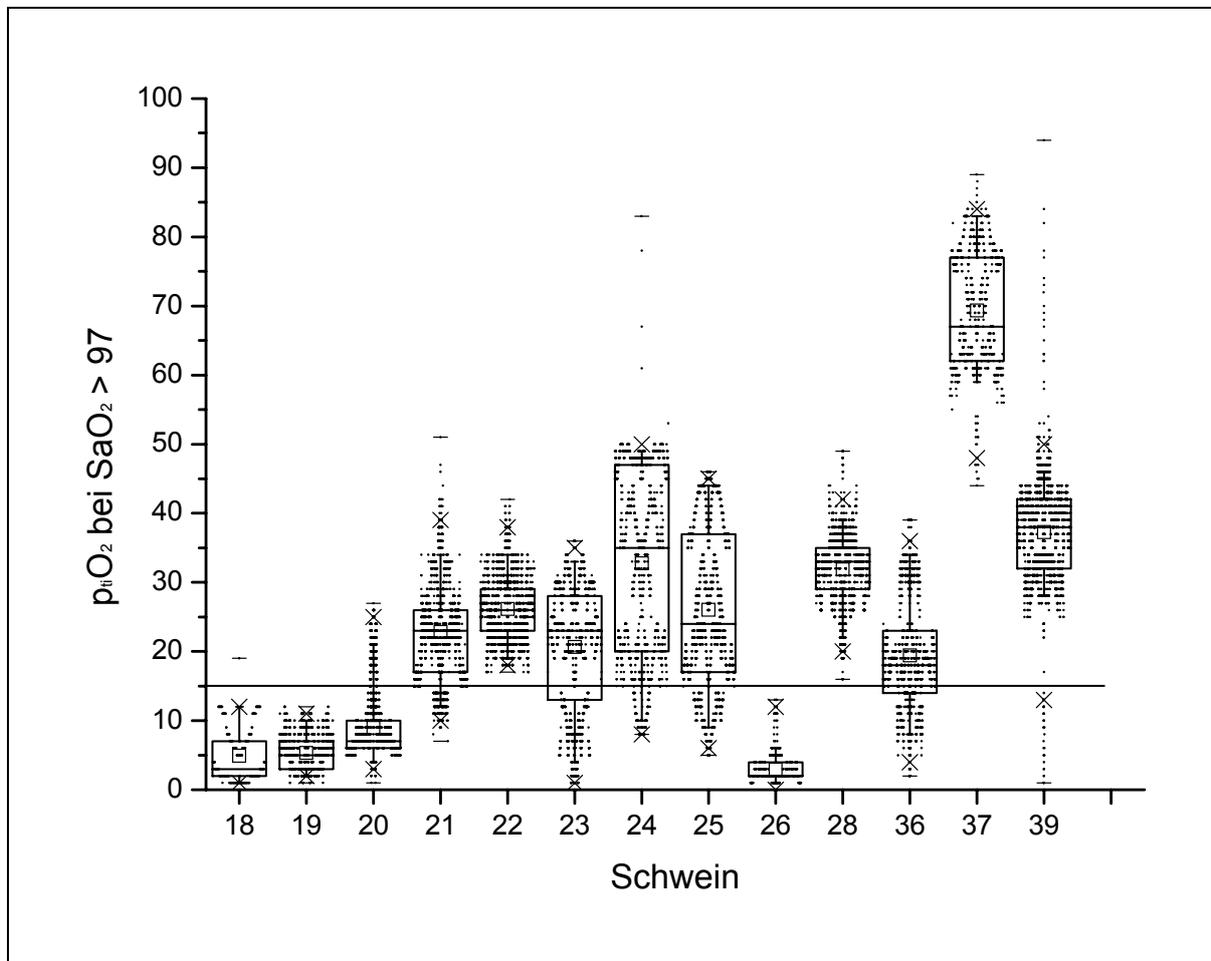


Abb. 44: Grafische Aufarbeitung aller  $p_{ti}O_2$  – Werte bei  $SaO_2 > 97\%$ .

### 11. Normalisierung der $p_{ti}O_2$ – Werte

Zur Verdeutlichung des Maximums der cerebralen Oxygenierung bei 10 bis 12 Stunden nach Hepatektomie werden im Folgenden die normalisierten Messergebnisse für zwei Tiere dargestellt. Allen Messungen gemein war die deutliche Erhöhung der Oxygenierungswerte im Verlauf der ersten Stunden nach Hepatektomie.

In Abb. 46 wird die Verbesserung deutlich. Auch die danach wieder rückläufigen Sättigungswerte sind eindeutig erkennbar.

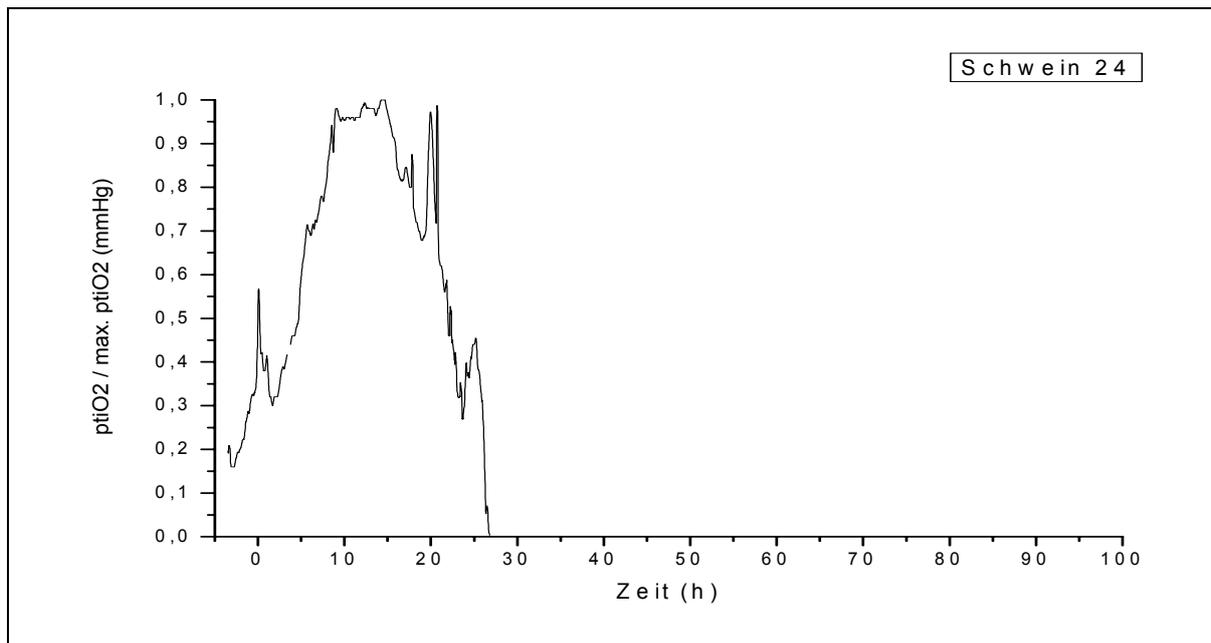


Abb. 45: Die normalisierten  $p_{ti}O_2$  – Wert bei Schwein 24.

In Abb. 47 ist für die ersten zehn Stunden der Aufzeichnung eine annähernd gleiche Entwicklung zu beobachten. Einzig das Absinken des Sauerstoffpartialdrucks ist über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

## Ergebnisse

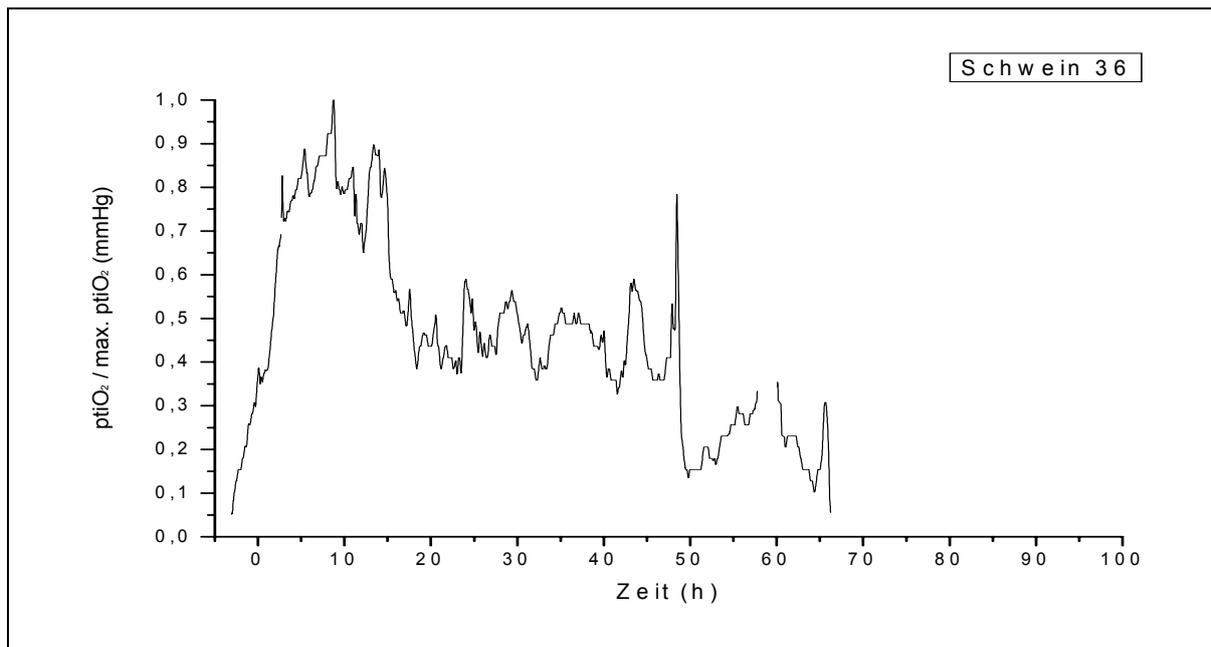


Abb. 46: Die normalisierten p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> – Wert bei Schwein 36.

In der Zusammenfassung aller normalisierten Meßergebnisse wird die signifikante Erhöhung nach 10 Stunden deutlich (\*p < 0,05 student's t-test, p < 0,0001 Wilcoxon). Für alle anderen Zeitpunkte besteht keine statistisch erfassbare Veränderung.

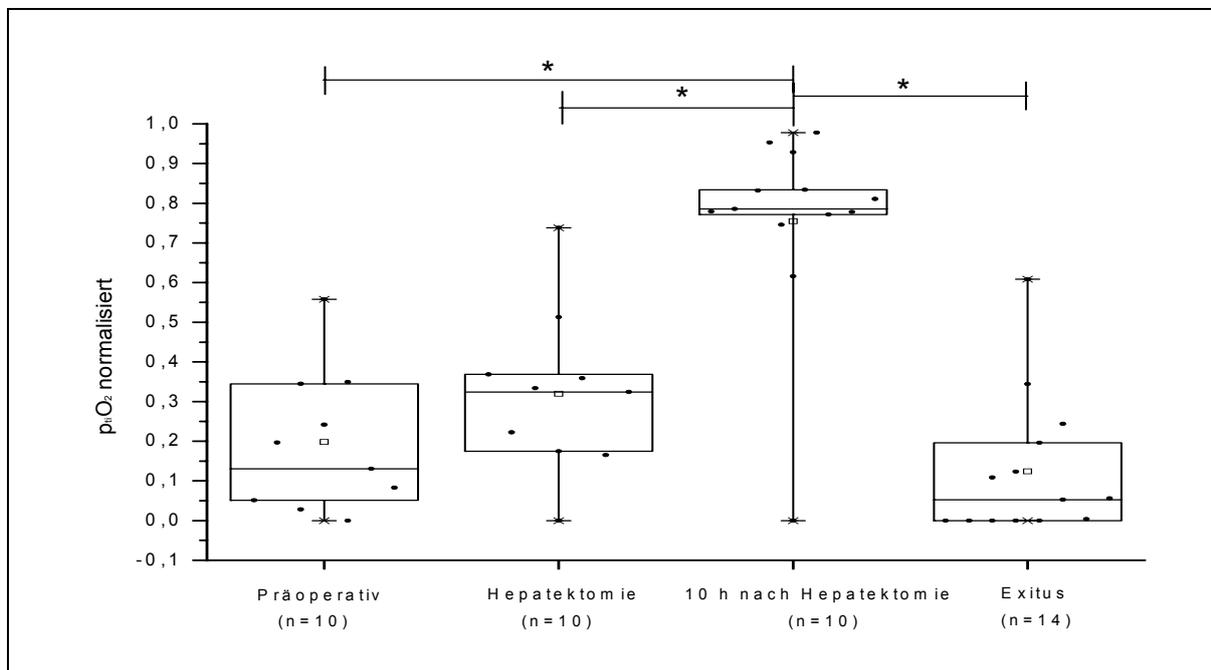


Abb. 47: Die zusammengefassten normalisierte p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> – Werte aller Tiere (\*p < 0,05 student's t-test, p < 0,0001 Wilcoxon).

## 12. Rationale Korrelation zwischen intrakraniellm Druck ICP und Ammoniak

Es werden hier die Ergebnisse der Ammoniakbestimmung graphisch mit dem ICP-Verlauf verbunden. Wie bereits beschrieben, erhöhen sich beide Werte. Vor allem aber zu Beginn des Versuchs traf dies in größerem Ausmaß auf die ICP-Werte zu. Eine synchrone Steigerung war bei manchen Tieren zu einem späteren Zeitpunkt im Versuchsablauf zu finden.

Bei den in Abb. 49 aufgezeigten Entwicklungen verbesserte sich die Ammoniakkonzentration bis 70 Stunden nach Hepatektomie. Die intrakraniellen Druckverhältnisse verschlechterten sich derweil stetig und offenbar unabhängig von der Ammoniakkonzentration. Lediglich kurz vor dem Zeitpunkt des Todes war ein verstärkter Anstieg der  $\text{NH}_3$ -Konzentration zu erkennen. Auch der ICP stieg zu diesem Zeitpunkt verstärkt an.

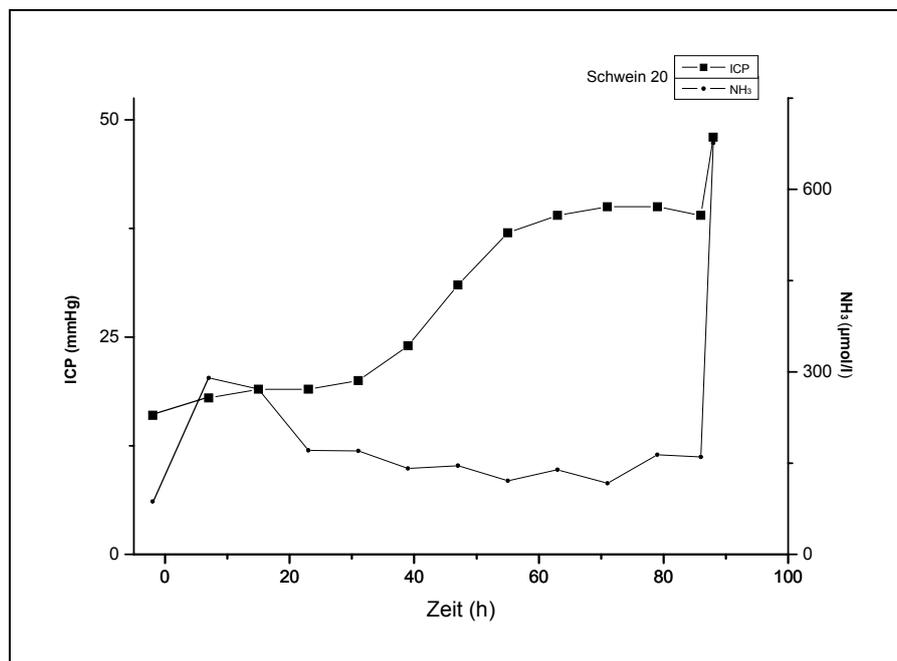


Abb. 48: Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 20.

## Ergebnisse

Auch bei diesem Tier war eine Erhöhung des ICP ohne unmittelbar steigende Ammoniakwerte zu erkennen. Dem massiven Anstieg der  $\text{NH}_3$ -Konzentration zum Ende des Versuchs folgte keine weitere Steigerung des intrakraniellen Drucks.

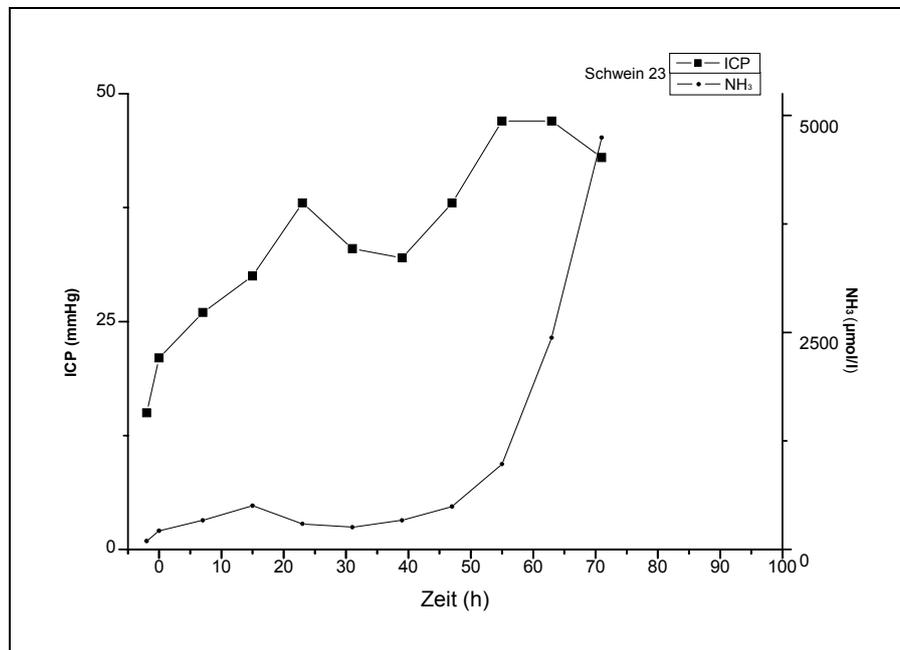


Abb. 49: Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 23.

Bei diesem Tier erkennt man im Gegensatz zu den vorigen Beispielen vermehrt synchrone Tendenzen. Trotzdem folgte der Verbesserung der  $\text{NH}_3$ -Konzentration nur eine geringfügige Abnahme des ICP.

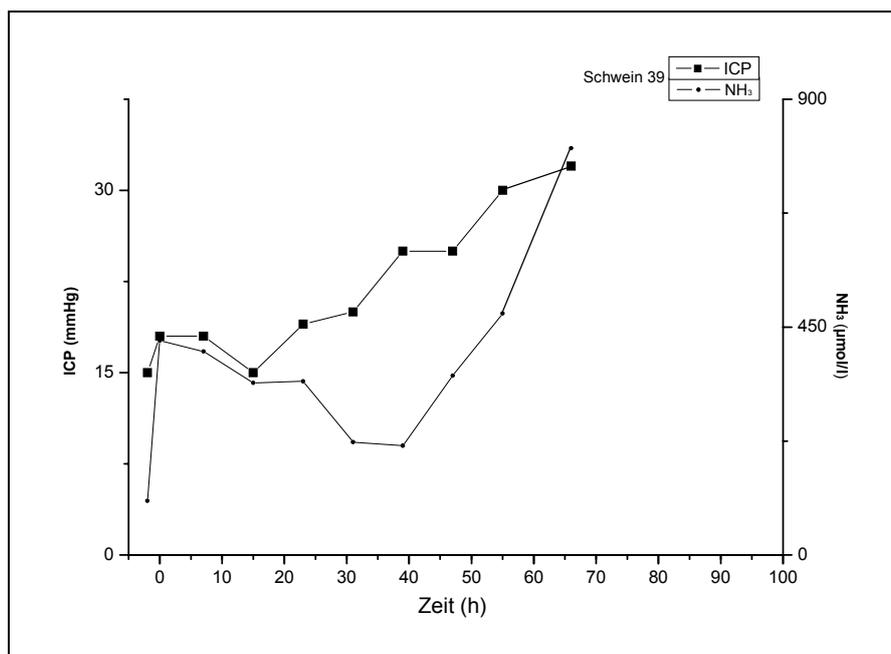


Abb. 50: Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 39.

## Ergebnisse

Tab. 6: Zusammenfassung aller ICP- und Ammoniak-Werte. In der ersten Zeile ist die Ammoniakkonzentration in [µmol/l] notiert, in der zweiten Zeile der intrakranielle Druck in [mmHg]

Schwein	Anfang	Hepatektomie	7 h	15 h	23 h	31 h	39 h	47 h	55 h	63 h	71 h	79 h	87 h	Exitus
18	43 17	290 18	438 17	1328 25										1079 41
19	68 15	249 17	312 24	333 27	226 26	202 32	239 33	423 41	418 44	1113 43				1760 49
20	87 16	268 14	290 18	272 19	171 19	170 20	141 24	146 31	121 37	139 39	117 40	164 40	160 39	676 48
21	99 18	237 15	298 23	401 22	410 26	345 27	772 23	1536 29						1449 36
22	104	173	125 26	160 28	205 25	155 25	144 24	185 25	189 26	213 31	449 28	597 33		1153 48
23	96 15	216 21	334 26	503 30	295 38	257 33	335 32	495 38	983 47	2438 47	4745 43			4745 43
24	118 15	522 12	609 22	693 22	725 23									1420 42
25	60 13	275 13	435 18	395 18	390 22	293 23	632 25	1057 27						2029 35
26	129 21	558 21	696 45	3794 64										3888 64
28	63 18	314 18	401 23	642 20	751 27	569 27	782 34							1408 39
31	92	468	793 19	1256 33	5107 34									6525 31
32	115 17	1361 18	1122 37											402 54
33	56	416	608 27	915 32	695 30	699 33	955 42	1460 50						1178 47
34	93 19	302 20	356 25	228 25	293 28									450 41
36	107 15	423 18	402 18	340 15	343 19	223 20	216 25	354 25	477 30	644 30				803 32
37	101	269	300 7	348 23	458 17	830 32	1508 23							2477 19
39	74	238	393 11	328 14	219 16	214 39	193 35	282 38	270 33					495 44
Mittelwert	88,5 16,6	387,0 17,1	465,4 22,7	746,0 26,1	734,9 25,0	359,7 28,3	537,9 29,1	659,8 33,8	409,7 36,2	909,4 38,0	1770,3 37,0	380,5 36,5		1878,6 41,9
SD	24,2 2,2	274,6 3,0	237,5 8,8	884,6 11,6	1273,5 6,3	231,9 6,1	436,4 6,4	544,8 8,5	311,4 8,1	939,0 7,4	2581,5 7,9	306,2 4,9		1681,7 10,1
Median	93,0 16,5	290,0 18,0	401,0 23,0	398,0 24,0	366,5 25,5	257,0 27,0	335,0 25,0	423,0 31,0	344,0 35,0	644,0 39,0	449,0 40,0	380,5 36,5		1408,0 42,0
n	17 12	17 12	17 17	16 16	14 14	11 11	11 11	9 9	6 6	5 5	3 3	2 2	1 1	17 17

### 13. Übersicht ICP, $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF

Für jedes Tier zeigt eine Zusammenfassung den vollständigen Verlauf der Parameter ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und der Herzfrequenz HF. Als Orientierungshilfe wurde bei den einzelnen Parametern ein fester Grenzwert dargestellt. Für den Verlauf des intrakraniellen Druckes ist ein Schwellenwert von 25 mmHg eingetragen. Dieser Wert dient beim Mensch als Untergrenze für eine aggressive therapeutische Intervention. Die Grenze für die Verlaufsbeschreibung des cerebralen Sauerstoffangebots  $p_{ti}O_2$  liegt bei 10 mmHg. Unterhalb dieses Limits liegt nach KIENING, VALADKA und VAN SANTBRINK eine cerebrale Ischämie vor [53] [117] [122]. Für den cerebralen Perfusionsdruck wurde als Orientierungsmarke die Grenze 60 mmHg gewählt. Unterhalb dieses Schwellenwerts ist keine suffiziente Perfusion mehr gewährleistet. Für den arteriellen Mitteldruck wurde ebenfalls der Grenzwert 60 mmHg markiert. Für die Versorgung zentraler Organe ist auf Dauer ein Druck oberhalb dieses Niveaus unabdingbar. Für die Herzfrequenz wurde eine Grenze von 120 Schlägen pro Minute als Orientierungspunkt eingetragen. Der physiologische Referenzbereich bei einem Schwein der deutschen Landrasse liegt bei  $105 \pm 10,6$  Schlägen pro Minute. Die Schaubilder sind im Anhang dargestellt (Abb. 54 bis 70).

### 14. Histologische Aufarbeitung des Gehirnparenchyms

Bei der Bewertung der angefertigten histologischen Schnitte wurde einerseits das Vorliegen einer hypoxischen Veränderung der Neurone untersucht. Andererseits sollte das Auftreten ödematöser Veränderungen beschrieben werden. Für neuronale Hypoxieerscheinungen war die Beurteilung von Veränderungen im Bereich des Hippocampus von vorrangiger Bedeutung. Dieses Areal zeichnet sich durch eine besonders starke Anfälligkeit für eine Sauerstoffmangelversorgung aus.

In allen Präparaten konnten diskrete bis mäßige Veränderungen einiger Neurone beschrieben werden. Der Verlust der ursprünglichen Morphologie im Sinne von Ausziehungen und Aufhellungen des Zytoplasmas war allerdings, wie in Abb. 52 gezeigt, nur moderat ausgeprägt. Auch im Vergleich der Tiere untereinander konnte keine Zuordnung von hypoxischem Schaden und der Überlebenszeit, dem intrakraniellen Sauerstoffpartialdruck oder den Druckverhältnissen getroffen werden.

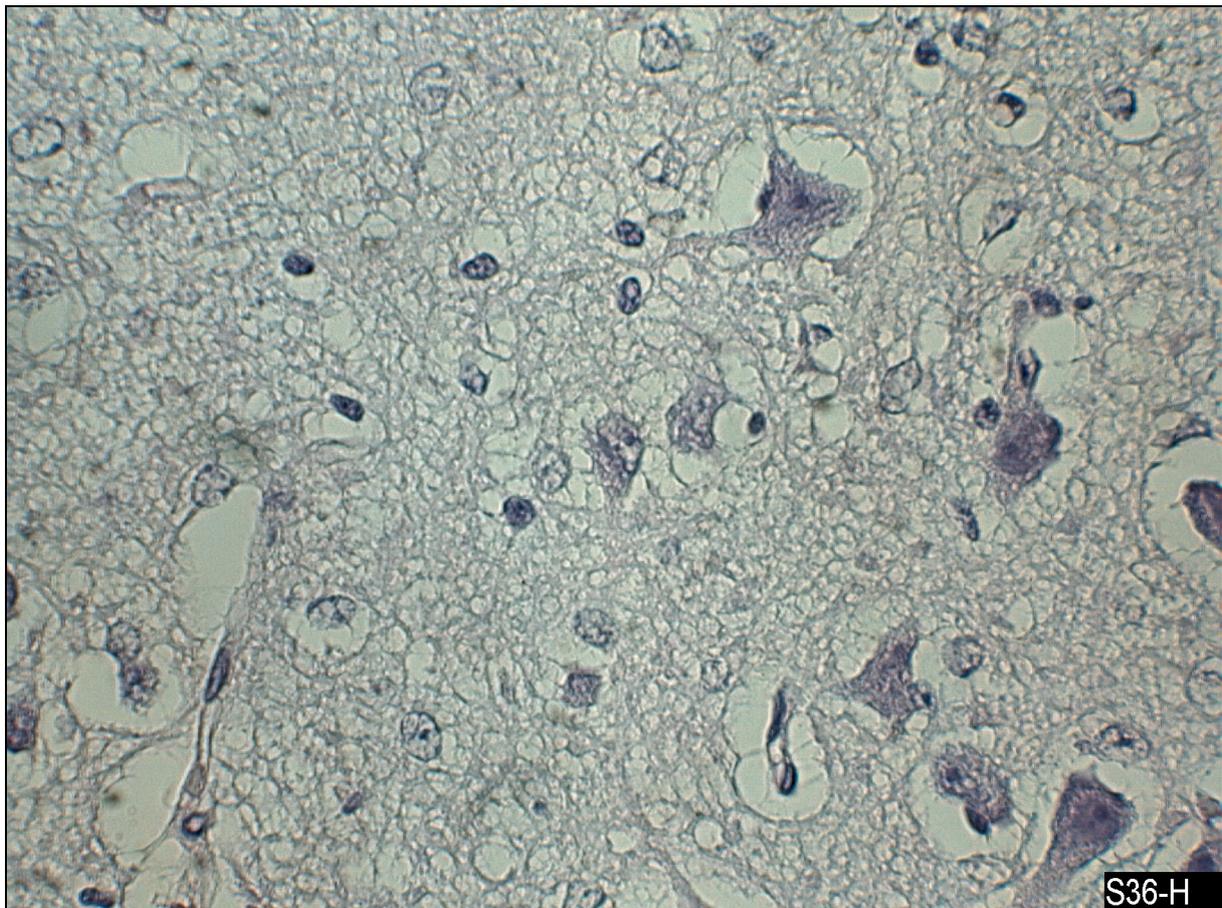


Abb.51: HE-gefärbter Schnitt aus der Hippocampus-Formation von Schwein 36.

## Ergebnisse

---

Das Auftreten von ödematösen Veränderungen wurde von uns durch parenchymatösen Auflockerungen in HE- und LFB-Färbung untersucht. Als Region des besonderen Interesses gilt hier das hochfrontale Marklager, in Höhe des Striatums. Bei allen Tieren stellte sich ein weitgehend ödemfreies Marklager dar. Die Myelinscheiden der Axone bilden physiologischerweise ein dichtes, kräftig anfärbbares Netz ohne größere Zwischenräume. Diese Konstellation wurde bei allen Tieren auch gefunden (Abb.53)

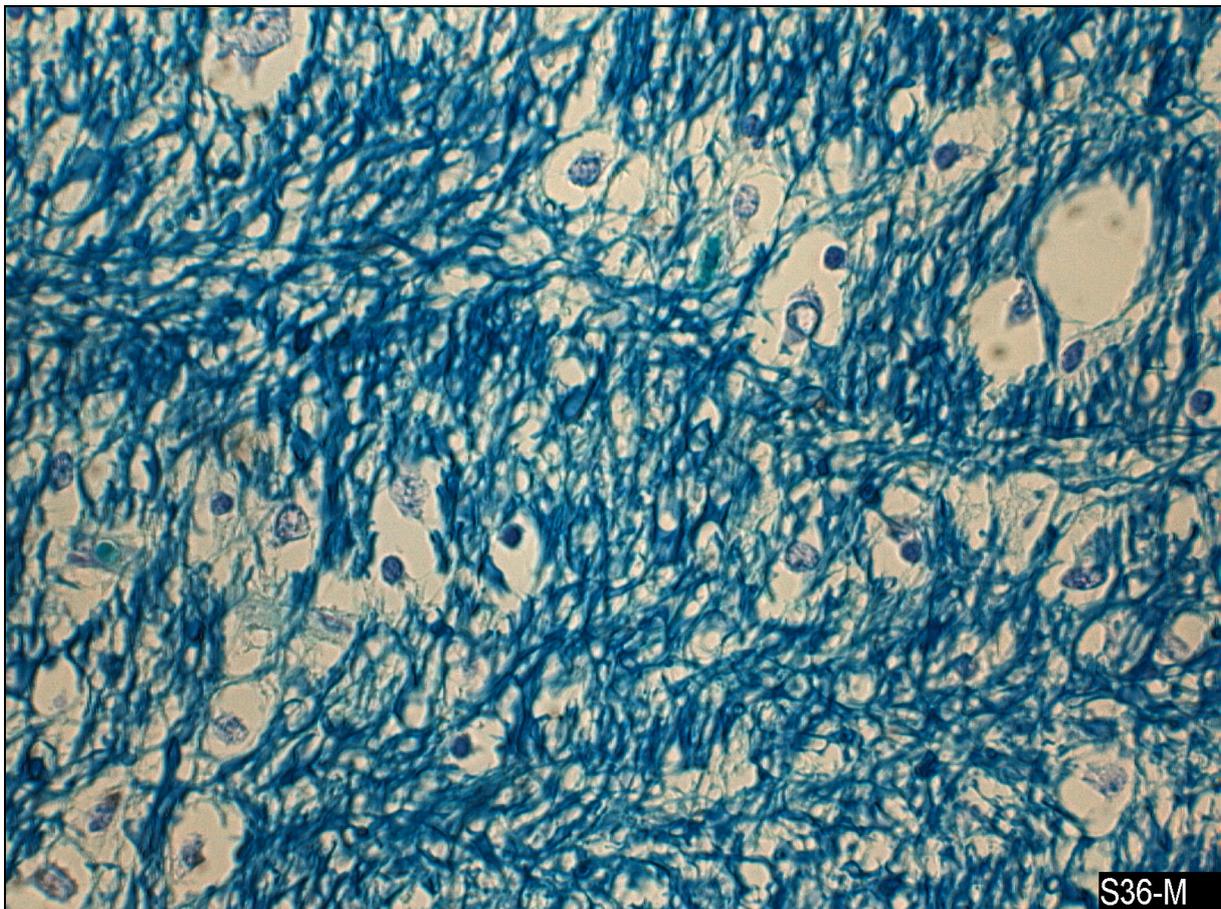


Abb.52: LFB-gefärbter Schnitt aus dem hochfrontalen Marklager, Höhe Striatum von Schwein 36.

## Ergebnisse

---

Lediglich im Bereich einer implantierten Sonde konnte bei einem Tier, wie in Abb. 54 dargestellt, eine ödematöse Veränderung beschrieben werden.

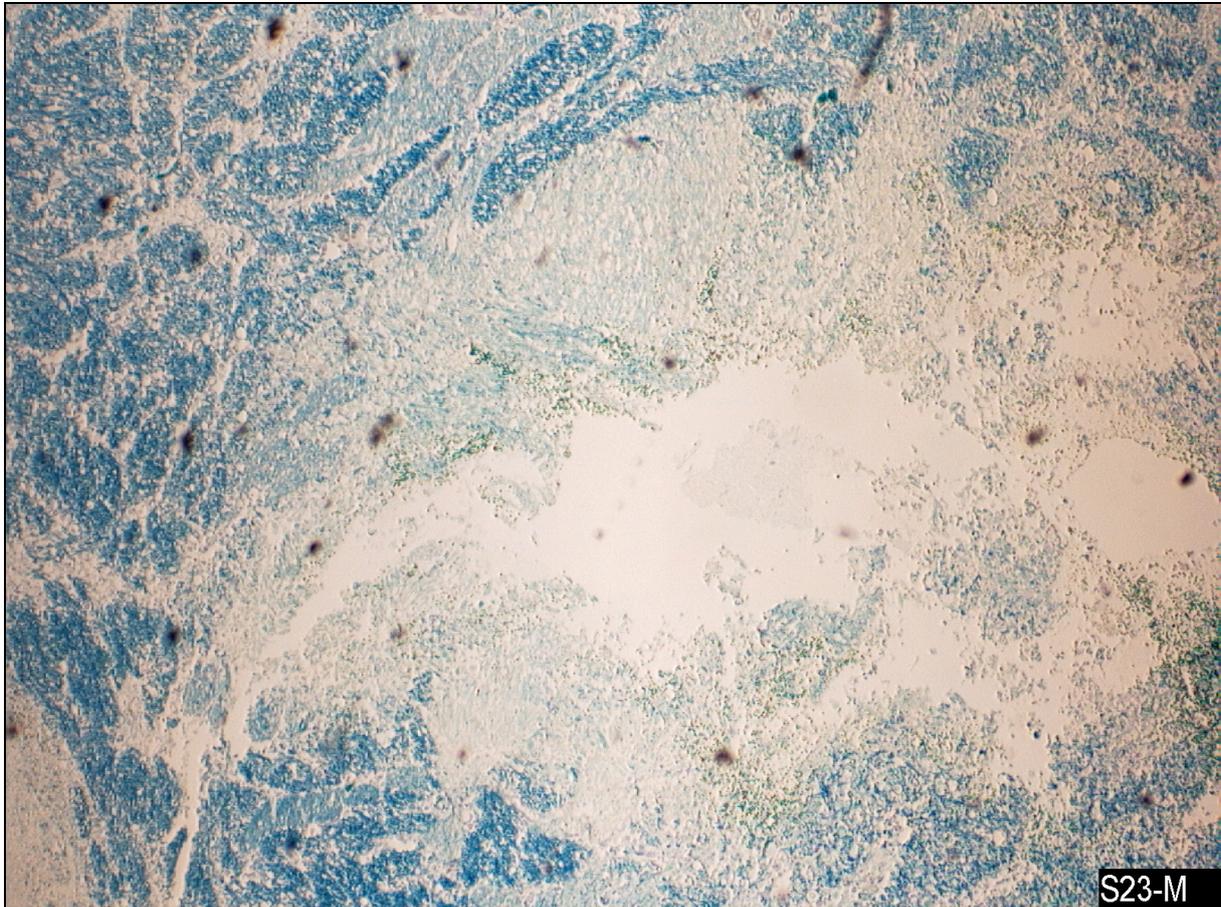


Abb. 53: Bereich der Implantation einer Sonde bei Schwein 23.

# 4. Diskussion

## 1. Material und Methoden

### 1.1 Tiermodell

Das von uns ausgewählte Großtiermodell ist im Bereich der klinischen Forschung international Standard für die Testung bioartifizieller Leberersatzverfahren. Viele verschiedene Ansätze wurden in den letzten Jahren aufgezeigt, um die Versuche der Realität in der Krankenversorgung so nahe wie möglich anzugleichen. [25] [52] [74] [84] Nach wie vor bleibt die Schwierigkeit der Übertragbarkeit vom Tiermodell auf den menschlichen Organismus. Blickt man jedoch auf die Entwicklung der Forschung zurück, so ist der Weg vom Kleintiermodell wie Ratte oder Kaninchen hin zum Schwein, sicherlich ein Schritt zur besseren Vergleichbarkeit. Die Komplexität des Syndroms des Akuten Leberversagens erfordert eine Berücksichtigung vieler Aspekte und Parameter, die über bessere Erfassungsmöglichkeiten am Großtier gewährleistet sind.

Betrachtet man unseren Versuchsaufbau unter den Aspekten von TERBLANCHE und HICKMAN [110], zeigen sich sowohl positive Entwicklungen wie auch weiter unerfüllbare Ansprüche. Der Forderung nach Umkehrbarkeit wird auch dieses Modell, wie alle anderen nicht gerecht. Die Behandlungsansätze bleiben weiterhin palliativ, eine Heilung ist zurzeit nicht erreichbar. Die Reproduzierbarkeit stellt aufgrund der Komplexität weiter ein Hauptproblem dar. Es hat sich gezeigt, dass die Verläufe bei Entstehung der Komplikationen wie Hepatische Enzephalopathie oder Multiorganversagen, wie auch beim Mensch, ausgesprochen variabel sind. Hinsichtlich der Induktion des Akuten Leberversagens ist mit diesem Modell jedoch ein ausgesprochen gut reproduzierbares Verfahren entstanden. Der chirurgische Eingriff mit kompletter Hepatektomie und Überbrückung durch eine portokavale Anastomose ermöglichte einen Versuchsverlauf mit initial meist vollkommen stabilen Vitalparametern des Versuchstieres. So kommt dieses Modell der Forderung nach einem Tod durch Leberversagen als direkte Folge gut nach. Auch die umfangreichen intensivmedizinischen Ansätze, wie die Gabe von FFP und Erythrozytenkonzentraten, tragen zu einer Verhinderung des Todes durch andere Ursachen, beispielsweise als Folge des chirurgischen Eingriffs und

## Diskussion

---

schlechter Gerinnungsparameter, bei. Das therapeutische Fenster hat sich in dieser Versuchsreihe weiter vergrößert, therapeutische Ansätze können so immer besser in ihrer Wirksamkeit beurteilt werden. Die Größe der Versuchstiere ermöglicht weiter eine großzügige Entnahme von Blut- und Gewebeproben, um laufende Kontrollen zu ermöglichen. Durch Verzicht auf infektiöse Noxen für ein Modell des toxischen Leberversagens sowie einem, in der heutigen Zeit selbstverständlichen, geregelten und sachgerechten Umgang mit möglichen Gefahrenquellen, konnte eine Minimierung der Risiken für das beschäftigte Personal gewährleistet werden.

Zusammenfassend sind vor allem die deutliche Vergrößerung des therapeutischen Fensters und eine Annäherung an den geforderten Tod durch Leberversagen sowie der enorme Umfang an Probenmaterial als positiv zu bewerten. Wie allen anderen Gruppen gelingt es auch bei diesem Versuchsaufbau nicht, kurativ und komplett standardisiert zu behandeln.

### 1.2 Neuromonitoring

Die eingesetzten Transducer und Sonden für die Erfassung intrakranieller Prozesse entstammen direkt aus dem klinischen Alltag. Jedes System wird bereits am Krankenbett eingesetzt und unterstreicht somit auch eine Annäherung des Modells an das eigentliche Ziel, der Übertragung aller Messungen auf den Menschen.

#### 1.2.1 Camino® ICP-Sonde

Das fiberoptische System hat bereits vor über 10 Jahren Einzug in die intensivmedizinische Versorgung gehalten. Seither durchläuft dieses System einen kontinuierlichen Entwicklungsprozess. Bei der Evaluation von Messgenauigkeit und Drift wurde in einer in-vitro Versuchsreihe von M.H. MORGALLA [78] für die Camino-Sonde eine hohe Messgenauigkeit und eine geringe 24-Stunden-Drift (0,8 mmHg) beschrieben. Die Zuverlässigkeit wurde einige Male auch im Vergleich zu ventrikulären Messungen beschrieben [35] [95] [105]. In diesen Arbeiten wurde ein akkurater Messverlauf und eine geringe Komplikationsrate aufgezeigt. Einige Autoren berichten von fehlerhaften Messungen und das Zerschneiden von Systemkomponenten, zumeist dem fiberoptischen Leiter, [133] oder einer zunehmenden Drift [24]. Bezüglich Temperaturschwankungen ist die von uns verwendete Camino-Sonde in physiologischen Bereichen zwischen 35 °C und 42 °C

## Diskussion

---

weitgehend konstant, M.H.MORGALLA [79] bestätigt für diesen Transducer bei in-vitro-Testung keine signifikante Drift in diesem Temperaturbereich. MÜNCH et al. [83] führt 1998 eine Studie durch bei der 136 Camino ICP-Sonden parenchymal (104 Sonden) beziehungsweise ventrikulär (32 Sonden) über einen Zeitraum von  $94,1 \pm 79,1$  Stunden getestet wurden. 85,2 % der Messungen wurden als zuverlässig gewertet, bei Komplikationen wurden Infektion (0,7%), intraparenchymales Hämatom (5,1%) und technische Probleme (23,5%) festgestellt. Die großen technischen Schwierigkeiten sind mittlerweile rückläufig. Nach wie vor ist zwar größte Sorgfalt beim Umgang mit dem fiberoptischen Leiter von Nöten, aber dank guter Fixation bei unserer Versuchskonstellation unproblematisch in der Handhabung. Allerdings sind alle Messungen in Vollnarkose erfolgt, Artefakte durch Bewegungen des Schweins wurden so ausgeschlossen. Bei den 17 von uns durchgeführten Messungen gab es im Verlauf des Versuchs keine größeren technischen Schwierigkeiten. Einmal konnte eine klare Fehlmessung festgestellt werden und durch Neustart sowie Kontrolle der Steckverbindungen behoben werden. Problematisch hingegen ist die Tatsache, dass keine Rekalibrierung [99] zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist. Im Vergleich zu anderen Messsystemen sind die nach wie vor hohen Kosten für die fiberoptische Sonde ebenfalls zu bedenken. Bei der Abwägung einer Erfassung des ICP über einen intraparenchymalen Zugang, gegen die Erfassung über subdurale oder intraventrikuläre Zugänge, waren vor allem die Verlässlichkeit und die Genauigkeit des Systems sowie das Fehlen einer Notwendigkeit zur therapeutischen Intervention im Sinne einer Liquordrainage entscheidend. Auf therapeutische Maßnahmen bezüglich hirnganischer Störungen wurden bei dieser Arbeit verzichtet, um eine unbeeinflusste Entwicklung zeigen zu können.

### 1.2.2 Licox® CMP Sauerstoffsonde

Auch für diesen Sondentyp gilt, dass bei Applikation in das Parenchym unvermeidbar eine lokale Schädigung entsteht. Trotzdem ist eine Erfassung der Sauerstoffkonzentrationen auf zellulärer Ebene anderen rechnerischen oder radiologischen Modellen zur Ermittlung der Sauerstoffversorgung überlegen. Es hat sich auch gezeigt, dass die Verletzung des Parenchyms für diesen Sondentyp minimal ausfällt [135] [118]. DINGS et al. [26] fand bei 118 eingesetzten Licox-Kathetern in 1,7 % der Messungen kleine Hämatome und keine Fälle von Infektion.

## Diskussion

---

VAN DEN BRINK [119] beschreibt die Testung des Systems bei 101 Patienten als komplikationslos und ohne Beeinträchtigung. Beide Arbeiten berichten darüber hinaus von guter Stabilität des Systems.

Die dem Stichkanal unmittelbar angrenzenden Zellen werden zerstört, Erythrozyten gelangen in das Gewebe, und es besteht die Gefahr einer lokalen Kompression des Kapillarbettes und Kapillarwandschwellungen. Diese Veränderungen betreffen den Bereich, der zwischen 70  $\mu\text{m}$  und 500  $\mu\text{m}$  um den eigentlichen Stichkanal (460  $\mu\text{m}$  Durchmesser) liegt. Der von der Sonde gemessene  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Wert wird von dem zerstörten, oxidativ inaktiven Gewebe nicht beeinflusst. Im Millimeterbereich ist dieses für die Sonde „durchsichtig“ [118]. Somit werden die Messwerte im Grundsatz nicht von dem angerichteten Implantationsschaden bestimmt, sondern von dem unbeeinträchtigten angrenzenden Gewebe. Vergleichend wurden hier zahlreiche Messungen mit anderen etablierten Methoden durchgeführt und somit eine systematische Verfälschung durch Mikrotraumata bei korrekter Anwendung ausgeschlossen [66] [65]. Lediglich innerhalb einer kurzen Zeitspanne direkt nach der Implantation werden die Messdaten von dem vorherrschenden Mikrotrauma bestimmt und sind somit diagnostisch nicht valide.

Wird bei der Implantation ein kleines Gefäß zerstört, liegt eine starke Blutungsneigung vor (Thrombozyten  $< 50.000$ ) oder ist die Implantationstechnik übermäßig traumatisierend, so kann das Mikrotrauma den Messwert so sehr beeinflussen, dass dieser länger als zwei Stunden nach der Implantation oder gar nicht mehr valide ist. Daraus würde die Gefahr entstehen, den  $p_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Wert in dem umgebenden Gewebe, bedingt durch die Folgen einer Mikrohämmorrhagie im Sinne lokaler Vasokonstriktion und Stase, zu unterschätzen. Es wurden in 2% der klinischen Untersuchungen solche Konstellationen beschrieben.

Die zeitliche Auflösung einer Änderung der Gewebeoxygenierung ist für unsere Zielsetzung ausreichend. Nach Herstellerangaben würde lediglich der akute Verschluss einer Arterie mit einer etwa 20-sekündigen Verspätung angezeigt werden. Bei der Entnahme des Gehirns postmortem zeigten sich in dem durch die Sonden traumatisierten Bereich nur minimale Einblutungen. Insbesondere ist dies unter der Berücksichtigung der meist schlechten Gerinnungssituation der Versuchstiere hervorzuheben. Von Bedeutung ist an dieser Stelle auch, dass die Implantation der Sonden vor oder kurz nach Hepatektomie erfolgt ist, und somit sowohl

## Diskussion

---

intraparenchymatös als auch im Bereich der Inzisionen extrakraniell eine selbstständige Blutstillung erfolgen konnte. Dies unterstützt die Forderung nach einer großzügigen und frühzeitigen Indikationsstellung zu intrakraniell Neuromonitoring auch beim Mensch um einer Verschlechterung des Gerinnungsstatus zuvor zu kommen.

## 2. Ergebnisse

### 2.1 Die Zunahme des intrakraniellen Drucks

Es zeigt sich, dass initial ausschließlich eine lagerungsbedingte Erhöhung der ICP-Werte zu finden ist. Für fünf Tiere existieren auch ICP-Werte, die in Bauchlage aufgezeichnet wurden und deutlich niedriger liegen. Ein mittlerer Messwert von  $4,2 \pm 2,3$  mmHg liegt im Bereich der Ergebnisse anderer Autoren [72] [103] [14] [55] [45] [126] [96] [120]. Mit zwei Ausnahmen konnte den Versuchsbeschreibungen jedoch keine Angabe über die Lagerung des Tieres entnommen werden. Dass es dadurch zu problematischen Verzerrungen kommt, zeigt eine Arbeit von VAN HULST [120], hier werden  $22 \pm 4$  mmHg als physiologische Initialwerte beschrieben. Diese Werte sind deutlich höher als die der anderen Autoren und entsprechen etwa den Veränderungen, die bei uns nach Umlagerung zu erkennen waren ( $16,6 \pm 2,2$  mmHg).

Tab. 7: Die Ausgangswerte für den intrakraniellen Druck im Vergleich zu anderen Autoren.

Autor	ICP initial (mmHg)	Gewicht (kg)	Lagerung
Walter	$3 \pm 3$	$17 \pm 2$	nicht angegeben
Eigene Werte	$4,2 \pm 2,3$	$34,9 \pm 3,6$	Bauchlage
Brennan	$5,0 \pm 1,2$ *	2-4	Bauchlage
Kostopanagiotou	$6 \pm 1,5$ $6,5 \pm 2,0$	20-25	nicht angegeben
Rossi	$8 \pm 3,1$	18-22	Bauchlage
Menzel	$8,2 \pm 5,5$	18-22	nicht angegeben
Pfenninger	$9,7 \pm 2,8$ $11,4 \pm 4,2$	23,8	nicht angegeben
Hemphill	$11 \pm 6$	40-46	nicht angegeben
Eigene Werte	$16,6 \pm 2,2$	$34,9 \pm 3,6$	Rückenlage
van Hulst	$22 \pm 4$	21-25	nicht angegeben

Ein weiterer Punkt, der eine Beurteilung erschwert, ist die Tatsache, dass vergleichbar zum Menschen, bei adulten Tieren ein höherer ICP gemessen wird. Auf

## Diskussion

---

eine Altersangabe wird in den meisten Arbeiten verzichtet, indirekt deuten jedoch die großen Differenzen beim Gewicht der Tiere auf einen wesentlichen Altersunterschied hin.

Zum Zeitpunkt des Todes findet man bei ausnahmslos jedem Tier einen höheren Hirndruck, auch wenn die Entwicklung interindividuell stark variiert. Es wird so eine prognostische Aussage erschwert. Unter Berücksichtigung der meist massiven Veränderungen kurz vor Exitus, ist ein Verzicht auf Aufzeichnung zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll. Leider zeigen manche Arbeiten keine ICP-Werte für den Zeitpunkt des Todes [49] [34] [52] [55].

Eine rationale Verknüpfung der cerebralen Druckverhältnisse mit arteriellem Mitteldruck oder zentralvenösem Druck im Sinne veränderter Autoregulationsmechanismen ist nicht möglich. Da die systemischen Druckverhältnisse durch therapeutische Intervention beeinflusst und nach Möglichkeit konstant gehalten wurden, ist die Steigerung des intrakraniellen Drucks als weitgehend unabhängig zu betrachten.

Das Syndrom des Akuten Leberversagens wird entscheidend durch die Zunahme des intrakraniellen Drucks geprägt. Es hat sich gezeigt, dass bei Ausbleiben von Komplikationen wie embolischer Insulte oder massiven Hämorrhagien die Steigerung der cerebralen Druckverhältnisse für das Überleben limitierend ist. Eine Therapieoption für die HE bei der Testung bioartifizieller Leberersatzverfahren ist vor allem im Hinblick auf eine Vergrößerung des therapeutischen und diagnostischen Fensters unerlässlich.

### 2.2 ICP-Wellenanalyse

Von vorrangiger Bedeutung dieser Analyse ist die Tatsache, dass keine vorbeschriebenen pathologischen Wellenformationen zu finden sind. Bei der Suche diente eine Arbeit von WALTER [127] als Vorlage. Zu keinem Zeitpunkt kann aus den Messergebnissen als Hinweis für eine pathologische A-Welle eine Amplitude zwischen 40 und 100 mmHg gezeigt werden. Für B-Wellen konnte ebenfalls kein Anhaltspunkt gefunden werden. Obwohl teilweise Amplituden von 10 mmHg vorliegen, spricht eine Frequenz dieser Wellen von etwa 0,25 Hertz pro Sekunde gegen ein B-Wellen-Phänomen.

## Diskussion

---

Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Wellen sprechen vielmehr für das Vorliegen physiologischer Formationen. Die größere Druckänderung mit der Frequenz von etwa 16 pro Minute legt eine Verbindung zur Beatmungsfrequenz nahe. Die geringere Auslenkung mit einer Frequenz von 96 pro Minute deutet auf eine Abbildung pulsatiler Druckschwankungen hin. Das Vorliegen eines generellen Messartefakts wird durch die zahlreichen Variationen beider Wellenformationen unabhängig voneinander unwahrscheinlich gemacht. Für eine weitere Überprüfung auf das Vorliegen physiologischer Wellenformen ist hier eine technisch bedingte, ungenaue Korrelation zu pulmonalen und kardialen Aufzeichnungen limitierend.

Interessant bleibt die Tatsache, dass sowohl zu moderaten unter 20 mmHg als auch zu bereits sehr hohen Druckverhältnissen über 35 mmHg, die beschriebenen Auslenkungen zu finden sind. Bei steigendem Druck und abnehmender Compliance berichten einige Autoren vom Ausbleiben dieser Wellenphänomene.

### 2.3 Histologische Analysen des Parenchyms

Es existieren drei verschiedene Lokalisationen für Wasser im Gehirn. Intrazelluläres Wasser, Blut und Liquor cerebrospinalis. Die Erhöhung des Hirndrucks beim Akutem Leberversagen ist Ausdruck einer Zunahme des Flüssigkeitsvolumens. Es zeigen sich aber unterschiedliche Entwicklungen der einzelnen Wasserkompartimente. So ist eine Abnahme der Ventrikeldurchmesser in der Bildgebung ein üblicher Befund<sup>[131]</sup>. Dies entspricht der Abnahme an Liquorvolumen. Eine Beurteilung der Blutmenge im Gehirn anhand des cerebralen Blutflusses ist schwer möglich. Trotzdem legt der Zustand von Vasodilatation und Hyperämie eine Steigerung des CBF nahe. Diesen Befunden steht eine Schwellung des Kortex gegenüber. Dies wurde unlängst durch NMR-Bildgebung demonstriert [124]. Die Astrozyten bilden hier 30 % der zellulären Komponenten. Die histologische Sicherung dieses Verteilungsmusters konnte in unserem experimentellen Aufbau nicht bestätigt werden. Das Vorliegen von weitestgehend identischen, nur geringgradig ödematösen Änderungen bei allen Tieren erlaubt keinen Rückschluss von Ödemausprägung auf die Höhe des intrakraniellen Drucks. Auch die nur mäßiggradigen Veränderungen der Neurone nach Hypoxie bei allen Tieren erlauben nur bedingt einen Rückschluss auf hypoxische Veränderungen in Folge von intrakranieller Drucksteigerung.

## Diskussion

---

Zusammenfassend kann in der histologischen Beurteilung ein verhältnismäßig vitaler Status des Gehirnparenchyms beschrieben werden. Dies überrascht vor allem bei Betrachtung der Entwicklung des intrakraniellen Drucks.

### 2.4 Verlauf der cerebralen Oxygenierung

Die von uns ermittelte Sauerstoffversorgung des Gehirnparenchyms weist enorme Schwankungen auf. Obwohl Trends zu erkennen sind, variieren die Messwerte zwischenzeitlich mit einer Amplitude bis 20 mmHg über einen Zeitraum von etwa 2 Stunden. Eine Betrachtung der Werte zu vorher definierten Zeitpunkten, wie Hepatektomie oder 12 Stunden nach Hepatektomie, erlaubt keine exakte Aussage über einen vorherrschenden Trend, da diese durch das Erfassen von Extrempunkten der Schwankungen verfälscht werden können. Wie auch in anderen Arbeiten beschrieben [135] [66], wird die Oxygenierung durch den steigenden intrakraniellen Druck und abfallenden cerebralen Perfusionsdruck beeinflusst. Da aber meist langsame ICP-Erhöhungen und CPP-Reduzierungen zu finden sind, ist diesen eher ein Einfluss auf den Gesamttrend der Sauerstoffversorgung zuzuschreiben. Einflüsse auf kurzfristige Änderungen können vielfältiger Natur sein, sicherlich ist eine Änderung im Beatmungsmanagement ein Teilaspekt. Die initialen Messdaten für den  $p_{ti}O_2$  der Versuchstiere liegen im Vergleich zu anderen Arbeiten [72] [103] [45] [120] ausgesprochen niedrig.

Tab. 8: Die Ausgangswerte des cerebralen Sauerstoffpartialdrucks im Vergleich mit anderen Autoren.

Autor	$p_{ti}O_2$ initial (mmHg)	Gewicht (kg)
Eigene Werte	$5,9 \pm 5,2$	$34,9 \pm 3,6$
Menzel	$25,71 \pm 8,9$	18-22
Rossi	$27,95 \pm 10,15$	18-22
Hemphill	$41,9 \pm 11,3$	40-46
van Hulst	$78 \pm 40,3$	21-25

Einerseits besteht die Möglichkeit, dass wie in Arbeiten von DINGS und VAN DEN BRINK beschrieben, die Sonden eine längere Zeit zum Erreichen eines exakten Messergebnisses benötigen. Jedoch wurde für diesen Vorgang ein Zeitraum von weniger als zwei Stunden evaluiert [119] [26]. Außerdem wurden die Basiswerte in den aufgeführten Arbeiten ebenfalls nach einer relativ kurzen Zeitspanne von höchstens 60 Minuten aufgezeichnet. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass die

## Diskussion

---

Oxygenierung tatsächlich so unzureichend war, möglicherweise bedingt durch eine zu tiefe Sedierung mit daraus resultierender Atmeninsuffizienz des Versuchstieres für den Transport zwischen Stall und OP. Dieser Überlegung stehen allerdings gute Oxygenierungswerte bei den Blutgasanalysen entgegen.

Tab. 9: Ein Überblick über das systemisch arterielle Sauerstoffangebot einiger Tiere zu Beginn des Versuchs.

Schwein	1.arterielle BGA pO <sub>2</sub> (mmHg)
20	149,4
31	162,5
32	163
33	160,8
34	170,4
35	222
36	153,1

Über einen Verlauf von zehn Stunden nach der Intubation finden sich bei allen Messungen steigende Trends, erst im Anschluss folgt ein mehr oder weniger rascher Abfall. Legt man die von KIENING, VALADKA und VAN SANTBRINK beschriebenen Grenzwerte für die parenchymale Oxygenierung als Maßstab für unsere Messungen an, so kann man für unser Projekt zwei Gruppen differenzieren:

Der Sauerstoffpartialdruck von drei Tieren war ausnahmslos unterhalb einer Grenze von 15 mmHg und somit bestand bei diesen Tieren zu jedem Zeitpunkt eine cerebrale Ischämie. Die Mehrzahl der Tiere jedoch konnte über lange Zeit, meist einige Stunden nach Hepatektomie bis wenige Stunden vor dem Tod deutlich oberhalb dieser Grenze gehalten werden. Somit wäre eine generelle cerebrale Hypoxie bei ALF fraglich. Zu dieser Fragestellung wurde in anderen Arbeiten die Erfassung der cerebralen O<sub>2</sub>-Metabolisierungsrate (CMRO<sub>2</sub>) hinzugezogen. Diese ist ein Produkt aus CBF und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz. In einigen Fällen fand man eine CMRO<sub>2</sub>, die unterhalb der vermuteten Grenze der Lebensfähigkeit lag [98]. Nichtsdestotrotz können diese Patienten nach Transplantation neurologisch unauffällig regenerieren [1] [129]. Diese Erfassung einer niedrigen CMRO<sub>2</sub> kann alternativ auch für eine Entkopplung von cerebralem Blutfluss und dem tatsächlichen Sauerstoffbedarf gesehen werden. LARSEN [58] bestimmte die Veränderungen des CBF nach Noradrenalingabe und deutet auf einen erhaltenen cerebralen oxidativen

## Diskussion

---

Metabolismus hin. Dies wäre widersprüchlich zur Annahme einer cerebralen Ischämie bei ALF.

Die Kontrolle der Positionierung des Systems durch CCT-Bildgebung, wie von HAITSMA [41] gefordert, ist für den Einsatz beim Menschen denkbar, im Tierversuch aber logistisch nicht durchführbar. Eine Überprüfung der Funktionsfähigkeit durch kurzzeitige Anhebung des inspiratorischen  $FiO_2$  scheint eine praktikablere Option zu sein. Unter Berücksichtigung allerdings, dass eine therapeutische  $FiO_2$ -Anhebung nur begrenzt von Nutzen sein kann, da der Nettoeffekt auf den Sauerstoffgehalt des Blutes bei vorbestehend guter Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut relativ gering ist, und somit die nachteiligen pulmonalen Aspekte überwiegen. Hauptansatz zur Therapie cerebraler Sauerstoffunterversorgung muss somit die Erhaltung eines suffizienten Perfusionsdrucks sein.

### 2.5 Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks

Als Differenz aus MABP und ICP errechnet, zeigen sich für diesen Parameter deutliche Abweichungen der initialen Messungen von den Ergebnissen anderer Arbeiten [120] [45] [96] [71] [107] [134] [55] [126].

Tab. 10: Die Ausgangswerte des cerebralen Perfusionsdrucks im Vergleich mit anderen Autoren.

Autor	CPP initial (mmHg)	Gewicht (kg)	Lagerung
Eigene Werte	53,9 ± 8,1	34,9 ± 3,6	Rückenlage
Eigene Werte	60,4 ± 4,9	34,9 ± 3,6	Bauchlage
van Hulst	73,8 ± 14,7	21-25	nicht angegeben
Hemphill	84 ± 14	40-46	nicht angegeben
Pfenninger	84,2 ± 12,2 86,9 ± 11,8	23,8	nicht angegeben
Menzel	86,07 ± 10,75	18-22	nicht angegeben
Sheil	89	30-40	nicht angegeben
Ytrebo	92 ± 3 * 94 ± 4 *	25-38	nicht angegeben
Kostopanagiotou	99,5 ± 8 11 ± 8	20-25	nicht angegeben
Walter	104 ± 15	17 ± 2	nicht angegeben

## Diskussion

---

Im Verlauf des Experiments fällt der CPP meist langsam konstant, dem ebenfalls kontinuierlich fallenden MABP folgend. Naturgemäß gehen Änderungen des ICP nicht im gleichen Umfang wie die Veränderungen des MABP in den Verlauf der CPP-Werte ein. Allerdings ist gerade zu Beginn der Messung eine Miteinbeziehung der ICP-Werte von Bedeutung, um die bereits anfänglich unphysiologischen Messungen deuten zu können. Die Umlagerung in OP-Position mit einer ICP-Erhöhung um mehr als 12 mmHg ermöglicht die Erklärung der CPP-Werte. Darüber hinaus finden sich beim Schwein, wie auch beim Mensch, individuelle Unterschiede, womit eine Verlaufsbeschreibung einer absoluten Betrachtung vorzuziehen ist. Es ändert sich jedoch nichts an der Tatsache, dass bereits nach den ersten 12 Stunden kein suffizienter Perfusionsdruck mehr vorliegt ( $49,5 \pm 18,3$  mmHg). Dies entspricht den Ergebnissen aus anderen Arbeiten, so fand SHEIL nach 12 Stunden bereits einen cerebralen Perfusionsdruck von 21 mmHg in seiner Kontrollgruppe. Dies ist mit dem Leben kaum vereinbar. KOSTOPANAGIOTOU beschreibt nach sieben Stunden einen CPP-Wert von  $52 \pm 4$  mmHg, YTREBO misst nach acht Stunden  $35 \pm 3$  \* mmHg. In allen Arbeiten erfolgt keine Therapie des intrakraniellen Hirndrucks. Sehr wohl aber erfolgt, wie auch bei uns, eine Therapie anderer Vitalparameter, wie dem arteriellen Mitteldruck. Die insuffizienten Perfusionsdrücke im Gehirn bei Behandlung zentraler Parameter bestätigen die dringend notwendige zusätzliche Therapie des Hirndrucks, um dieser Mangelversorgung vorzubeugen.

### 2.6 Der Verlauf der Ammoniakkonzentration

Die von uns erfassten Ausgangswerte decken sich weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren [107] [25] [34] [84]. Zur Vermeidung von Fehlbeurteilungen ist hier eine genaue Angabe der Probenart unerlässlich. Bei einer Studie am Mensch wurde eine Konzentration von  $94 \pm 31$   $\mu\text{mol/l}$  arteriell gegenüber  $65 \pm 21$   $\mu\text{mol/l}$  venös bestimmt [20].

Tab. 11: Die Ausgangskonzentrationen von Ammoniak im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen.

Autor	NH <sub>3</sub> initial ( $\mu\text{mol/l}$ )
Sheil	80
Eigene Werte	$88,5 \pm 24,2$
de Groot	104
Frühau	117,4
Naka	$103,2 \pm 10,6$ * $152,6 \pm 33$ * $132,1 \pm 16,8$ *

## Diskussion

---

Die deutliche Erhöhung der Ammoniakkonzentration zum Zeitpunkt der Hepatektomie ( $387 \pm 274,6 \mu\text{mol/l}$ ) und zum Zeitpunkt des Todes ( $1878,6 \pm 1681,7 \mu\text{mol/l}$ ) unterstützt die bisherige Bewertung als bedeutender Faktor in der Pathogenese des ALF. Vergleichbare Konzentrationssteigerungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben. SHEIL berichtet nach acht Stunden bereits von einer Erhöhung auf  $725 \pm 157 \mu\text{mol/l}$  in der Kontrollgruppe [107], KAMOHARA misst nach zwölf Stunden  $411 \mu\text{mol/l}$  in der Kontrollgruppe und YTREBO  $629 \pm 48^* \mu\text{mol/l}$ . Als Unterscheidung bei der Übertragung vom experimentellen Tiermodell auf den Mensch ist jedoch eine Betrachtung der Konzentrationsunterschiede nötig. So wird beim Mensch eine Konzentration über  $117 \mu\text{mol/l}$  mit cerebraler Herniation innerhalb von 24 Stunden nach Erreichen einer Stadium III – IV Encephalopathie in Verbindung gebracht [21]. Diese Daten wurden bestätigt. Bereits eine Konzentration von  $88 \mu\text{mol/l}$  wird als Schwellenwert für eine deutliche Erhöhung der Gefahr eines Todes aufgrund neurologischer Ursachen festgelegt [67]. Für die Übertragung auf das Tiermodell ist zu beachten, dass diese  $\text{NH}_3$ -Konzentrationen bereits als Ausgangswerte zu finden sind. Der labormedizinische Referenzbereich für die Ammoniakkonzentration beim Mensch ist  $12 - 55 \mu\text{mol/l}$ .

### 2.6.1 Rationale Korrelation des Verlaufs des intrakraniellen Drucks und der $\text{NH}_3$ -Konzentration

Die Betrachtung des Konzentrationsverlaufs von  $\text{NH}_3$  legt eine differenzierte Analyse der oben beschriebenen Eckdaten von Ausgangswert, Hepatektomie und Tod nahe. So finden sich bei einigen Tieren verbesserte  $\text{NH}_3$ -Konzentrationen nach Hepatektomie, davon unabhängig aber bereits ein deutlich gesteigerter Hirndruck. Erst unmittelbar wenige Stunden vor dem Tod der Tiere erhöht sich auch die Ammoniakkonzentration drastisch. Der durchschnittliche Spitzenwert für den Zeitpunkt des Todes täuscht so über einen manchmal moderaten oder gar rückläufigen Verlauf trotz massivem Hirndruck hinweg. Dieser Befund deckt sich mit der eingangs beschriebenen Tatsache, dass die Stadien der HE nicht mit der Ammoniakkonzentration korrelieren müssen und sogar 20 % aller FHF-Patienten keine erhöhten  $\text{NH}_3$ -Konzentrationen aufweisen.

### 5. Zusammenfassung

Zur Untersuchung der komplexen intracerebralen und systemischen Prozesse bei Akutem Leberversagen beschäftigt sich diese Arbeit mit der Erfassung cerebraler Veränderungen. Hierzu wurden Methoden des parenchymatösen Neuromonitoring bei einem Hepatektomie-Modell am Schwein angewandt.

Siebzehn weibliche Schweine der Deutschen Landrasse mit einem mittleren Gewicht von  $34,9 \pm 3,6$  kg wurden in die Untersuchung intracerebraler Prozesse eingeschlossen. Durch totale Hepatektomie unter Verwendung einer End-zu-Seit portocavalen Anastomose wurde das Akute Leberversagen induziert. Die anhepatischen Tiere wurden in Vollnarkose und unter standardisierten intensivmedizinischen Maßnahmen bis zum Eintritt des Todes überwacht und therapiert. Eine Licox® Clark-type-Elektrode zur Erfassung der parenchymatösen Sauerstoffversorgung und eine fiberoptische Camino® Drucksonde wurden in das frontoparietale Mark eingebracht. Die Kontrolle der Sondenposition wurde durch Röntgenkontrolle und Autopsie durchgeführt. Der intrakranielle Druck ICP, der Sauerstoffpartialdruck im Parenchym  $p_{ti}O_2$  und der mittlere arterielle Blutdruck MABP wurde laufend aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte eine regelmäßige Untersuchung der Ammoniak ( $NH_3$ ) –Serumkonzentration. Fünf Gehirne wurden nach Abschluss der Untersuchungen entnommen und für histologische Untersuchungen formalinfixiert und eingebettet.

Die mittlere Überlebenszeit nach Hepatektomie betrug  $46,7 \pm 24,1$  Stunden. Die präoperativen Ausgangswerte der Tiere betragen: ICP  $16,6 \pm 2,2$  mmHg,  $p_{ti}O_2$   $5,9 \pm 5,2$  mmHg, CPP  $53,9 \pm 8,1$  mmHg und  $NH_3$   $88,5 \pm 24,2$   $\mu$ M. Die hohen Ausgangswerte des intrakraniellen Drucks wurden auf die unphysiologische Rückenlage der Tiere zurückgeführt. Bis zum Zeitpunkt des Todes steigerte sich der intrakranielle Druck auf einen mittleren Wert von  $41,9 \pm 10,1$  mmHg. Die erfassten Werte des ICP-Neuromonitoring zeigten unterschiedliche Trends. Sowohl einem frühen Anstieg folgende hohe Werte als auch spät ansteigende Werte bei zuvor moderaten Druckverhältnissen wurden aufgezeichnet. Darüber hinaus konnten, in unterschiedlicher Ausprägung, konstante Drucksteigerungen erfasst werden.

## Zusammenfassung

---

Die Sauerstoffsättigung des Parenchyms verbesserte sich bis 12 Stunden nach Hepatektomie deutlich auf  $31,5 \pm 18,2$  mmHg. Diesem Anstieg folgte daraufhin ein neuerlicher Rückgang des Sauerstoffpartialdrucks auf Werte bis  $3,8 \pm 6,0$  mmHg.

Während des ganzen Untersuchungszeitraums konnten rasche und umfangreiche Veränderungen dieses Parameters gezeigt werden. Die arterielle Sauerstoffsättigung  $\text{SaO}_2$  war in dieser Zeit jedoch immer  $> 95\%$ . Die histologische Untersuchung der Gehirne zeigte eine geringgradige hypoxische Veränderung und keine ausgeprägten Ödemformationen. Der cerebrale Perfusionsdruck wurde als Differenz aus MABP und ICP errechnet. Da der MABP durch therapeutische Intervention stabilisiert wurde, kann der Rückgang der Perfusion als Konsequenz aus dem steigenden intrakraniellen Druck gesehen werden. Die Serumkonzentration von Ammoniak stieg bis zum Zeitpunkt des Todes auf  $1878,6 \pm 1681,7$   $\mu\text{M}$ . Trotzdem zeigten sich bei der Mehrzahl der Tiere in der anhepatischen Zeit nur moderate Konzentrationssteigerungen. In einigen Fällen konnte auch eine rückläufige Konzentration gezeigt werden.

Die Erfassung von hohen ICP-Werten, rückläufigen Perfusionsdrücken und einer variablen und inkonstanten Sauerstoffversorgung bestätigen die führende Rolle der cerebralen Veränderungen als Todesursache bei Akutem Leberversagen.

Ogleich die  $\text{NH}_3$ -Konzentration zum Zeitpunkt des Todes deutlich erhöht war, kann eine direkte Verbindung zwischen steigenden ICP-Werten und der Erhöhung der  $\text{NH}_3$ -Konzentration in diesem Versuchsaufbau nicht gezeigt werden.

Das Modell ist gut reproduzierbar und aus diesem Grund geeignet für die Testung bioartifizieller Leberersatzverfahren. Es unterstreicht darüber hinaus die bedeutende Rolle von zeitnahe Neuromonitoring. Ein rechtzeitiges Erkennen von cerebralen Prozessen und Entwicklungen ist für eine suffiziente Therapie unabdingbar. Speziell die Sauerstoffversorgung des Parenchyms unterliegt direkt physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen. Ein rechtzeitiges Erkennen dieser Veränderungen zur Vermeidung ischämischer Episoden erleichtert die Gesamttherapie und trägt zur Verhinderung cerebraler Spätfolgen bei.

# 6. Anhang

## 6.1 Abkürzungen

ALF	acute liver failure, Akutes Leberversagen
CBF	cerebral blood flow, cerebraler Blutfluss
CCT	cranial computer tomography, Computertomographie des Schädels
CMRO <sub>2</sub>	cerebral metabolic rate of oxygen, cerebrale O <sub>2</sub> -Metabolisierungsrate
CPP	cerebral perfusion pressure, cerebraler Perfusionsdruck
CGRP	Calcitonin gene related peptide
EK	Erythrozytenkonzentrat
EvG	Elastica-van-Gieson
FFP	fresh frozen plasma, Plasmakonzentrat
FHF	fulminant hepatic failure, fulminantes Leberversagen
GABA	gamma-aminobutyric acid, Gamma-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow-Coma-Scale
HE	Hepatische Encephalopathie
HF	Herzfrequenz
ICP	intracranial pressure, Intrakranieller Druck
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal [1 kPa ≈ 7,5 mmHg]
LFB	Luxol Fast Blue
MABP	mean arterial blood pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
MARS	multifunctional anaesthesia record system
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule [1 mmHg = 1 torr ≈ 0,133 kPa]
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
PAS	periodic acid Schiff reaction, Perjodsäure-Schiff-Reaktion
PEEP	positive endexpiratory pressure, positiv endexpiratorischer Druck
p <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Partial tissue oxygen, partielle Sauerstoffstättigung im Gewebe
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung in Prozent
SD	standard deviation, Standardabweichung
ZVD	Zentralvenöser Druck

### 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Die intrakranielle Volumen-Druck-Kurve in schematischer Darstellung.	9
Abb. 2	Niedrig-stabiler Verlauf der intrakraniellen Druckentwicklung.	9
Abb. 3	Hoch-stabiler Verlauf der intrakraniellen Druckentwicklung.	10
Abb. 4	Erhöhung des intrakraniellen Drucks als Reaktion auf Änderungen des Blutdrucks.	10
Abb. 5	Refraktäre Entwicklung der intrakraniellen Druckverhältnisse.	10
Abb. 6	Pathologische A-Wellen mit massivem Anstieg der intrakraniellen Druckverhältnisse.	11
Abb. 7	B-Wellen als Zeichen einer Gefäßwandrelexation.	12
Abb. 8	Behandlungsalgorithmus bei ICP-Erhöhung.	15
Abb. 9	Optische und schematische Darstellung des eingesetzten ICP- Transducers.	22
Abb. 10	Eine schematische Darstellung der Licox® Clarke-Type-Sonde.	24
Abb. 11	Optische Orientierungshilfen zur Festlegung der Zugangswege.	26
Abb. 12	Die Durchführung der Trepanation (M.H.Morgalla) mit einem Handbohrer.	27
Abb. 13	Eine Skizze der Eigenanfertigung des OP-Tisches.	28
Abb. 14	Die Lagerung des Schweins und Anordnung der Sonden.	29
Abb. 15	Das Gehirn vor Entnahme, die Kalotte und sämtliche Weichteile wurden bis auf Höhe der Schädelbasis abpräpariert.	30
Abb. 16	Eine laterale Röntgenaufnahme eines Schweins zur Überprüfung der Sondenpositionierung.	34
Abb. 17	Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 22.	36
Abb. 18	Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 20 und Schwein 39.	36
Abb. 19	Der Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 26 und Schwein 32.	37
Abb. 20	Der Verlauf des intrakraniellen Drucks bei Schwein 33.	37
Abb. 21	Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten ICP-Werte.	38
Abb. 22	Zusammenfassung aller ICP-Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes.	39
Abb. 23	Ein 10 Sekunden - Ausschnitt aus der Wellenaufzeichnung von Schwein 39.	40
Abb. 24	Ein 60 Sekunden - Ausschnitt aus der Wellenaufzeichnung von Schwein 39.	41
Abb. 25	Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 22, stellvertretend für eine Gruppe von 7 Tieren mit vergleichbarer Entwicklung.	42
Abb. 26	Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 39.	42
Abb. 27	Der Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks bei Schwein 24.	43
Abb. 28	Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten $p_{iO_2}$ -Werte.	43
Abb. 29	Zusammenfassung aller $p_{iO_2}$ -Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes.	44

## Anhang

---

Abb. 30	Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 22.	45
Abb. 31	Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 36.	46
Abb. 32	Der Verlauf des cerebralen Perfusionsdrucks bei Schwein 37.	46
Abb. 33	Eine Zusammenfassung aller präoperativ, bei Hepatektomie und bei Exitus erfassten CPP-Werte.	47
Abb. 34	Zusammenfassung aller CPP-Werte zu definierten Zeitpunkten nach Hepatektomie, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes.	48
Abb. 35	Median der Ammoniak-Werte von 17 Schweinen.	49
Abb. 36	Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 22.	51
Abb. 37	Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 26.	52
Abb. 38	Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 33.	52
Abb. 39	Grafische Aufarbeitung aller ICP- und MABP - Messwerte bei Schwein 39.	53
Abb. 40	Grafische Aufarbeitung aller ICP- und ZVD - Messwerte bei Schwein 22.	54
Abb. 41	Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 26.	55
Abb. 42	Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 33.	56
Abb. 43	Grafische Aufarbeitung aller ICP - und ZVD - Messwerte bei Schwein 39.	56
Abb. 44	Grafische Aufarbeitung aller $p_{iO_2}$ - Werte bei $SaO_2 > 97\%$ .	57
Abb. 45	Die normalisierten $p_{iO_2}$ - Wert bei Schwein 24.	58
Abb. 46	Die normalisierten $p_{iO_2}$ - Wert bei Schwein 36.	59
Abb. 47	Die zusammengefassten normalisierte $p_{iO_2}$ - Werte aller Tiere.	59
Abb. 48	Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 20.	60
Abb. 49	Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 23.	61
Abb. 50	Grafische Überlagerung der Entwicklung von intrakraniellm Druck und zeitgleich vorliegender Ammoniakkonzentration bei Schwein 39.	61
Abb. 51	HE-gefärbter Schnitt aus der Hippocampus-Formation von Schwein 36.	64
Abb. 52	LFB-gefärbter Schnitt aus dem hochfrontalen Marklager von Schwein 36.	65
Abb. 53	Bereich der Implantation einer Sonde bei Schwein 23.	66
Abb. 54-70	Übersicht über Verlauf von ICP, $p_{iO_2}$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 20-39.	84-102

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) ist für die Beurteilung von Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie in fortgeschrittenem Stadium einsetzbar.	4
Tab. 2	Auflistung aller ICP-Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten.	39
Tab. 3	Auflistung aller $p_{\text{t}}\text{O}_2$ -Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten.	44
Tab. 4	Auflistung aller $p_{\text{t}}\text{O}_2$ -Werte (in mmHg) zu definierten Zeitpunkten	48
Tab. 5	Eine Zusammenfassung aller $\text{NH}_3$ -Werte in $[\mu\text{mol/l}]$ .	50
Tab. 6	Zusammenfassung aller ICP- und Ammoniak-Werte.	62
Tab. 7	Die Ausgangswerte für den intrakraniellen Druck im Vergleich mit anderen Autoren.	71
Tab. 8	Die Ausgangswerte des cerebralen Sauerstoffpartialdrucks im Vergleich mit anderen Autoren.	74
Tab. 9	Ein Überblick über das systemisch arterielle Sauerstoffangebot einiger Tiere zu Beginn des Versuchs.	75
Tab. 10	Die Ausgangswerte des cerebralen Perfusionsdrucks im Vergleich mit anderen Autoren.	76
Tab. 11	Die Ausgangskonzentrationen von Ammoniak im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen.	77

### 6.4 Herstellerangaben

**ICP-Transducer** (Integra Neurosciences, Plainsboro, USA)

Camino-110-4B-Titan

Grösse des Transducers: 4 F (1,33 mm)

Typ des Transducers: Fiberoptisch

Frequency Response (system)

Model V420/M420/420XP: 120 Hz (-3dB)

Model 420: 33 Hz (-3dB)

Messbereich: -10 bis +250 mmHg

Nulldrift: erste 24 Stunden  $0 \pm 2$  mmHg

2 Tage weniger als 1 mmHg pro Tag

Temperatur Koeffizient. Max. 3 mmHg im Bereich 22-30°C (70-100°F)

Linearität und Hysterese:

Druckbereich -10 bis 50 mmHg:  $\pm 2$  mmHg oder besser

52 bis 200 mmHg:  $\pm 6\%$  des Messwerts oder besser

201 bis 250 mmHg:  $\pm 7\%$  des Messwerts oder besser

Referenzdruck: Atmosphäre

Überdruck (ohne Beschädigung des Messinstruments): -700 bis 1250 mmHg.

#### **LICOX® CMP Sauerstoff- und Temperatursonde:**

Typ AC3, Mastergerät mit seriellem PC 4-Kanal-Interface

Prinzip:  $p_{ti}O_2$ -Messung mit elektrochemischem Mikrosensor,  
Messwertberechnung mit Mikrocontroller, Neuberechnung 1-mal /  
Sekunde

Kalibrierung: Individuelle Betriebsparameter des  $p_{ti}O_2$  Sensors per Chipkarte auf  
Gerät übertragen, Temperaturmessfunktion im Werk am Gerät mit  
Vergleichsverfahren kalibriert.

Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messung: bei kontinuierlicher  $pO_2$ -Messung  
im Bereich zwischen 0 und 50 mmHg bei 37 °C:

Sensorbetriebszeit 0,3 bis 12 h:

Empfindlichkeitsfehler < 5%, Nullpunktfehler < 0,5 mmHg

Sensorbetriebszeit 12 bis 120 h:

Empfindlichkeitsfehler < 10%, Nullpunktfehler < 1 mmHg

## 6.5 Übersicht ICP, $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF

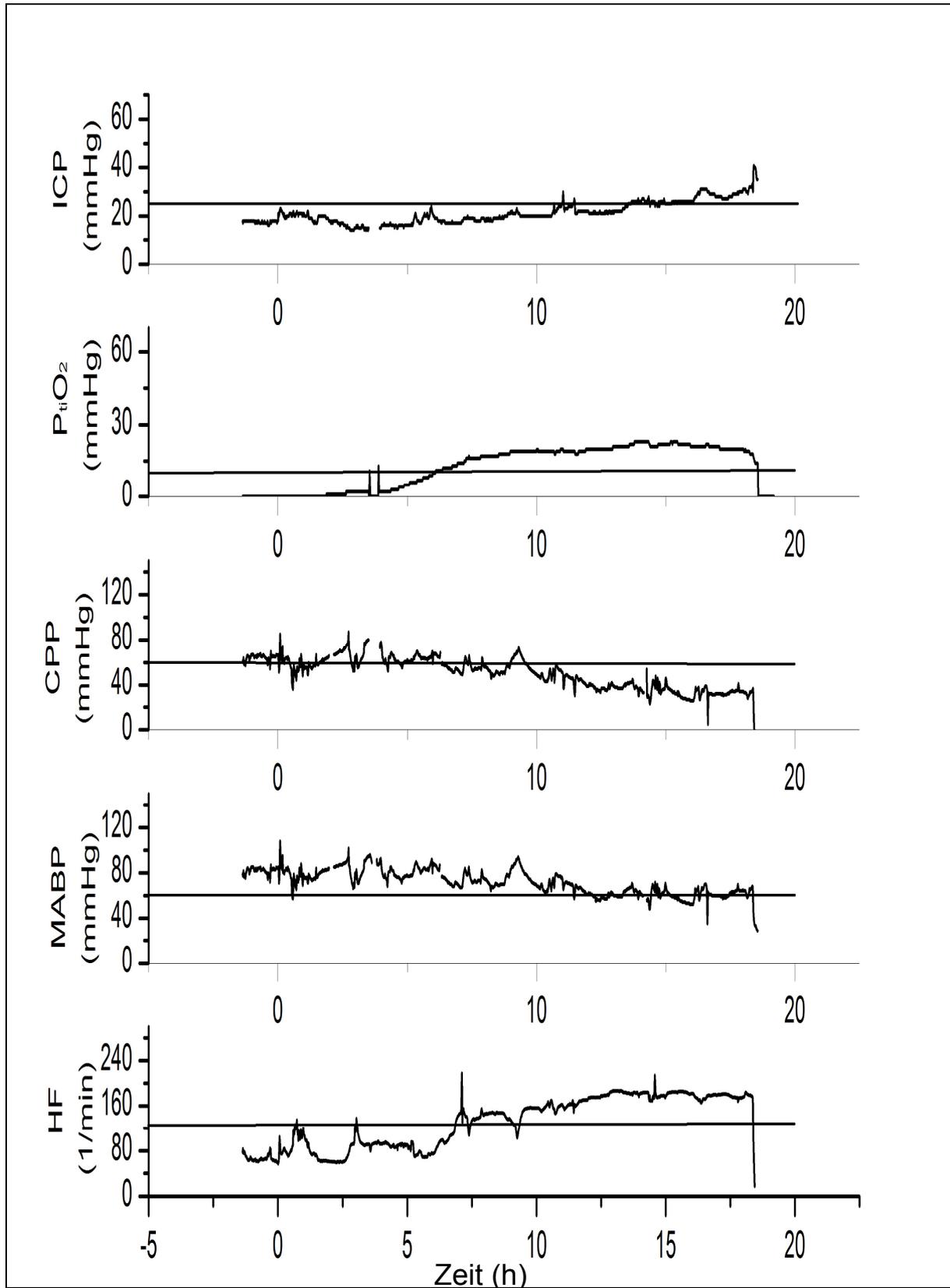


Abb. 54: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 18.

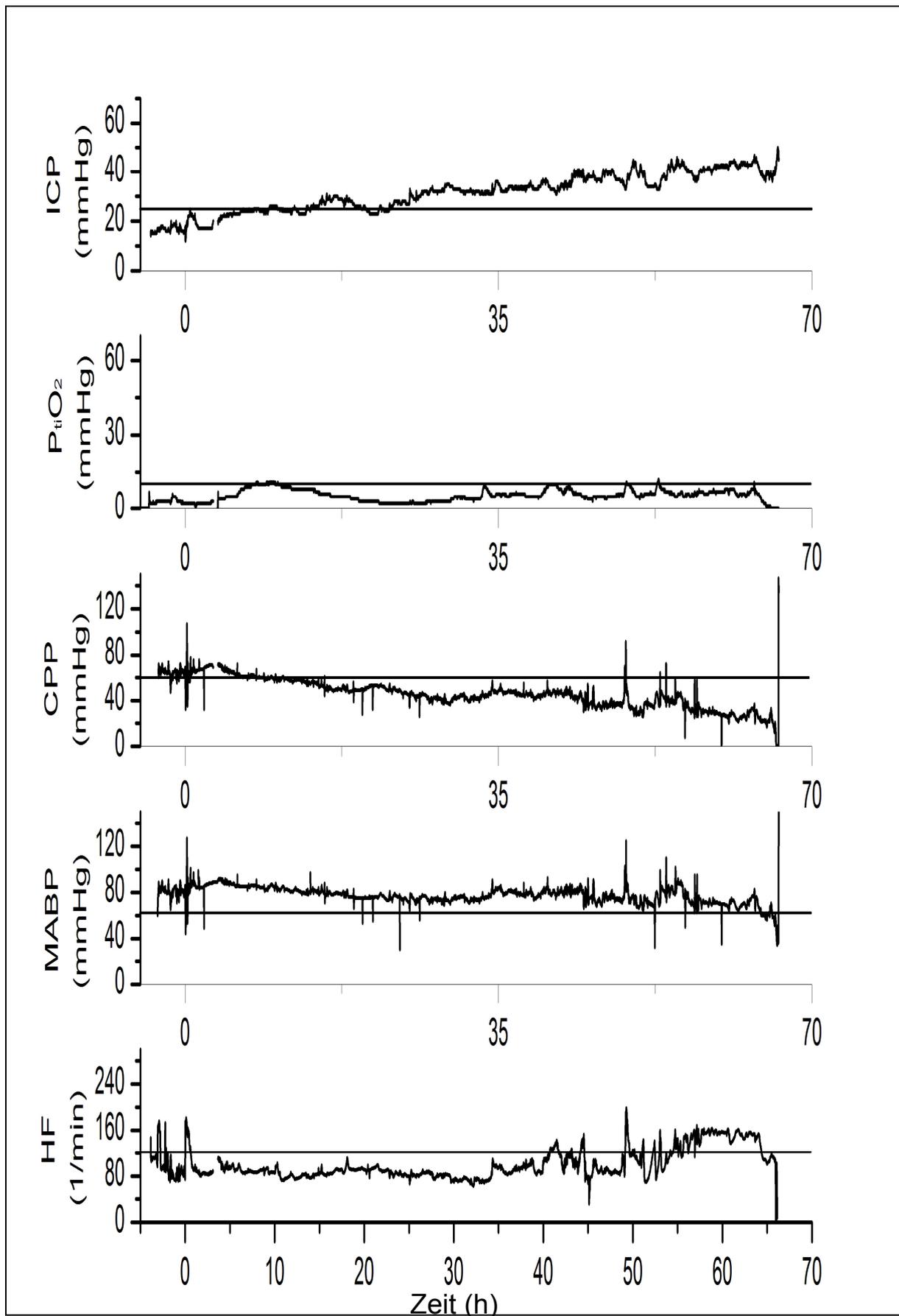


Abb. 55: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{tiO_2}$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 19.

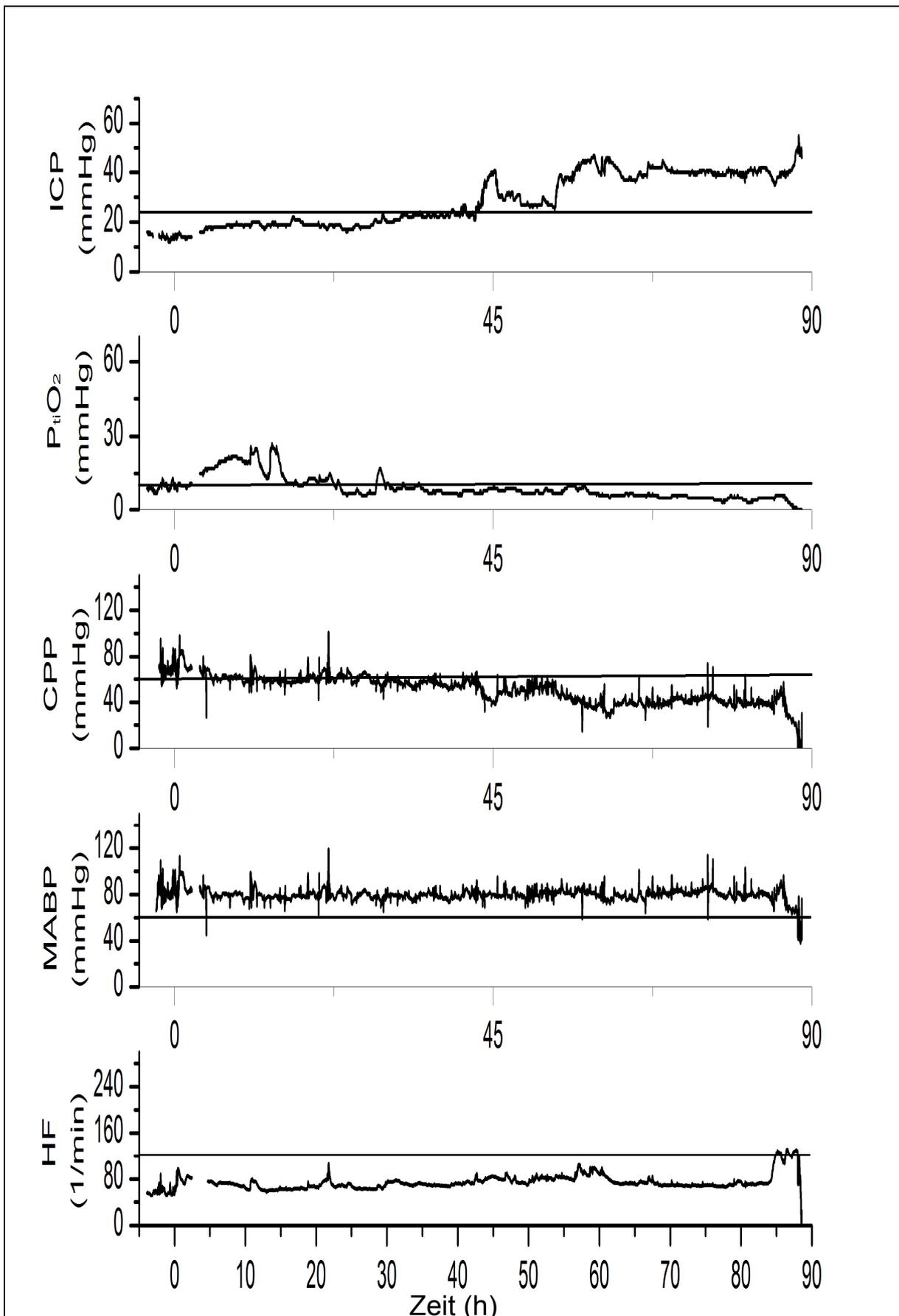


Abb. 56: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 20.

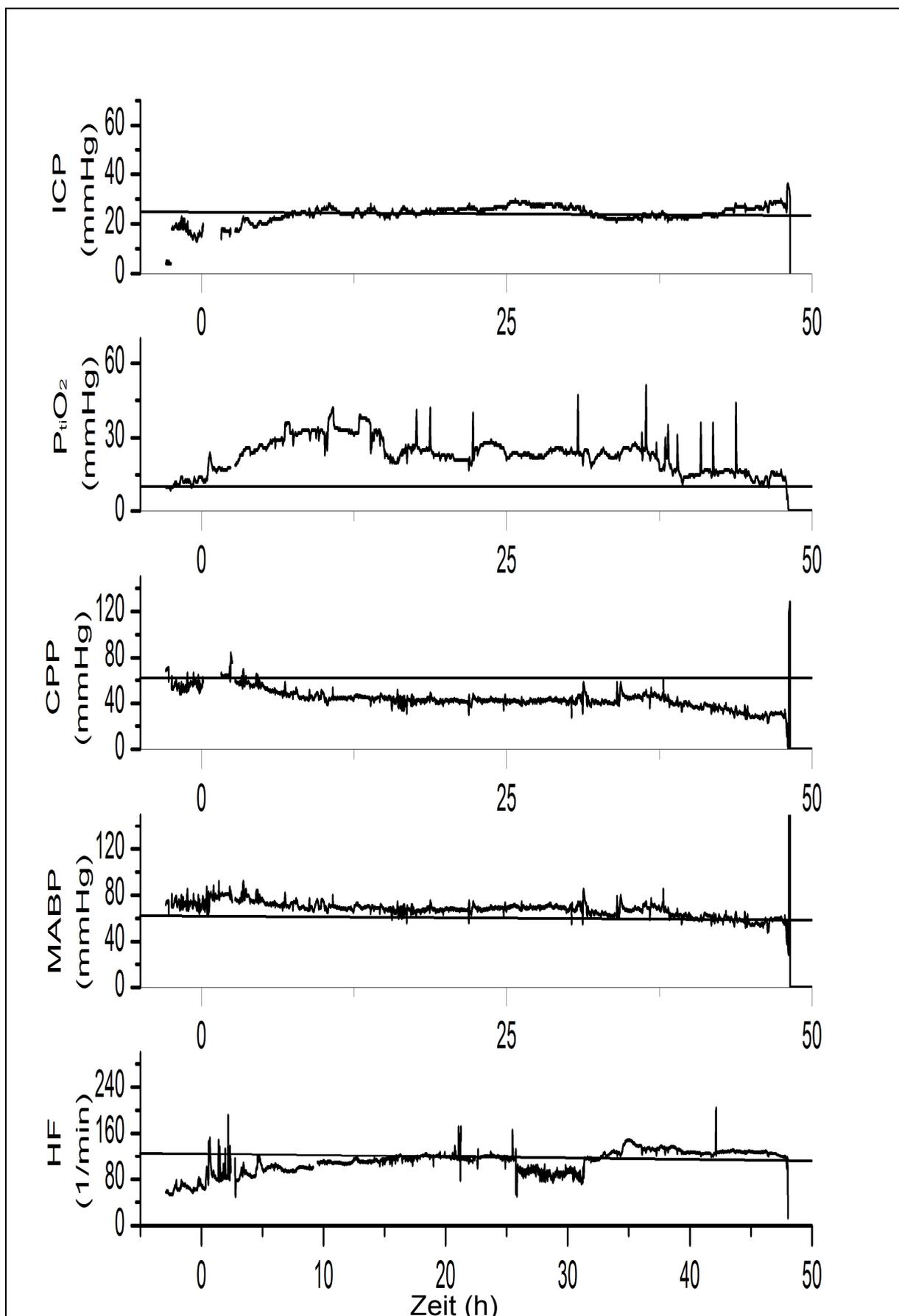


Abb. 57: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 21.

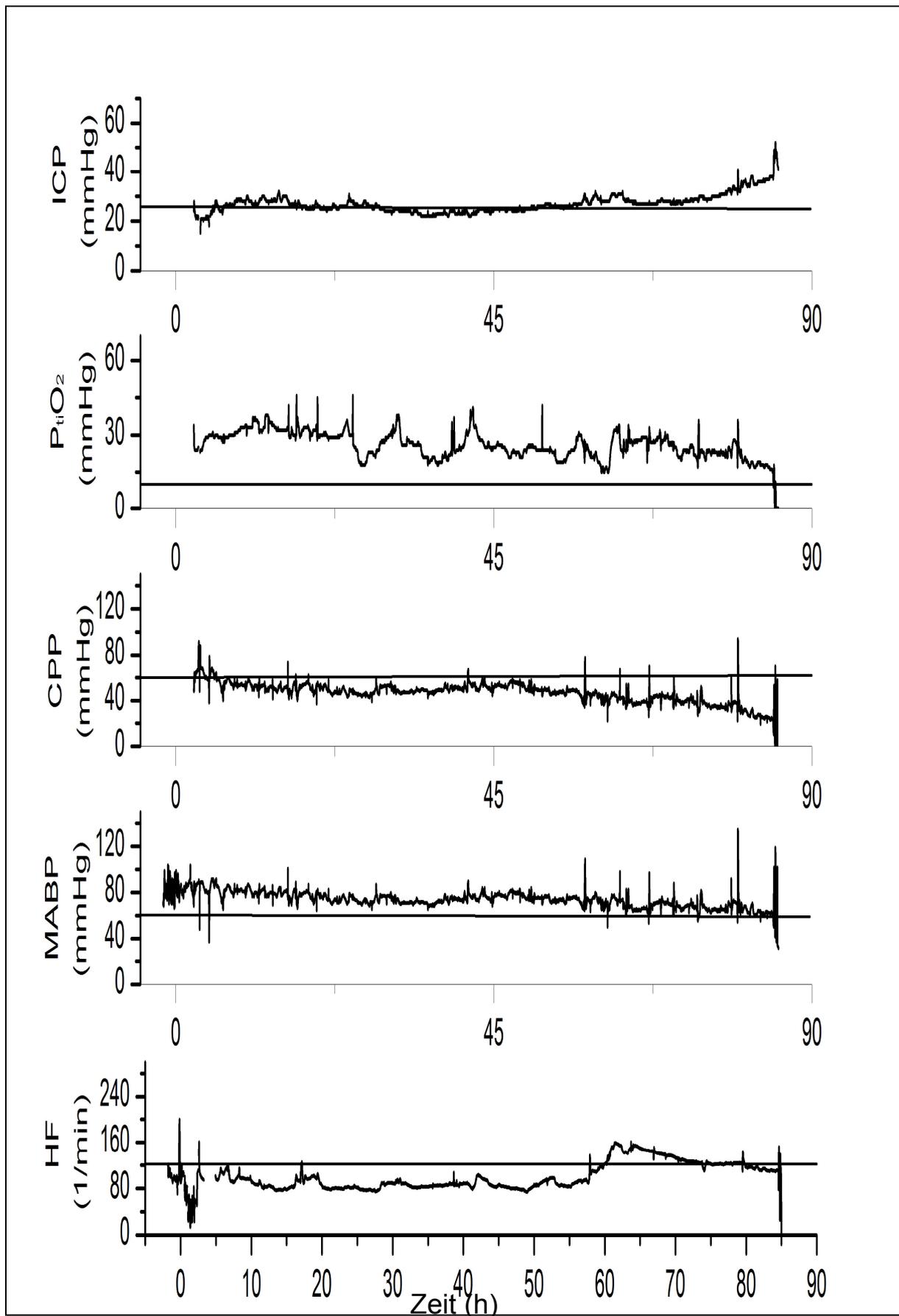


Abb. 58: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{tiO_2}$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 22.

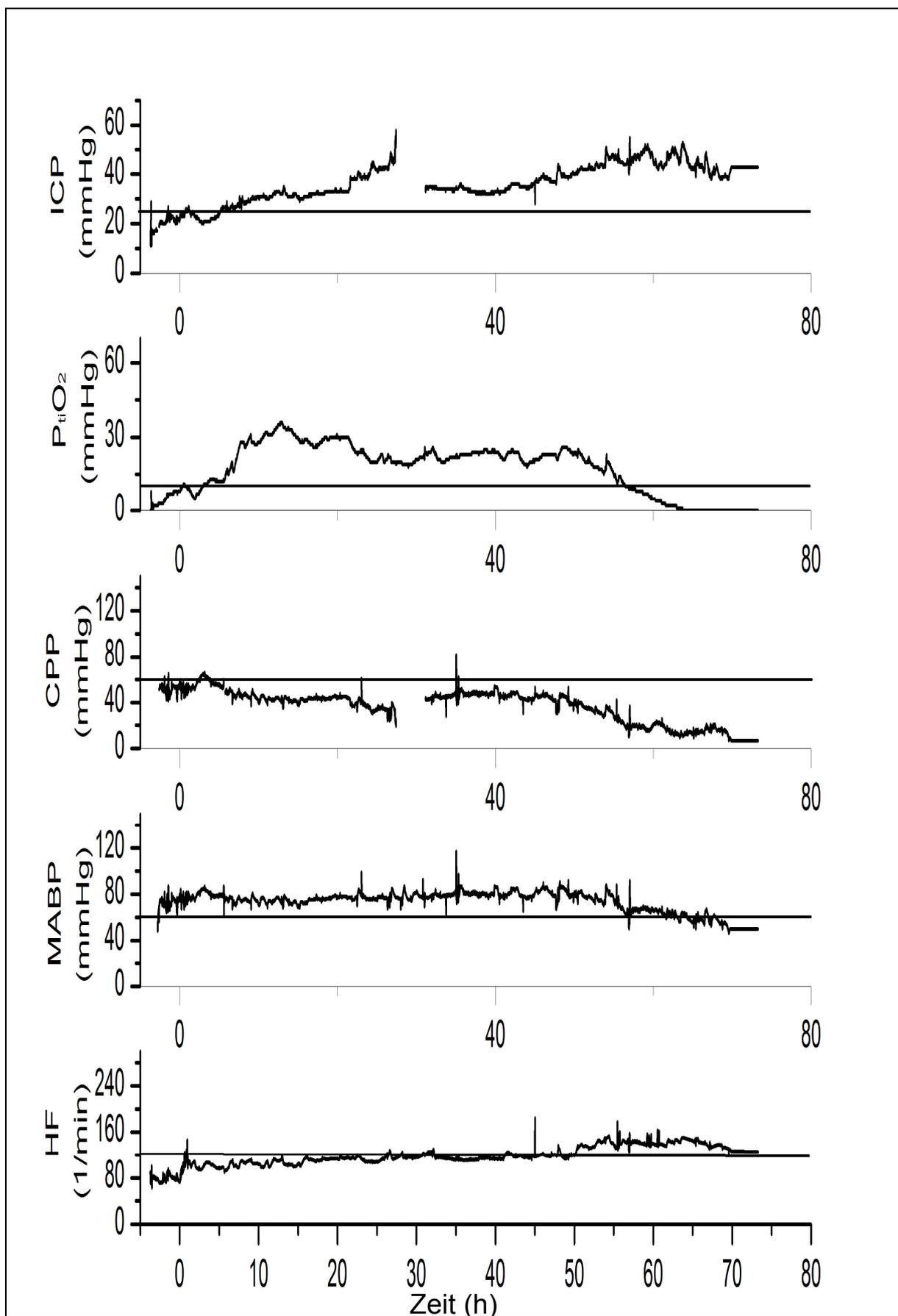


Abb. 59: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 23.

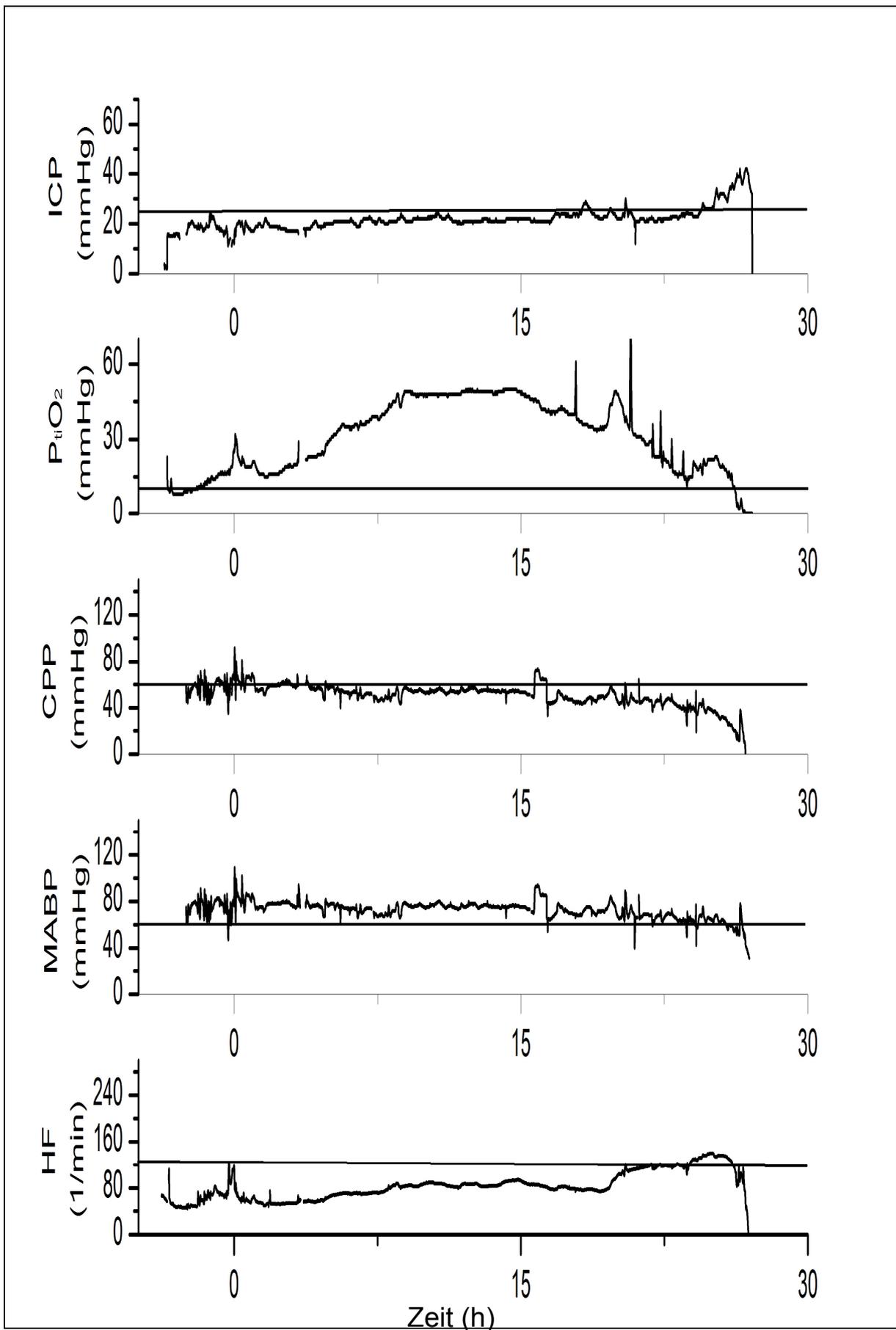


Abb. 60: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{tiO_2}$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 24.

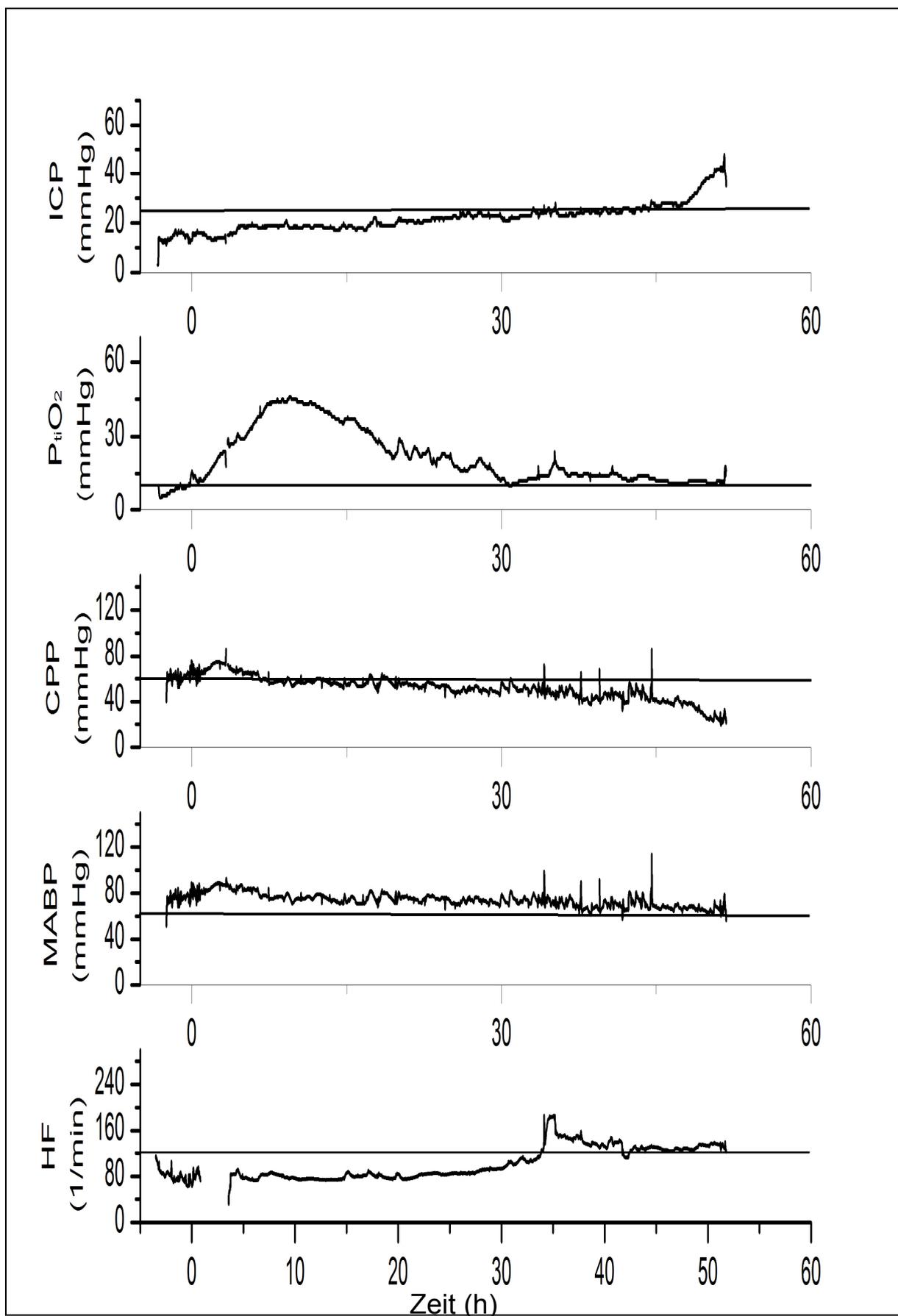


Abb. 61: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 25.

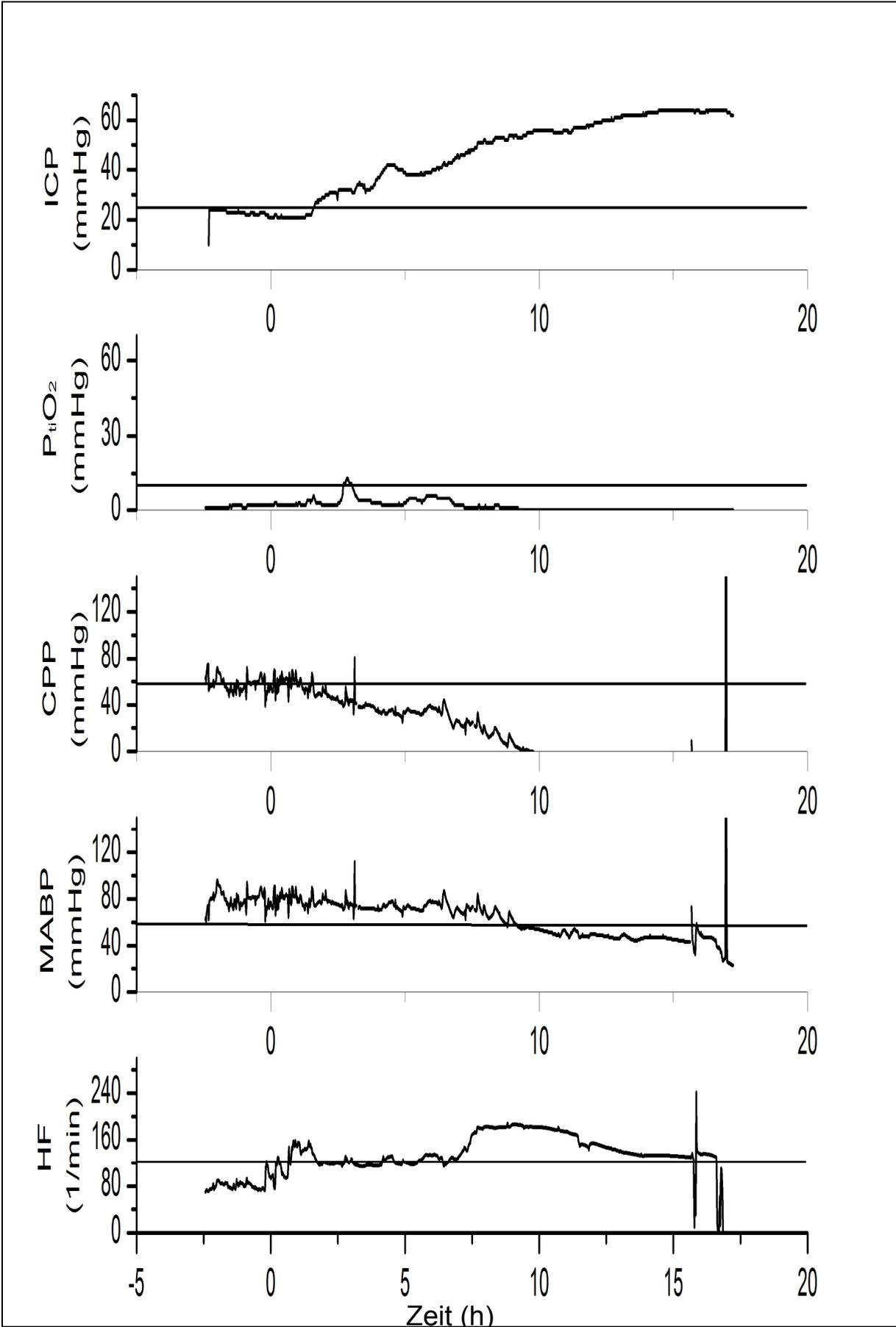


Abb. 62: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>, CPP, MABP und HF bei Schwein 26.

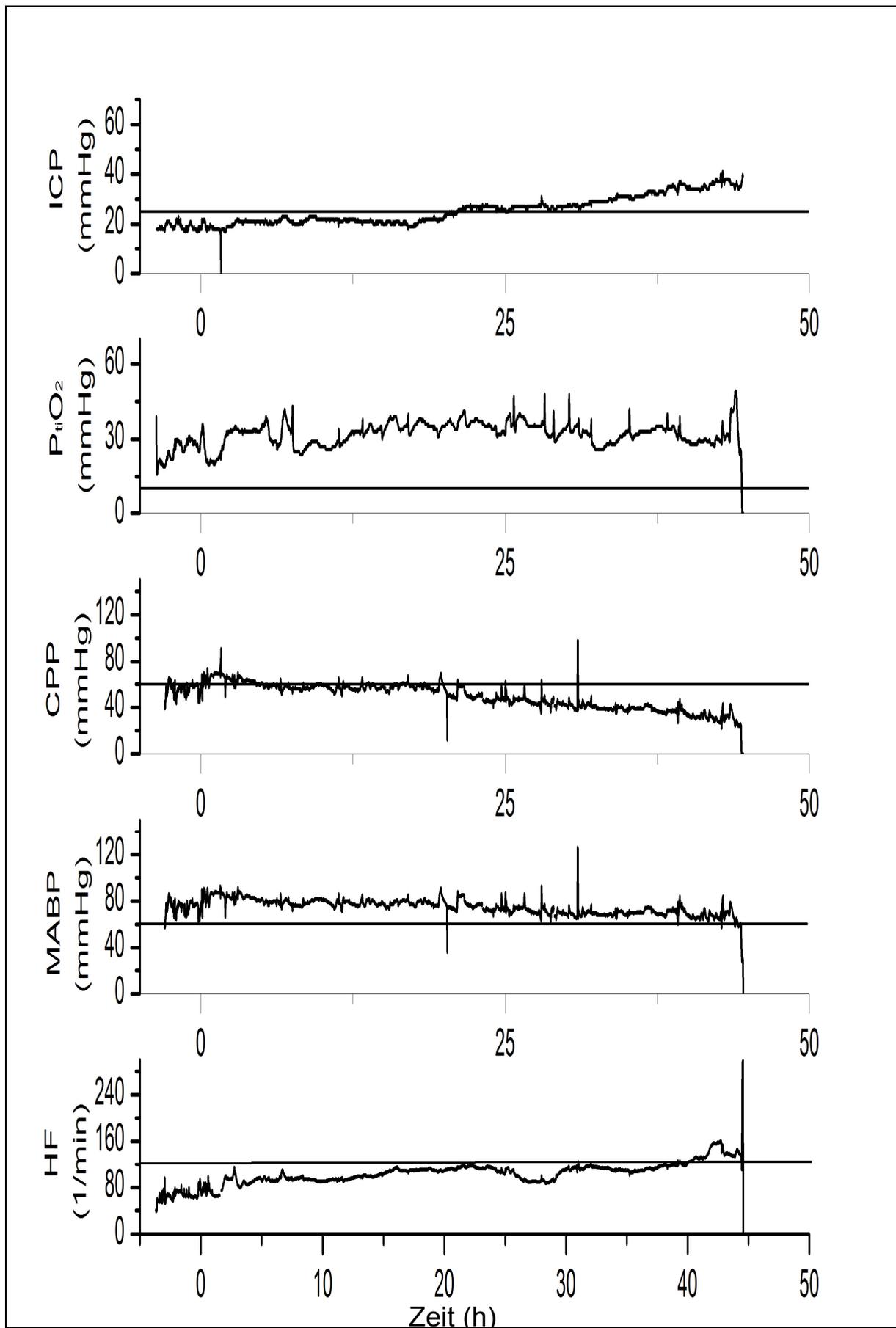


Abb. 63: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 28.

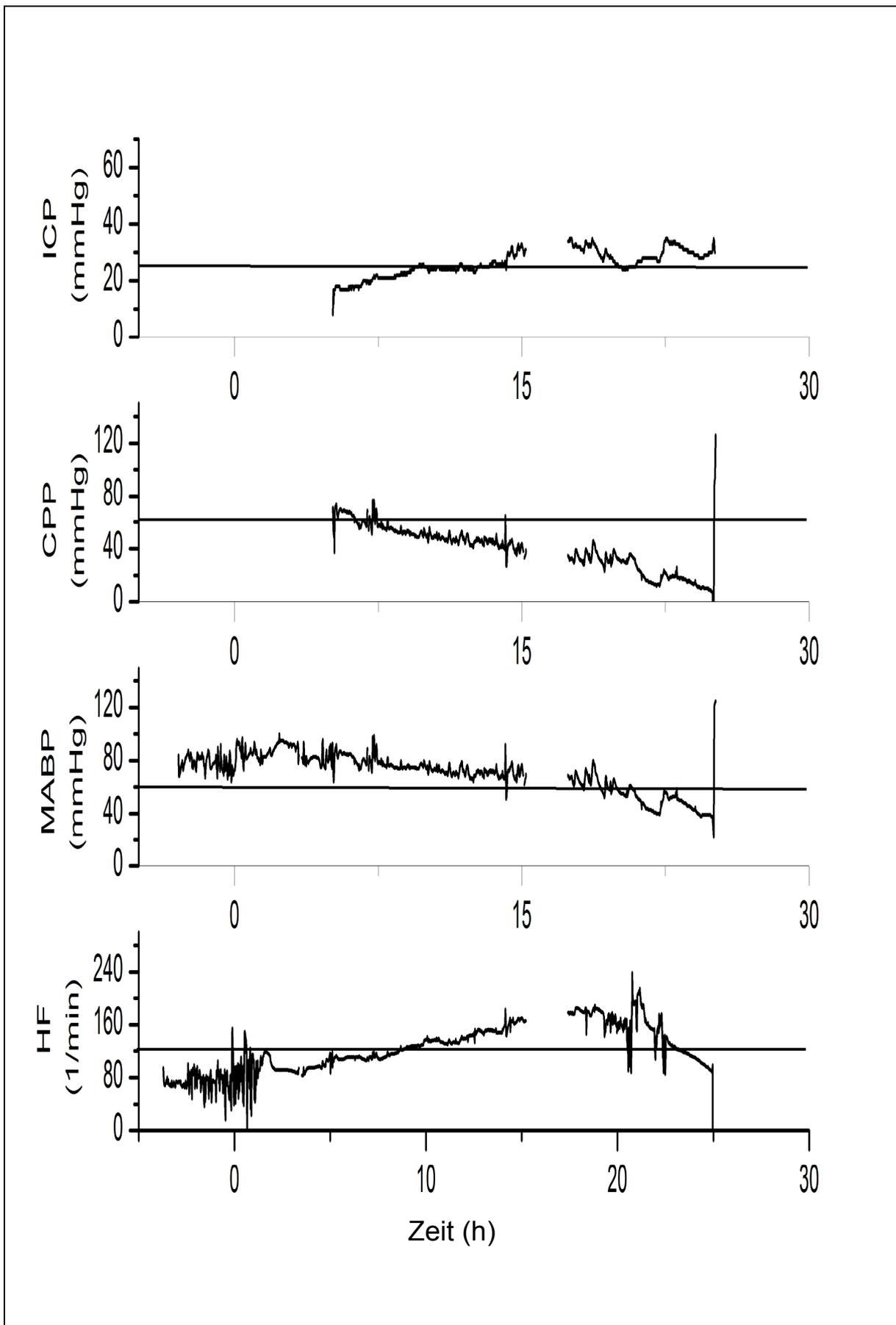


Abb. 64: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, CPP, MABP und HF bei Schwein 31.

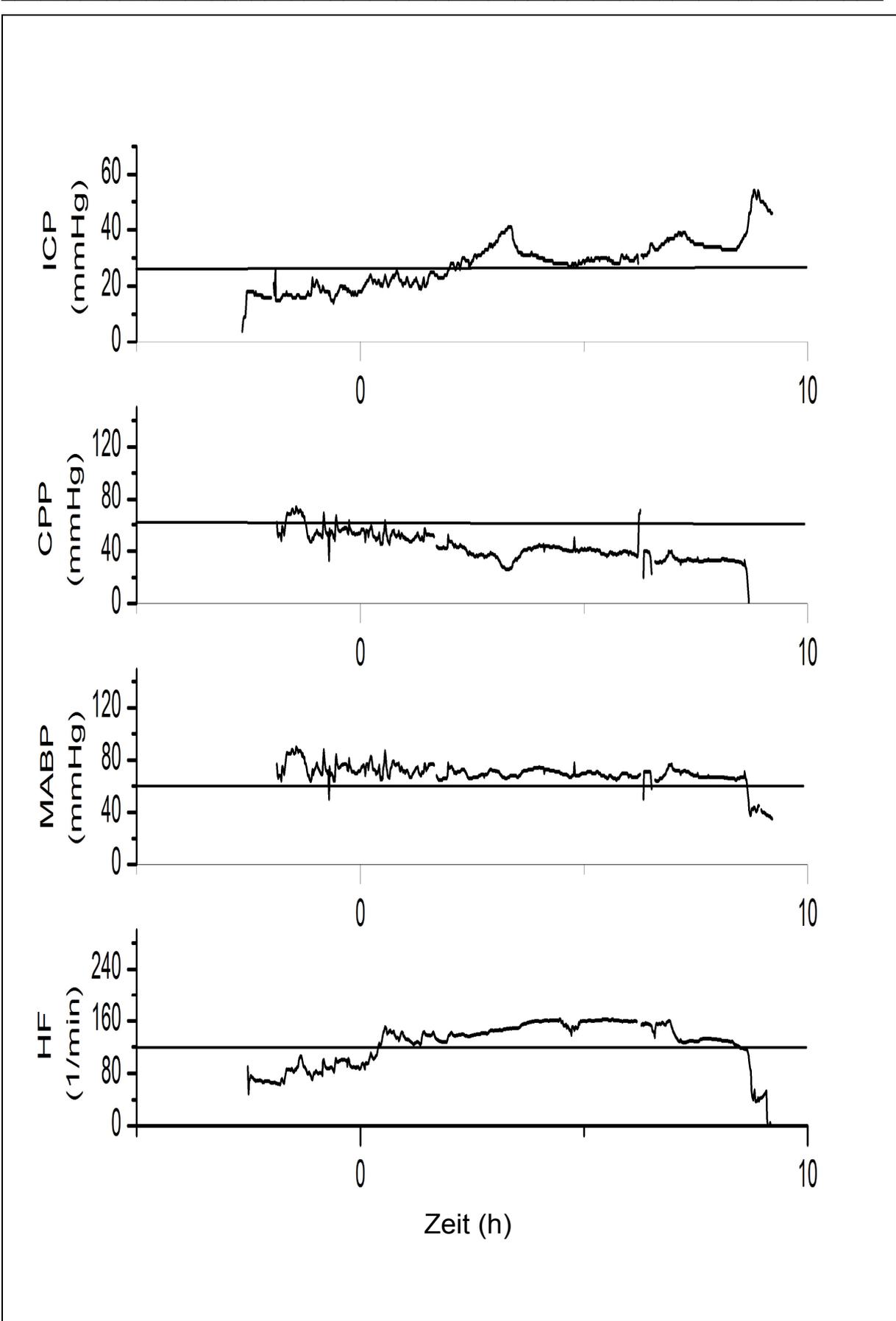


Abb. 65: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, CPP, MABP und HF bei Schwein 32.

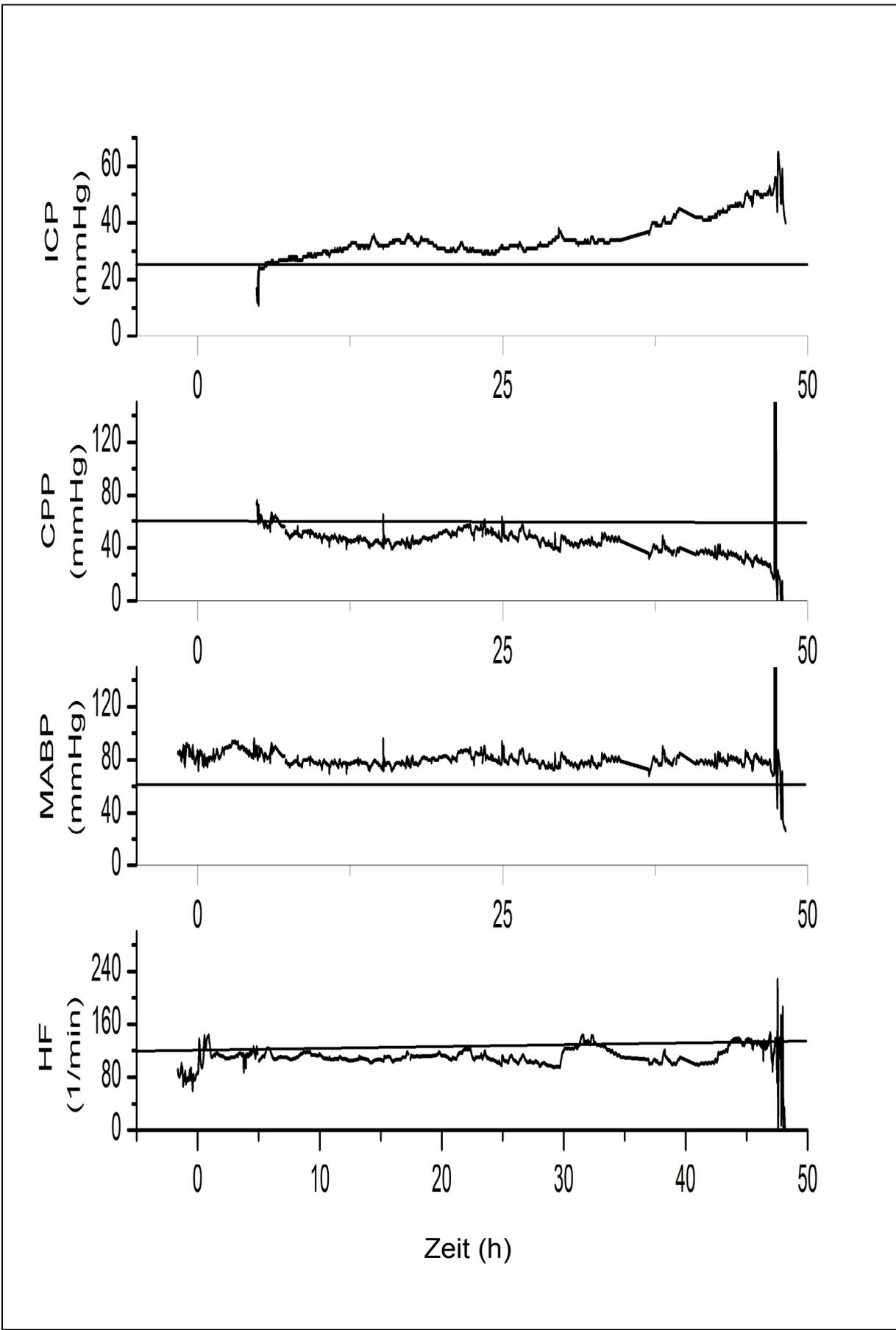


Abb. 66: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, CPP, MABP und HF bei Schwein 33.

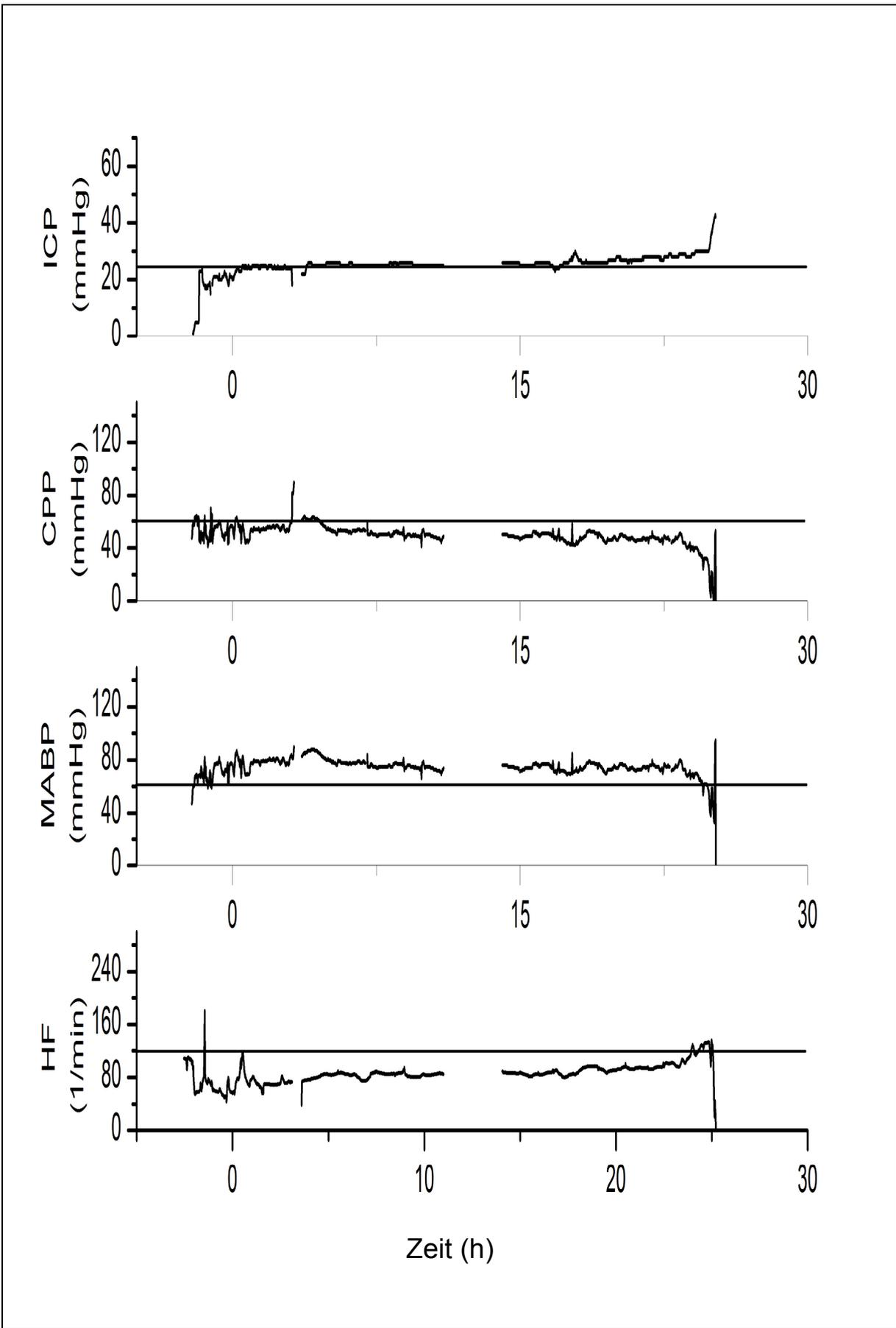


Abb. 67: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, CPP, MABP und HF bei Schwein 34.

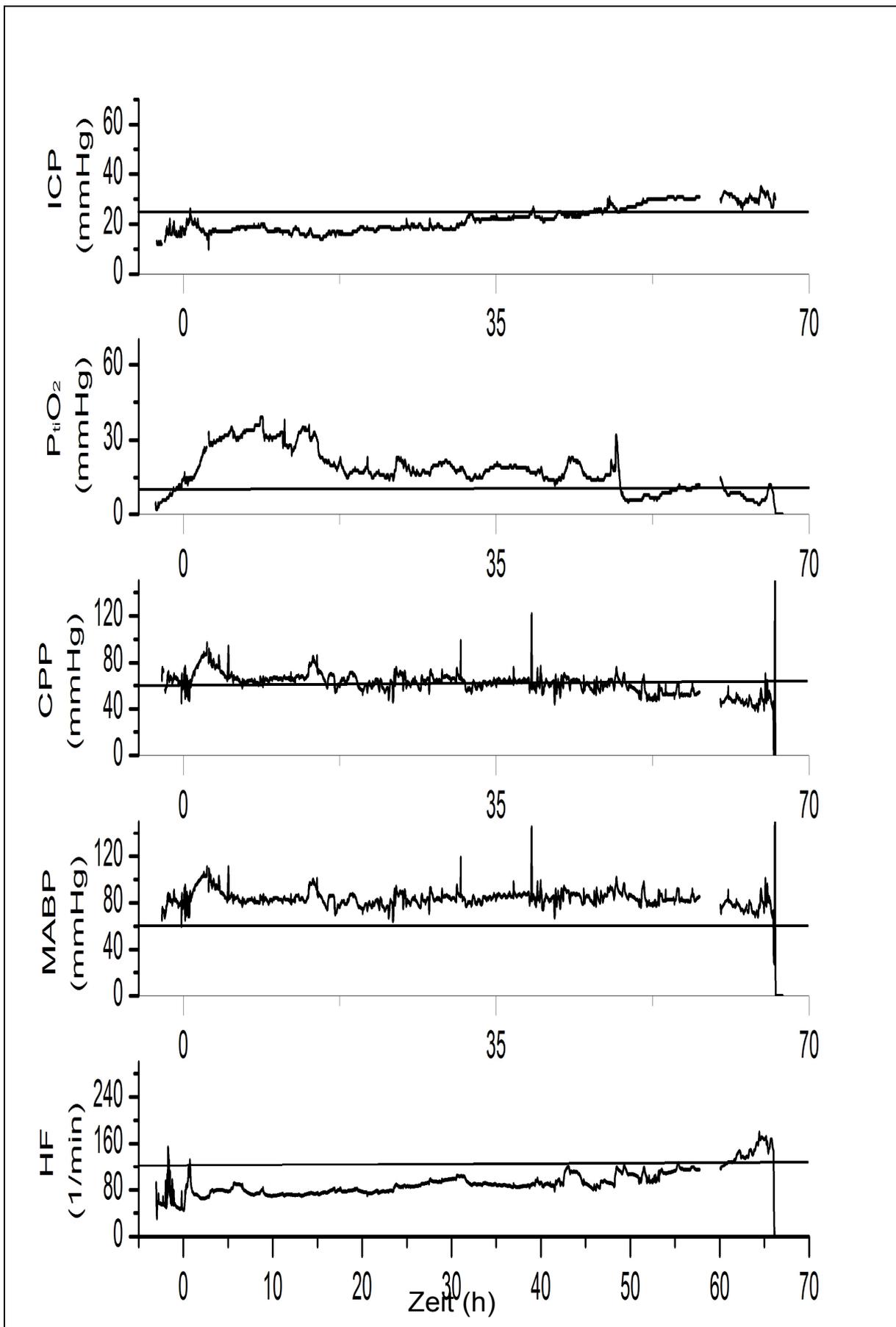


Abb. 68: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, CPP, MABP und HF bei Schwein 36.

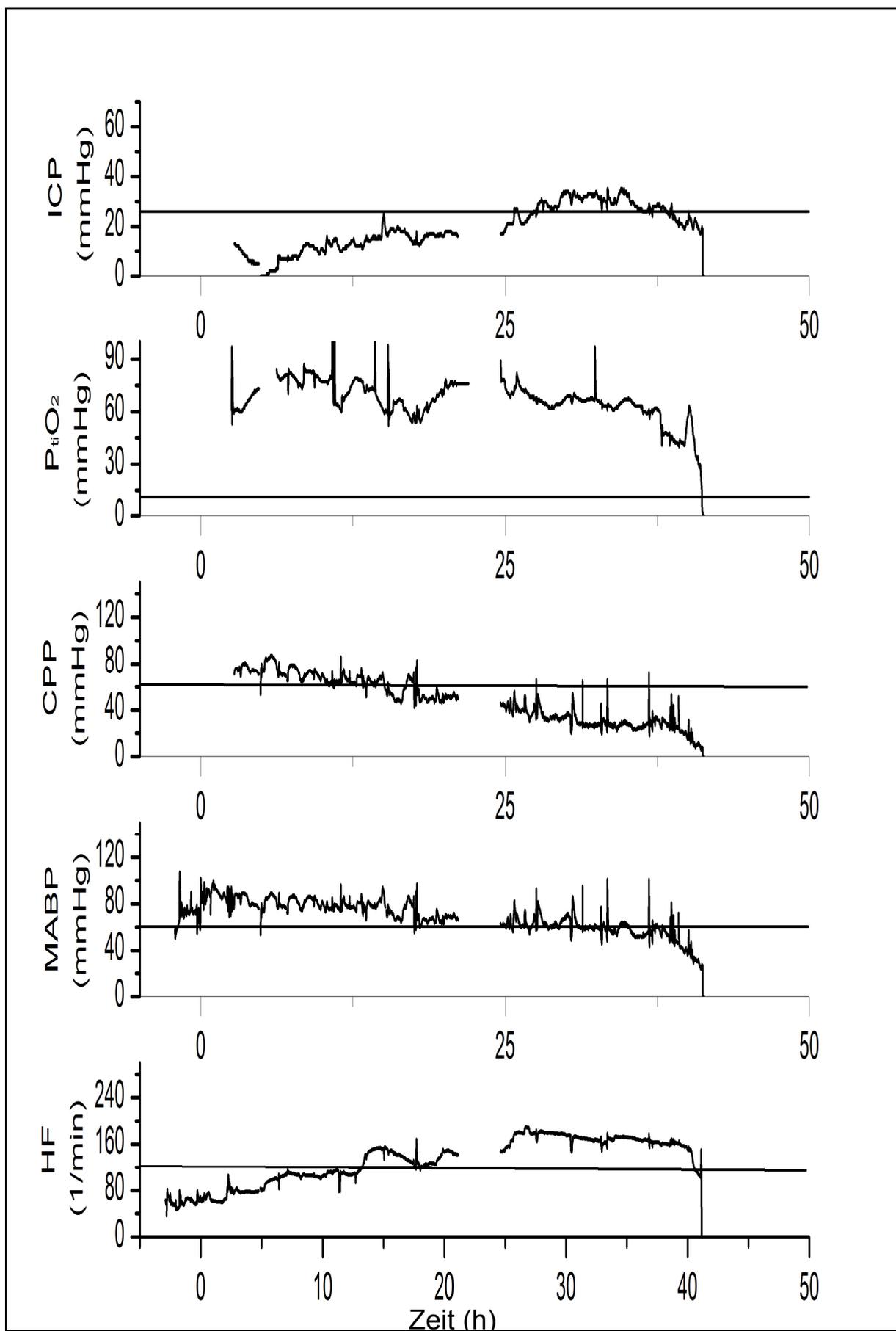


Abb. 69: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP, p<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>, CPP, MABP und HF bei Schwein 37.

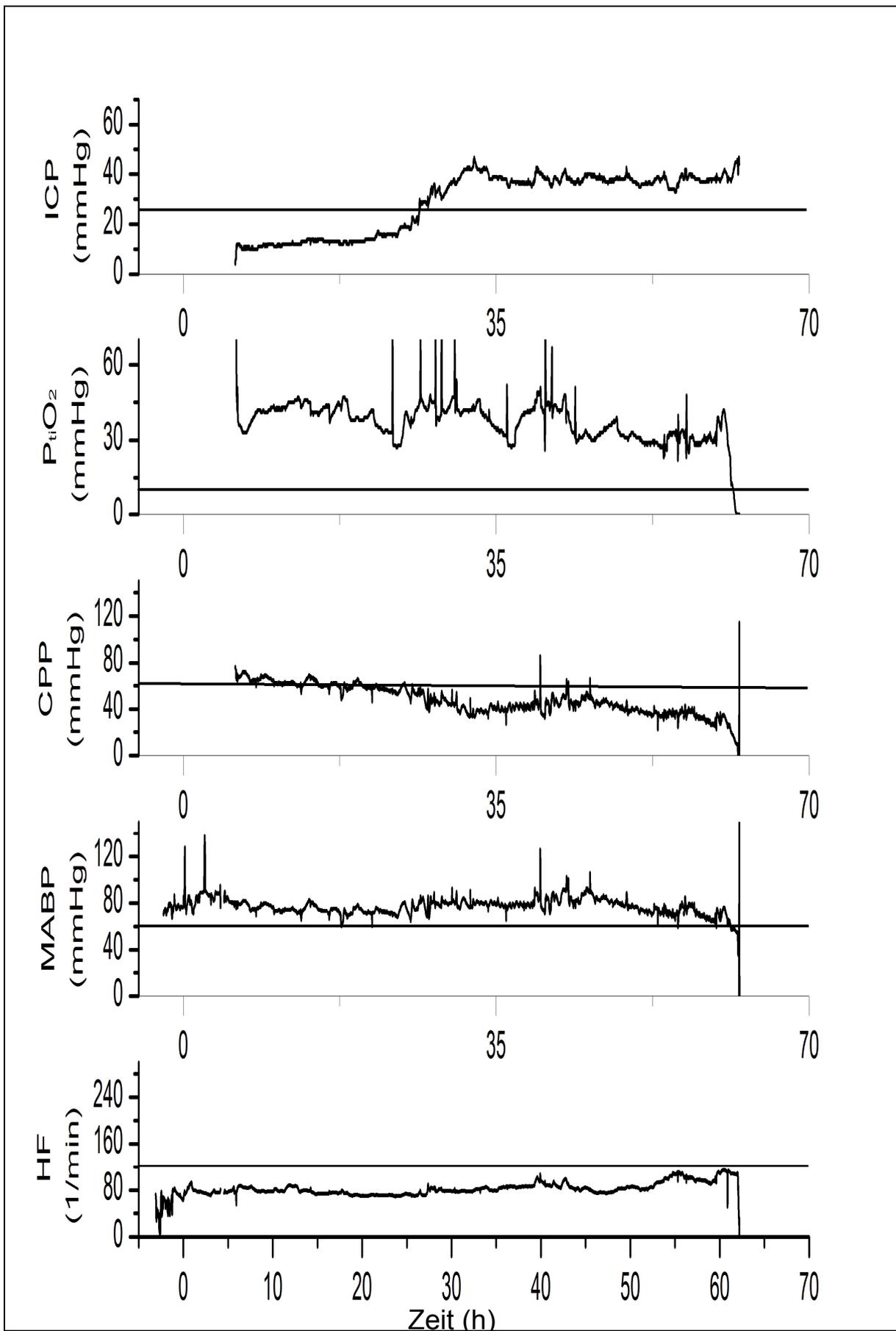


Abb. 70: Eine Übersicht über den Verlauf von ICP,  $p_{ti}O_2$ , CPP, MABP und HF bei Schwein 39.

### 7. Literaturverzeichnis

1. Aggarwal, S., Kramer, D., Yonas, H., Obrist, W., Kang, Y., Martin, M., and Policare, R. (1994)  
Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study  
Hepatology 19, 80 - 87
2. Albeck, M. J., Borgesen, S. E., Gjerris, F., Schmidt, J. F., and Sorensen, P. S. (1991)  
Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects  
J.Neurosurg. 74, 597 - 600
3. Aschoff, A., Krieger, D., Hamman, G. (1991)  
Tutorial Hirndruckmessung  
Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin, Bad Homburg 31.1 – 2.2.1991
4. Aschoff, A., Tronnier, V. (1990)  
Technische Komplikationen und Konstruktionsmängel von externen Liquordrainage-Sets.  
Lastenheft für externe Drainagen.  
Arbeitstagung der Arbeitsgemeinschaft „Intrakranieller Druck, Hirnödeme und Hirndurchblutung“  
der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Bonn, 27.10.1990
5. Basile, A. S. (2002)  
Direct and indirect enhancement of GABAergic neurotransmission by ammonia: implications  
for the pathogenesis of hyperammonemic syndromes  
Neurochem.Int 41, 115 - 122
6. Basile, A. S., Hughes, R. D., Harrison, P. M., Murata, Y., Pannell, L., Jones, E. A., Williams,  
R., and Skolnick, P. (1991)  
Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure  
N.Engl.J Med. 325, 473 - 478
7. Basile, A. S., Saito, K., al-Mardini, H., Record, C. O., Hughes, R. D., Harrison, P., Williams, R.,  
Li, Y., and Heyes, M. P. (1995)  
The relationship between plasma and brain quinolinic acid levels and the severity of hepatic  
encephalopathy  
Gastroenterology 108, 818 - 823
8. Baudouin, S. V., Howdle, P., O'Grady, J. G., and Webster, N. R. (1995)  
Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning  
Thorax 50, 399 - 402
9. Bayliss, M. M. (1902)  
On the local reaction of the arterial wall to changes in intraluminal pressure  
J.Physiol. 28, 220 - 231
10. Bihari, D. J., Gimson, A. E., and Williams, R. (1986)  
Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure  
Semin.Liver Dis. 6, 119 - 128
11. Blei, A. T. (1991)  
Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the  
same problem  
Hepatology JID - 8302946 13, 376 - 379
12. Blei, A. T. and Larsen, F. S. (1999)  
Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure  
J.Hepatol. 31, 771 - 776

## Literaturverzeichnis

---

13. Blitzer, B. L., Waggoner, J. G., Jones, E. A., Gralnick, H. R., Towne, D., Butler, J., Weise, V., Kopin, I. J., Walters, I., Teychenne, P. F., Goodman, D. G., and Berk, P. D. (1978)  
A model of fulminant hepatic failure in the rabbit  
*Gastroenterology* 74, 664 - 671
14. Brennan, J., Tompkins, P., Stevens, F. A., and Carter, L. P. (1998)  
ICP-CBF trauma bolt, laboratory evaluation  
*Acta Neurochir.Suppl (Wien.)* 71:40-1., 40 - 41
15. Brusilow, S. W. (1985)  
Inborn errors of urea synthesis, 140 - 165  
In: Lloyd, J., Scriver, C.: *Genetic and Metabolic Disease in Pediatrics*, Butterworths, London
16. Butterworth, R. F. (2000)  
Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy  
*J.Hepatol.* 32, 171 - 180
17. Chan, K. H., Miller, J. D., Dearden, N. M., Andrews, P. J., and Midgley, S. (1992)  
The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury  
*J.Neurosurg.* 77, 55 - 61
18. Chapman, P. H., Cosman, E. R., and Arnold, M. A. (1990)  
The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study  
*Neurosurgery* 26, 181 - 189
19. Clark, L. C. (1956)  
Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions.  
*Trans Am Soc Artif Int Org* 41 - 45
20. Clemmesen, J. O., Kondrup, J., and Ott, P. (2000)  
Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure  
*Gastroenterology* 118, 1131 - 1139
21. Clemmesen, J. O., Larsen, F. S., Kondrup, J., Hansen, B. A., and Ott, P. (1999)  
Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration  
*Hepatology* 29, 648 - 653
22. Cordoba, J., Alonso, J., Rovira, A., Jacas, C., Sanpedro, F., Castells, L., Vargas, V., Margarit, C., Kulisevsky, J., Esteban, R., and Guardia, J. (2001)  
The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation  
*J Hepatol.* 35, 598 - 604
23. Cordoba, J., Crespin, J., Gottstein, J., and Blei, A. T. (1999)  
Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis  
*Gastroenterology* 116, 686 - 693
24. Crutchfield, J. S., Narayan, R. K., Robertson, C. S., and Michael, L. H. (1990)  
Evaluation of a fiberoptic intracranial pressure monitor  
*J Neurosurg.* 72, 482 - 487
25. de Groot, G. H., Reuvers, C. B., Schalm, S. W., Boks, A. L., Terpstra, O. T., Jeekel, H., ten Kate, F. W., and Bruinvels, J. (1987)  
A reproducible model of acute hepatic failure by transient ischemia in the pig  
*J.Surg.Res.* 42, 92 - 100

## Literaturverzeichnis

---

26. Dings, J., Meixensberger, J., Jager, A., and Roosen, K. (1998)  
Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes  
Neurosurgery JID - 7802914 43, 1082 - 1095
27. Donovan, J. P., Schafer, D. F., Shaw, B. W. Jr, and Sorrell, M. F. (1998)  
Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease  
Lancet, 719 - 721
28. Eddy, V. A., Vitsky, J. L., Rutherford, E. J., and Morris, J. A., Jr. (1995)  
Aggressive use of ICP monitoring is safe and alters patient care  
Am.Surg. 61, 24 - 29
29. Ede, R. J. and Williams, R. W. (1986)  
Hepatic encephalopathy and cerebral edema  
Semin.Liver Dis. 6, 107 - 118
30. Felipo, V. and Butterworth, R. F. (2002)  
Neurobiology of ammonia  
Prog.Neurobiol. 67, 259 - 279
31. Ferenci, P. (1991)  
Pathophysiology of hepatic encephalopathy  
Hepatogastroenterology 38, 371 - 376
32. Francavilla, A., Makowka, L., Polimeno, L., Barone, M., Demetris, J., Prelich, J., Van Thiel, D. H., and Starzl, T. E. (1989)  
A dog model for acetaminophen-induced fulminant hepatic failure  
Gastroenterology 96, 470 - 478
33. Fröscher, W. (1991)  
Neurologie im Repetitorium  
Walter de Gruyter Berlin New-York 1991
34. Fruhauf, N. R., Oldhafer, K. J., Holtje, M., Kaiser, G. M., Fruhauf, J. H., Stavrou, G. A., Bader, A., and Broelsch, C. E. (2004)  
A bioartificial liver support system using primary hepatocytes: a preclinical study in a new porcine hepatectomy model  
Surgery 136, 47 - 56
35. Gambardella, G., d'Avella, D., and Tomasello, F. (1992)  
Monitoring of brain tissue pressure with a fiberoptic device  
Neurosurgery 31, 918 - 921
36. GIGES, B., DEIN, H. L., SBOROV, V. M., SELIGSON, D., and HOWARD, J. M. (1953)  
Experimental hepatic coma  
Surg Gynecol.Obstet. 97, 763 - 768
37. Gilliam, E. E. (1990)  
Intracranial hypertension. Advances in intracranial pressure monitoring  
Crit Care Nurs.Clin.North Am. 2, 21 - 27
38. Gove, C. D., Hughes, R. D., Ede, R. J., and Williams, R. (1997)  
Regional cerebral edema and chloride space in galactosamine-induced liver failure in rats  
Hepatology 25, 295 - 301
39. GUILLAUME, J. and JANNY, P. (1951)  
[Continuous intracranial manometry; physiopathologic and clinical significance of the method]  
Presse Med. 59, 953 - 955

## Literaturverzeichnis

---

40. Guyot, L. L., Dowling, C., Diaz, F. G., and Michael, D. B. (1998)  
Cerebral monitoring devices: analysis of complications  
*Acta Neurochir. Suppl (Wien.)* 71, 47 - 49
41. Haitzma, I. K. and Maas, A. I. (2002)  
Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension  
*Curr. Opin. Crit Care* 8, 115 - 120
42. Haussinger, D. (1998)  
Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy  
*Digestion* 59 Suppl 2, 25 - 27
43. Haussinger, D., Kircheis, G., Fischer, R., Schliess, F., and vom, Dahl S. (2000)  
Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?  
*J Hepatol*, 1035 - 1038
44. Hayashi, M., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., Ishii, H., and Hirose, S. (1991)  
Plateau-wave phenomenon (I). Correlation between the appearance of plateau waves and CSF circulation in patients with intracranial hypertension  
*Brain* 114, 2681 - 2691
45. Hemphill, J. C., Knudson, M. M., Derugin, N., Morabito, D., and Manley, G. T. (2001)  
Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen  
*Neurosurgery JID*, 377 - 383
46. Henrion, J., Colin, L., Schmitz, A., Schapira, M., and Heller, F. R. (1993)  
Ischemic hepatitis in cirrhosis. Rare but lethal  
*J. Clin. Gastroenterol.* 16, 35 - 39
47. Hoofnagle, J. H., Carithers, R. L., Jr., Shapiro, C., and Ascher, N. (1995)  
Fulminant hepatic failure: summary of a workshop  
*Hepatology* 21, 240 - 252
48. Jalan, R., Dabos, K., Redhead, D. N., Lee, A., and Hayes, P. C. (1997)  
Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage  
*J Hepatol.* 27, 928 - 933
49. Kamohara, Y., Fujioka, H., Eguchi, S., Kawashita, Y., Furui, J., and Kanematsu, T. (2000)  
Comparative study of bioartificial liver support and plasma exchange for treatment of pigs with fulminant hepatic failure  
*Artif. Organs* 24, 265 - 270
50. Karaki, H. (1989)  
Ca<sup>2+</sup> localization and sensitivity in vascular smooth muscle  
*Trends Pharmacol. Sci.* 10, 320 - 325
51. Kato, M., Hughes, R. D., Keays, R. T., and Williams, R. (1992)  
Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure  
*Hepatology*, 1060 - 1066
52. Khalili, T. M., Navarro, A., Ting, P., Kamohara, Y., Arkadopoulos, N., Solomon, B. A., Demetriou, A. A., and Rozga, J. (2001)  
Bioartificial liver treatment prolongs survival and lowers intracranial pressure in pigs with fulminant hepatic failure  
*Artif. Organs* 25, 566 - 570

## Literaturverzeichnis

---

53. Kiening, K. L., Hartl, R., Unterberg, A. W., Schneider, G. H., Bardt, T., and Lanksch, W. R. (1997)  
Brain tissue pO<sub>2</sub>-monitoring in comatose patients: implications for therapy  
Neurol.Res 19, 233 - 240
54. Kodakar, S. K., Gopal, P. B., and Wendon, J. A. (2001)  
Hyperglycemia is associated with intracranial hypertension in patients with acute liver failure  
Liver Transpl JID - 100909185 7,
55. Kostopanagiotou, G., Routsis, C., Smyrniotis, V., Lekka, M. E., Kitsioulis, E., Arkadopoulos, N., and Nakos, G. (2003)  
Alterations in bronchoalveolar lavage fluid during ischemia-induced acute hepatic failure in the pig  
Hepatology 37, 1130 - 1138
56. Krowka, M. J. and Cortese, D. A. (1989)  
Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation  
Clin.Chest Med. 10, 593 - 616
57. Lam, A. M., Winn, H. R., Cullen, B. F., and Sundling, N. (1991)  
Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury  
J Neurosurg. 75, 545 - 551
58. Larsen, F. S., Ejlersen, E., Clemmesen, J. O., Kirkegaard, P., and Hansen, B. A. (1996)  
Preservation of cerebral oxidative metabolism in fulminant hepatic failure: an autoregulation study  
Liver Transpl.Surg. 2, 348 - 353
59. Larsen, F. S., Ejlersen, E., Hansen, B. A., Knudsen, G. M., Tygstrup, N., and Secher, N. H. (1995)  
Functional loss of cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure  
J.Hepatol. 23, 212 - 217
60. Larsen, F. S., Moller, K., and Strauss, G. (2001)  
Specific cerebral efflux of potassium in patients with fulminant hepatic failure  
Liver Transpl. 7
61. Lee, W. M. (1993)  
Acute liver failure  
N.Engl.J.Med. 329, 1862 - 1872
62. Lidofsky, S. D. (1993)  
Liver transplantation for fulminant hepatic failure  
Gastroenterol.Clin.North Am. 22, 257 - 269
63. Low, P. A., Novak, V., Spies, J. M., Novak, P., and Petty, G. W. (1999)  
Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)  
Am.J.Med.Sci. 317, 124 - 133
64. LUNDBERG, N. (1960)  
Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice  
Acta Psychiatr.Scand. 36, 1 - 193
65. Maas, A. I., Fleckenstein, W., de Jong, D. A., and et al. (1989)  
Continuous recording of oxygen pressure in the cerebrospinal fluid of cat, dog and man  
211 -224  
In: Grote, J., Witzleb, E.: Durchblutungsregulation und Atemgaswechsel, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York

## Literaturverzeichnis

---

66. Maas, A. I., Fleckenstein, W., de Jong, D. A., 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 - 57
67. Madl, C., Kramer, L., Gendo, A., and et al. (2000)  
Prognostic accuracy of sensory evoked potential (SEP) and arterial ammonia in predicting development of cerebral edema and death by cerebral herniation in patients with fulminant hepatic failure (FHF)  
*Gastroenterology* 118, 1007
68. Mas, A. and Rodes, J. (1997)  
Fulminant hepatic failure  
*Lancet* 349, 1081 - 1085
69. McManus, M. L., Churchwell, K. B., and Strange, K. (1995)  
Regulation of cell volume in health and disease  
*N.Engl.J.Med.* 333, 1260 - 1266
70. McQuillan, K. A. (1991)  
Intracranial pressure monitoring: technical imperatives  
*AACN.Clin.Issues Crit Care Nurs.* 2, 623 - 638
71. Menzel, M., Rieger, A., Roth, S., Soukup, J., Furka, I., Miko, I., Molnar, P., Peuse, C., Hennig, C., and Radke, J. (1998)  
Comparison between continuous brain tissue pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, and temperature and simultaneous cerebrovenous measurement using a multisensor probe in a porcine intracranial pressure model  
*J.Neurotrauma* 15, 265 - 276
72. Menzel, M., Rieger, A., Roth, S., Soukup, J., Peuse, C., Hennig, C., Molnar, P., Furka, I., and Radke, J. (1998)  
Simultaneous continuous measurement of pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH and temperature in brain tissue and sagittal sinus in a porcine model  
*Acta Neurochir.Suppl (Wien.)* 71, 183 - 185
73. Michalak, A. and Butterworth, R. F. (1997)  
Ornithine transcarbamylase deficiency: pathogenesis of the cerebral disorder and new prospects for therapy  
*Metab Brain Dis.* 12, 171 - 182
74. Miller, D. J., Hickman, R., Fratter, R., Terblanche, J., and Saunders, S. J. (1976)  
An animal model of fulminant hepatic failure: a feasibility study  
*Gastroenterology* 71, 109 - 113
75. Miller, J. D., Stanek, A., and Langfitt, T. W. (1972)  
Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension  
*Prog.Brain Res.* 35, 411 - 432
76. Miyazaki, M., Makowka, L., Falk, R. E., Falk, J. A., McDonell, M., and Venturi, D. (1983)  
Protection of thermochemotherapeutic-induced lethal acute hepatic necrosis in the rat by 16,16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>  
*J Surg Res* 34, 415 - 426
77. Mizoguchi, Y., Tsutsui, H., Miyajima, K., Sakagami, Y., Seki, S., Kobayashi, K., Yamamoto, S., and Morisawa, S. (1987)  
The protective effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in an experimental massive hepatic cell necrosis model  
*Hepatology* 7, 1184 - 1188

78. Morgalla, M. H., Mettenleiter, H., Bitzer, M., Fretschner, R., and Grote, E. H. (1999)  
ICP measurement control: laboratory test of 7 types of intracranial pressure transducers  
J Med.Eng Technol. 23, 144 - 151
79. Morgalla, M. H., Mettenleiter, H., and Katzenberger, T. (1999)  
ICP measurement accuracy: the effect of temperature drift. Design of a laboratory test for  
assessment of ICP transducers  
J Med.Eng Technol. 23, 10 - 14
80. Mori, W., Aoki, N., and Shiga, J. (1981)  
Acute hepatic cell necrosis experimentally produced by viral agents in rabbits  
Am J Pathol. 103, 31 - 38
81. Morita, Y., Hardebo, J. E., and Bouskela, E. (1995)  
Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on  
autoregulation and spontaneous vasomotion  
Acta Physiol Scand. 154, 121 - 130
82. Mullen, K. D., Schafer, D. F., Maynard, T. F., De Knecht, R., Jones, D. B., Roessle, M., and  
Jones, E. A. (1986)  
Galactosamine induced fulminant hepatic failure in the rat may be an unsuitable model for  
acute hepatic encephalopathy: A comparison with the rabbit model.  
Gastroenterology, 1750
83. Munch, E., Weigel, R., Schmiedek, P., and Schurer, L. (1998)  
The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics  
and complications  
Acta Neurochir.(Wien.) 140, 1113 - 1119
84. Naka, S., Takeshita, K., Yamamoto, T., Tani, T., and Kodama, M. (1999)  
Bioartificial liver support system using porcine hepatocytes entrapped in a three-dimensional  
hollow fiber module with collagen gel: An evaluation in the swine acute liver failure model  
Artif.Organs 23, 822 - 828
85. Nakakimura, K., Fleischer, J. E., Drummond, J. C., Scheller, M. S., Zornow, M. H., Grafe, M.  
R., and Shapiro, H. M. (1990)  
Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats  
Anesthesiology 72, 1005 - 1011
86. Nemes, C. and Niemer, M. (1992)  
Schädel-Hirn-Trauma, 1408 - 1484  
In: Niemer, M., Nemes, C., Lundsgaard-Hansen, P., Blauhut, B.: Datenbuch der  
Intensivmedizin, 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, 1992
87. Newell, D. W., Aaslid, R., Stooss, R., and Reulen, H. J. (1992)  
The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves  
J Neurosurg. 76, 415 - 421
88. Norenberg, M. D. (1998)  
Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy  
Metab Brain Dis. 13, 319 - 335
89. Norenberg, M. D. and Bender, A. S. (1994)  
Astrocyte swelling in liver failure: role of glutamine and benzodiazepines  
Acta Neurochir.Suppl (Wien.) 60:24-7., 24 - 27
90. O'Grady, J. G. (1997)  
Paracetamol hepatotoxicity: how to prevent  
J.R.Soc.Med. 90, 368 - 370

## Literaturverzeichnis

---

91. O'Grady, J. G., Alexander, G. J., Hayllar, K. M., and Williams, R. (1989)  
Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure  
*Gastroenterology* 97, 439 - 445
92. O'Grady, J. G., Portmann, B., and Williams, R. (1993)  
Fulminant hepatic failure  
In: Schiff, L., Schiff, R.: *Diseases of the Liver* JB Lippincott, Philadelphia 1993
93. O'Grady, J. G., Schalm, S. W., and Williams, R. (1993)  
Acute liver failure: redefining the syndromes  
*Lancet* 342, 273 - 275
94. Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schiodt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H., McCashland, T. M., Shakil, A. O., Hay, J. E., Hynan, L., Crippin, J. S., Blei, A. T., Samuel, G., Reisch, J., and Lee, W. M. (2002)  
Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States  
*Ann.Intern.Med.* 137, 947 - 954
95. Ostrup, R. C., Luerssen, T. G., Marshall, L. F., and Zornow, M. H. (1987)  
Continuous monitoring of intracranial pressure with a miniaturized fiberoptic device  
*J Neurosurg.* 67, 206 - 209
96. Pfenninger, E. G., Reith, A., Breitig, D., Grunert, A., and Ahnefeld, F. W. (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, 774 - 779
97. Piek, J. (1991)  
*Neurochirurgische Intensivmedizin* 23 – 37, 59 – 72, 120 - 167  
1. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-San Francisco, 1991
98. Powers, W. J., Grubb, R. L., Jr., Darriet, D., and Raichle, M. E. (1985)  
Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans  
*J Cereb.Blood Flow Metab* 5, 600 - 608
99. Price, D. J., Hille, van P. T., and Mason, J. (1989)  
Evaluation of a fiber-optic system for monitoring of intracranial pressure 52 -54  
In: Hoff, J.T., Betz, A.L.: *Intracranial Pressure* 7, 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-Wien, 1989
100. Record, C. O., Buxton, B., Chase, R. A., Curzon, G., Murray-Lyon, I. M., and Williams, R. (1976)  
Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy  
*Eur.J Clin.Invest* 6, 387 - 394
101. Rifai, K. and Bahr, M. J. (2003)  
[Acute liver failure]  
*Internist (Berl)* 44, 585 - 588
102. Rosner, M. J. and Becker, D. P. (1984)  
Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model  
*J.Neurosurg.* 60, 312 - 324
103. Rossi, S., Longhi, L., Balestreri, M., Spagnoli, D., deLeo, A., and Stocchetti, N. (2000)  
Brain oxygen tension during hyperoxia in a swine model of cerebral ischaemia  
*Acta Neurochir Suppl*, 243 - 245

## Literaturverzeichnis

---

104. Schellinger, P. D., Hartmann, M. K., Klingmann, Ch, and Meinck, H. M. (2003)  
[Hepatic encephalopathy]  
Nervenarzt 74, 1078 - 1087
105. Schickner, D. J. and Young, R. F. (1992)  
Intracranial pressure monitoring: fiberoptic monitor compared with the ventricular catheter  
Surg Neurol. 37, 251 - 254
106. Schirmer, M. (1994)  
Neurochirurgie: eine Einführung, 231 – 234, 313 - 326  
8. Auflage, Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Baltimore-Wien, 1994
107. Sheil, A. G., Sun, J., Wang, L., Rao, N., Mears, D. C., Wang, C., Woodman, K., Johnston, B.,  
and Watson, J. (2000)  
A biodialysis system for liver support tested in a porcine hepatic failure model  
Aust.N.Z.J.Surg. 70, 127 - 131
108. Sugimoto, H., Koehler, R. C., Wilson, D. A., Brusilow, S. W., and Traystman, R. J. (1997)  
Methionine sulfoximine, a glutamine synthetase inhibitor, attenuates increased extracellular  
potassium activity during acute hyperammonemia  
J.Cereb.Blood Flow Metab 17, 44 - 49
109. Teasdale, G. and Jennett, B. (1974)  
Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale  
Lancet 2, 81 - 84
110. Terblanche, J. and Hickman, R. (1991)  
Animal models of fulminant hepatic failure  
Dig.Dis.Sci. 36, 770 - 774
111. Therrien, G., Giguere, J. F., and Butterworth, R. F. (1991)  
Increased cerebrospinal fluid lactate reflects deterioration of neurological status in  
experimental portal-systemic encephalopathy  
Metab Brain Dis. 6, 225 - 231
112. Tofteng, F., Jorgensen, L., Hansen, B. A., Ott, P., Kondrup, J., and Larsen, F. S. (2002)  
Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure  
Hepatology 36, 1333 - 1340
113. Traber, P. G., Dal Canto, M., Ganger, D. R., and Blei, A. T. (1987)  
Electron microscopic evaluation of brain edema in rabbits with galactosamine-induced  
fulminant hepatic failure: ultrastructure and integrity of the blood-brain barrier  
Hepatology 7, 1272 - 1277
114. Trewby, P. N., Warren, R., Contini, S., Crosbie, W. A., Wilkinson, S. P., Laws, J. W., and  
Williams, R. (1978)  
Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure  
Gastroenterology 74, 859 - 865
115. Trey, C. (1972)  
The fulminant hepatic failure surveillance study. Brief review of the effects of presumed  
etiology and age of survival  
Can.Med.Assoc.J. 106, Suppl – 7, 525 - 527
116. Trey, C. and Davidson, C. S. (1970)  
The management of fulminant hepatic failure  
Prog.Liver Dis. 3, 282 - 298

## Literaturverzeichnis

---

117. Valadka, A. B., Gopinath, S. P., Contant, C. F., Uzura, M., and Robertson, C. S. (1998)  
Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury  
*Crit Care Med*, 1576 - 1581
118. van den Brink, W. A., Haitsma, I. K., Avezaat, C. J., Houtsmuller, A. B., Kros, J. M., and Maas, A. I. (1998)  
Brain parenchyma/pO<sub>2</sub> catheter interface: a histopathological study in the rat  
*J.Neurotrauma* 15, 813 - 824
119. van den Brink, W. A., van Santbrink, H., Steyerberg, E. W., Avezaat, C. J., Suazo, J. A., Hogesteegeer, C., Jansen, W. J., Kloos, L. M., Vermeulen, J., and Maas, A. I. (2000)  
Brain oxygen tension in severe head injury  
*Neurosurgery* 46, 868 - 876
120. van Hulst, R. A., Hasan, D., and Lachmann, B. (2002)  
Intracranial pressure, brain PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, and pH during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs  
*Intensive Care Med.* 28, 68 - 73
121. van Leenhoff, J. A., Hickman, R., Saunders, S. J., and Terblanche, J. (1974)  
Massive liver cell necrosis induced in the pig with carbon tetrachloride  
*S.Afr.Med.J* 48, 1201 - 1204
122. van Santbrink, H., Maas, A. I., and Avezaat, C. J. (1996)  
Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury  
*Neurosurgery* 38, 21 - 31
123. Vaquero, J., Oliver, D., Hassanein, T., and et al. (2003)  
Evaluation of mental state in a clinical trial of MARS for patients with acute hepatic encephalopathy: comparison of two scales, 55 – 69  
In: Chamuleau, R., Jones, A., Meijers, A.: *Encephalopathy and Nitrogen Metabolism in Liver Failure*, Kluwer Academic Publishers, Amsterdam 2003
124. Venkatasubramanian, P. N., Tom, B., Blei, A. T., and Wyrwicz, A. M. (2001)  
Monitoring of brain water by chemical shift imaging during ammonia-induced brain swelling in rats after portacaval anastomosis  
*Artif Organs* 25, 551 - 557
125. Wahl, M. and Schilling, L. (1993)  
Regulation of cerebral blood flow--a brief review  
*Acta Neurochir.Suppl (Wien.)* 59, 3 - 10
126. Walter, B., Bauer, R., Krug, A., Derfuss, T., Traichel, F., and Sommer, N. (2002)  
Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain  
*Acta Neurochir.Suppl* 81, 197 - 199
127. Walter, M., Kiefer, M., Leonhardt, S., Steudel, W. I., and Isermann, R. (2002)  
Online analysis of intracranial pressure waves  
*Acta Neurochir.Suppl* 81, 161 - 162
128. Weinstabl, C., Richling, B., Plainer, B., Czech, T., and Spiss, C. K. (1992)  
Comparative analysis between epidural (Gaeltec) and subdural (Camino) intracranial pressure probes  
*J.Clin.Monit.* 8, 116 - 120
129. Wendon, J. A., Harrison, P. M., Keays, R., and Williams, R. (1994)  
Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure  
*Hepatology* 19, 1407 - 1413

## Literaturverzeichnis

---

130. White, H. M (1996)  
Evaluation and management of liver failure  
In: Rippe, J.M.: Intensive Care Medicine, 3.Auflage, Little Brown, Boston
131. Wijdicks, E. F., Plevak, D. J., Rakela, J., and Wiesner, R. H. (1995)  
Clinical and radiologic features of cerebral edema in fulminant hepatic failure  
Mayo Clin.Proc. 70, 119 - 124
132. Wilkins, R. S. (1996)  
Aus: Neurosurgery, 347  
2. Auflage, Mc Graw-Hill, New York 1996
133. Yablon, J. S., Lantner, H. J., McCormack, T. M., Nair, S., Barker, E., and Black, P. (1993)  
Clinical experience with a fiberoptic intracranial pressure monitor  
J Clin.Monit. 9, 171 - 175
134. Ytrebo, L. M., Nedredal, G. I., Langbakk, B., and Revhaug, A. (2002)  
An experimental large animal model for the assessment of bioartificial liver support systems in fulminant hepatic failure  
Scand.J.Gastroenterol. 37, 1077 - 1088
135. Zauner, A., Bullock, R., Di, X., and Young, H. F. (1995)  
Brain oxygen, CO<sub>2</sub>, pH, and temperature monitoring: evaluation in the feline brain  
Neurosurgery 37, 1168 - 1176

### 8. Danksagung

An dieser Stelle gilt Herrn Professor Dr. M. Tatagiba mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas.

Mein spezieller Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. M.H.Morgalla für das Ermöglichen und Leiten dieser Arbeit. Sein Interesse an diesem Projekt und sein Engagement haben das Gelingen erst ermöglicht. Für Fragen stand er mir trotz in Anspruch nehmender klinischer Tätigkeit jederzeit zur Verfügung.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitgliedern des Forschungsprojekts in der Alten HNO für ihre freundschaftliche Unterstützung bedanken. Insbesondere gilt mein Dank meinem Bruder, Dr. Martin Schenk, für die geduldige Beantwortung meiner Fragen, seinen wissenschaftlichen Rat und die Unterstützung bei der Bearbeitung der Rohdaten.

Meiner Familie bin ich dankbar für die vielseitige Unterstützung die mir über den gesamten Zeitraum des Studiums den Rücken frei gehalten hat.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Thomas Schenk
Geburtsdatum	28. Juli 1978
Geburtsort	Tübingen
Eltern	Karl Schenk, kaufm. Angestellter i.R. Helgi Schenk, geb. Rilling, Hausfrau
Geschwister	Dr. Martin Schenk, Biochemiker Stefanie Engel, Steuerberaterin
Familienstand	Ledig
Staatsangehörigkeit	Deutsch

### Ausbildungsdaten

Schulausbildung	1985 – 1989	
	Grundschule Gomaringen	
	1989 – 1998	
	Isolde-Kurz Gymnasium Reutlingen	
	Abschluß: Abitur	
Ersatzdienst	1998-1999	
	Zivildienst im Winghofer Medicum, Rottenburg	
	1999-2000	
	Rettungssanitäterausbildung ASB Mannheim	
Studium	03/2000	Immatrikulation an der Eberhard Karls Universität in Tübingen
	21.03.2002	Ärztliche Vorprüfung
	25.03.2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	06.09.2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	24.11.2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung